

P.I. PCT 0205
04-2848

Titulo: Combinación de un agonista del receptor de aldosterona con un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION

Dirección: 700 chesterfield Parkway,
Chesterfield, Missouri 63017.
1732. Estados Unidos de
América.

A poderado: CARLOS R. OLARTE

Fecha: 19 Enero 2004

CLASIFICACION: A61K45/06

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04002848 00000000

Folios: 136

ación

Fecha (ARD): 2004-01-19 09:02:10

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PHARMACIA CORPORATION.

Dirección: 700 Chesterfield Parkway, Chesterfield, Missouri 63017-1732, Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

/ENTOR (ES)
(72)

Nombre: BRADLEY T. KELLEY; ELLEN G. MCMAHON; RICARDO ROCHA.

Dirección: 1861 Sweetlake Court, Chesterfield, MO 63017, E.U.A.; 9154 Park Haven Lane, Sunset Hills, MO 63126, E.U.A.; 7 Crimson King Trail, Flemington, NJ 08822, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2 ESTADOUNIDENSE; 3. COLOMBIANA

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/22896

Fecha Julio 18, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/007993

Fecha Enero 30, 2003

⑥

Título (54)

COMBINACION DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG

CoA REDUCTASA.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K45/06

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 19, 2001

(31) Número de Solicitud

60/306,336

⑨

Comprobante de pago No. 59,616; 1,262

Fecha 22-08-03; 08-01-04

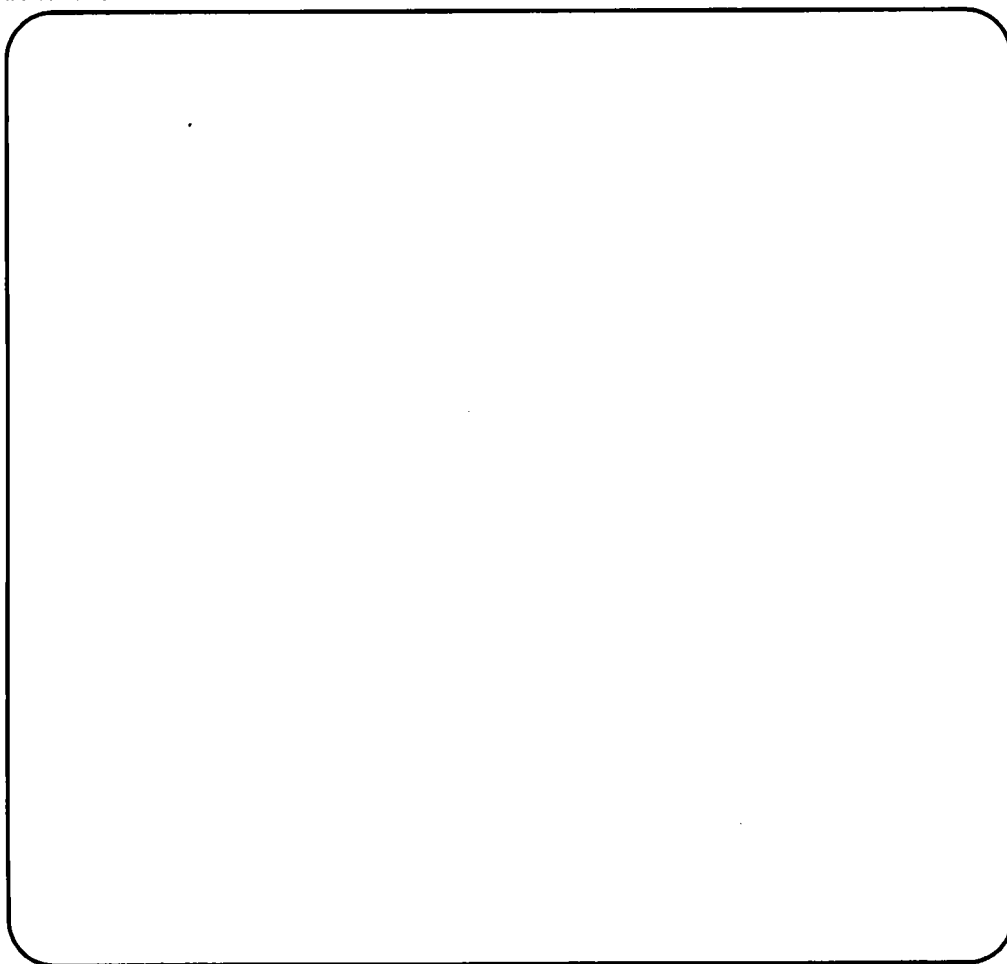
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04002848 00000000

Folios: 136

NIT : 800176089-2

Fecha (AND): 2004-01-19 09:02:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,616
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04002640 00000000

Folios: 136

Fecha (AMD): 2004-01-19 09:02:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT

NIT : 800176089-2 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,262
FECHA : ENERO 8 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594220	08/01/2004	930,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	\$ 87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/007993 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 45/06**,
31/585, 31/44, 31/40, 31/365, 31/22 // (A61K 31/585,
31:44) (A61K 31/585, 31:40) (A61K 31/585, 31:365)
(A61K 31/585, 31:22)

(21) International Application Number: PCT/US02/22896

(22) International Filing Date: 18 July 2002 (18.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60,306,336 19 July 2001 (19.07.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PHAR-
MACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent
Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E,
St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KELLER, Bradley,
T.** [US/US]; 1861 Sweet Lake Court, Chesterfield, MO
63017 (US). **MCMAHON, Ellen, G.** [US/US]; 9154 Park
Haven Lane, Sunset Hills, MO 63126 (US). **ROCHA, Ri-
cardo** [US/US]; 5314 George Court, Apt. A, Gurnee, IL
60031 (US).

(74) Agents: **SCHUH, Joseph, R.** et al.; Pharmacia Corpora-
tion, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh
Blvd., St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION OF AN ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST AND AN HMG COA REDUCTASE IN-
HIBITOR

(57) Abstract: Novel methods and combinations for the treatment and/or prophylaxis of a pathologic condition in a subject, wherein
the methods comprise the administration of one or more HMG Co-A reductase inhibitors and one or more aldosterone receptor an-
tagonists, and the combinations comprise one or more HMG Co-A reductase inhibitors and one or more of said aldosterone receptor
antagonists.



WO 03/007993 A1

COMBINATION OF AN ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST AND AN HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to methods for the treatment and/or
10 prophylaxis of one or more pathogenic effects in a subject arising from or
exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, especially in the presence of
dyslipidemia or in a subject susceptible to or suffering from dyslipidemia.
Particularly, the invention relates to the use of an aldosterone receptor antagonist
combined with the use of an HMG CoA reductase inhibitor for the treatment of one
15 or more pathogenic effects selected from, but not limited to, cardiovascular-related
conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions,
musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-
related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions.
More particularly, the invention relates to treating one or more of said conditions
20 with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an
epoxy-steroidal compound, such as eplerenone.

Description of the Related Art

25 Aldosterone Receptor Antagonists

Aldosterone (ALDO) is the body's most potent known
mineralocorticoid hormone. As connoted by the term mineralocorticoid, this steroid
hormone has mineral-regulating activity. It promotes Na^+ reabsorption not only in
the kidney, but also from the lower gastrointestinal tract and salivary and sweat
30 glands, each of which represents classic ALDO-responsive tissues. ALDO
regulates Na^+ and water resorption at the expense of potassium (K^+) and magnesium
(Mg^{2+}) excretion.

ALDO can also provoke responses in nonepithelial cells. These

responses can have adverse consequences on the structure and function of the cardiovascular system and other tissues and organs. Hence, ALDO can contribute to the organ failures for multiple reasons.

5 Multiple factors regulate ALDO synthesis and metabolism. These include renin as well as non-renin-dependent factors (such as K^+ , ACTH) that promote ALDO synthesis. Hepatic blood flow, by regulating the clearance of circulating ALDO, helps determine its plasma concentration, an important factor in heart failure characterized by reduction in cardiac output and hepatic blood flow.

10 The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the hormonal mechanisms involved in regulating pressure/volume homeostasis and also in the development of hypertension. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system begins with renin secretion from the juxtaglomerular cells in the
15 kidney and culminates in the formation of angiotensin II, the primary active species of this system. This octapeptide, angiotensin II, is a potent vasoconstrictor and also produces other physiological effects such as stimulating aldosterone secretion, promoting sodium and fluid retention, inhibiting renin secretion, increasing sympathetic nervous system activity, stimulating vasopressin secretion, causing
20 positive cardiac inotropic effect and modulating other hormonal systems.

Previous studies have shown that antagonizing angiotensin II binding at its receptors is a viable approach to inhibit the renin-angiotensin system, given the pivotal role of this octapeptide which mediates the actions of the renin-
25 angiotensin system through interaction with various tissue receptors. There are several known angiotensin II antagonists, both peptidic and non-peptidic in nature.

Many aldosterone receptor blocking drugs are known. For example, spironolactone is a drug that acts at the mineralocorticoid receptor level by
30 competitively inhibiting aldosterone binding. This steroidal compound has been used for blocking aldosterone-dependent sodium transport in the distal tubule of the kidney in order to reduce edema and to treat essential hypertension and primary hyperaldosteronism [F. Mantero et al, *Clin. Sci. Mol. Med.*, 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]. Spironolactone is also used commonly in the treatment of other
35 hyperaldosterone-related diseases such as liver cirrhosis and congestive heart failure. Progressively increasing doses of spironolactone from 1 mg to 400 mg per

day [i.e., 1 mg/day, 5 mg/day, 20 mg/day] were administered to a spironolactone-intolerant patient to treat cirrhosis-related ascites [P.A. Greenberger et al, N. Eng. Reg. Allergy Proc., 7(4), 343-345 (Jul-Aug, 1986)]. It has been recognized that development of myocardial fibrosis is sensitive to circulating levels of both

5 Angiotensin II and aldosterone, and that the aldosterone antagonist spironolactone prevents myocardial fibrosis in animal models, thereby linking aldosterone to excessive collagen deposition [D. Klug et al, Am. J. Cardiol., 71 (3), 46A-54A (1993)]. Spironolactone has been shown to prevent fibrosis in animal models irrespective of the development of left ventricular hypertrophy and the presence of

10 hypertension [C.G. Brilla et al, J. Mol. Cell. Cardiol., 25(5), 563-575 (1993)]. Spironolactone at a dosage ranging from 25 mg to 100 mg daily is used to treat diuretic-induced hypokalemia, when orally-administered potassium supplements or other potassium-sparing regimens are considered inappropriate [Physicians' Desk Reference, 55th Edn., p. 2971, Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J.

15 (2001)].

Previous studies have shown that inhibiting angiotensin converting enzyme (ACE) inhibits the renin-angiotensin system by substantially complete blockade of the formation of angiotensin II. Many ACE inhibitors have been used clinically to

20 control hypertension. While ACE inhibitors may effectively control hypertension, side effects are common including chronic cough, skin rash, loss of taste sense, proteinuria and neutropenia.

Moreover, although ACE inhibitors effectively block the formation of

25 angiotensin II, aldosterone levels are not well controlled in certain patients having cardiovascular diseases. For example, despite continued ACE inhibition in hypertensive patients receiving captopril, there has been observed a gradual return of plasma aldosterone to baseline levels [J. Staessen et al, J. Endocrinol., 91, 457-465 (1981)]. A similar effect has been observed for patients with myocardial

30 infarction receiving zofenopril [C. Borghi et al, J. Clin. Pharmacol., 33, 40-45 (1993)]. This phenomenon has been termed "aldosterone escape".

Another series of steroidal-type aldosterone receptor antagonists is exemplified by epoxy-containing spironolactone derivatives. For example, U.S.

35 Patent No. 4,559,332 issued to Grob et al describes 9 α ,11 α -epoxy-containing spironolactone derivatives as aldosterone antagonists useful as diuretics. These

9 α ,11 α -epoxy steroids have been evaluated for endocrine effects in comparison to spironolactone [M. de Gasparo et al, J. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650-656 (1987)].

Another series of steroidal-type aldosterone receptor antagonists is
5 exemplified by drospirenone. Developed by Schering AG, this compound is a potent antagonist of mineralocorticoid and androgenic receptors, while also possessing progestagenic characteristics.

Combinations of an aldosterone antagonist and an ACE inhibitor have been
10 investigated for treatment of heart failure. It is known that mortality is higher in patients with elevated levels of plasma aldosterone and that aldosterone levels increase as CHF progresses from activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS). Routine use of a diuretic may further elevate aldosterone levels. ACE inhibitors consistently inhibit angiotensin II production but exert only a mild
15 and transient antialdosterone effect.

Combining an ACE inhibitor and spironolactone has been suggested to provide substantial inhibition of the entire RAAS. For example, a combination of enalapril and spironolactone has been administered to ambulatory patients with
20 monitoring of blood pressure [P. Poncelet et al, Am. J. Cardiol., 65(2), 33K-35K (1990)]. In a 90-patient study, a combination of captopril and spironolactone was administered and found effective to control refractory CHF without serious incidents of hyperkalemia [U. Dahlstrom et al, Am. J. Cardiol., 71, 29A-33A (21 Jan 1993)]. Spironolactone coadministered with an ACE inhibitor was reported to
25 be highly effective in 13 of 16 patients afflicted with congestive heart failure [A.A. van Vliet et al, Am. J. Cardiol., 71, 21A-28A (21 Jan 1993)]. Clinical improvements have been reported for patients receiving a co-therapy of spironolactone and the ACE inhibitor enalapril, although this report mentions that controlled trials are needed to determine the lowest effective doses and to identify
30 which patients would benefit most from combined therapy [F. Zannad, Am. J. Cardiol., 71(3), 34A-39A (1993)]. In the Randomized Aldactone Evaluation Study, the effect of spironolactone and an ACE inhibitor were evaluated in 1663 patients with severe heart failure [B. Pitt, et al. NEJM 341(10):709-17 (1999)]. Results from this study showed a 30% reduction in mortality and a 35% reduction in
35 hospitalizations, when spironolactone was added to ACE inhibitor therapy. A larger clinical study, EPHESUS, is currently underway to test the efficacy of

eplerenone (epoxymexrenone), in combination with an ACE inhibitor, in over 6000 patients.

Combinations of an angiotensin II receptor antagonist and aldosterone
5 receptor antagonist, are known. For example, PCT Application No. US91/09362 published 25 June 1992 describes treatment of hypertension using a combination of an imidazole-containing angiotensin II antagonist compound and spironolactone.

Combination therapies with an aldosterone antagonist may also be used as
10 contraceptives. Combinations of drospirenone with estradiol (SH-641, Angeliq) and drospirenone with ethinyl estradiol (SH-470, Yasmin) are known. SH-470 is approved for use as an oral contraceptive.

HMG-CoA Reductase Inhibitors

15

Numerous antihyperlipidemic agents having different modes of action have been disclosed in the literature as useful for the treatment of hyperlipidemic conditions and disorders. These agents include, for example, commercially available drugs such as nicotinic acid, bile acid sequestrants including
20 cholestyramine and colestipol, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors ("HMG Co-A reductase inhibitors" or "statins"), probucol, and fibric acid derivatives including gemfibrozil and clofibrate.

The class of antihyperlipidemic agents known as HMG Co-A reductase
25 inhibitors operates by inhibiting the hepatic enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase ("HMG Co-A reductase"). Direct inhibition of HMG Co-A reductase by the monotherapeutic administration of HMG Co-A reductase inhibitors such as pravastatin has been shown to be a clinically effective method of lowering serum LDL cholesterol. Sacks et al., "The Effect of Pravastatin on Coronary Events
30 after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels", New England Journal of Medicine, 335(14):1001-9 (1996). Monotherapeutic treatment with pravastatin may lead to upregulation of cell surface LDL receptors as a

mechanism to provide cholesterol to the liver in support of bile acid synthesis. Fujioka et al., "The Mechanism of Comparable Serum Cholesterol Lowering Effects of Pravastatin Sodium, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Inhibitor, between Once- and Twice-Daily Treatment Regimens in Beagle Dogs and
5 Rabbits", Jpn. J. Pharmacol., Vol. 70, pp. 329-335 (1996).

The administration of an apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitor in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor is generally disclosed in PCT Application WO98/40375.

10

The treatment of hypercholesterolemia with an HMG Co-A reductase inhibitor in combination with a bile acid sequestering resin also has been reported in the literature. The administration of the HMG Co-A reductase inhibitor lovastatin in combination with the bile acid sequestering resin colestipol is disclosed in Vega
15 et al., "Treatment of Primary Moderate Hypercholesterolemia With Lovastatin (Mevinolin) and Colestipol", JAMA, Vol. 257(1), pp. 33-38 (1987). The administration of the HMG Co-A reductase inhibitor pravastatin in combination with the bile acid sequestering resin cholestyramine is disclosed in Pan et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with
20 cholestyramine in hypercholesterolemia", Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 48, No. 2, pp. 201-207 (August 1990). The administration of a combination therapy comprising a cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitor and a HMG Co-A reductase inhibitor is disclosed in U.S. Patent 5,932,587.

25 The treatment of hypercholesterolemia with other selected combination regimens also has been reported in the literature. Ginsberg, "Update on the Treatment of Hypercholesterolemia, with a Focus on HMG Co-A Reductase Inhibitors and Combination Regimens", Clin. Cardiol., Vol. 18(6), pp. 307-315 (June 1995), reports that, for resistant cases of hypercholesterolemia, therapy
30 combining an HMG Co-A reductase inhibitor with either a bile acid sequestering resin, niacin or a fibric acid derivative generally is effective and well tolerated.

Pasternak et al., "Effect of Combination Therapy with Lipid-Reducing Drugs in Patients with Coronary Heart Disease and 'Normal' Cholesterol Levels", Annals of Internal Medicine, Vol. 125, No. 7, pp. 529-540 (October 1, 1996) reports that treatment with either a combination of the HMG Co-A reductase inhibitor
5 pravastatin and nicotinic acid or a combination of pravastatin and the fibric acid derivative gemfibrozil can be effective in lowering LDL cholesterol levels.

Some combination therapies for the treatment of cardiovascular disease have been described in the literature. Combinations of ASBT inhibitors with HMG CoA
10 reductase inhibitors useful for the treatment of cardiovascular disease are disclosed in U.S. Patent Application No. 09/037,308.

A combination therapy of fluvastatin and niceritrol is described by J. Sasaki et al. (Id.). Those researchers conclude that the combination of fluvastatin with
15 niceritrol "at a dose of 750 mg/day dose does not appear to augment or attenuate beneficial effects of fluvastatin."

L. Cashin-Hemphill et al. (J. Am. Med. Assoc., 264 (23), 3013-17 (1990)) describe beneficial effects of a combination therapy of colestipol and niacin on
20 coronary atherosclerosis. The described effects include nonprogression and regression in native coronary artery lesions.

25 A combination therapy of acipimox and simvastatin shows beneficial HDL effects in patients having high triglyceride levels (N. Hoogerbrugge et al., J. Internal Med., 241, 151-55 (1997)).

Sitostanol ester margarine and pravastatin combination therapy is described
30 by H. Gylling et al. (J. Lipid Res., 37, 1776-85 (1996)). That therapy is reported to simultaneously inhibit cholesterol absorption and lower LDL cholesterol

significantly in non-insulin-dependent diabetic men.

Brown et al. (New Eng. J. Med., 323 (19), 1289-1339 (1990)) describe a combination therapy of lovastatin and colestipol which reduces atherosclerotic lesion progression and increase lesion regression relative to lovastatin alone.

A combination therapy of an apoB secretion inhibitor with a CETP inhibitor was disclosed by Chang et al. in PCT Patent Application No. WO 9823593.

Buch et al. (PCT Patent Application No. WO 9911263) describe a combination therapy comprising amlodipine and a statin compound for treating subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia, and to treat symptoms of cardiac arrest. Buch et al. describe in PCT Patent Application No. WO 9911259 a combination therapy comprising amlodipine and atorvastatin.

Scott et al. (PCT Patent Application No. WO 9911260) describe a combination therapy comprising atorvastatin and an antihypertensive agent.

Dettmar and Gibson (UK Patent Application No. GB 2329334 A) claim a therapeutic composition useful for reducing plasma low density lipoprotein and cholesterol levels, wherein the composition comprises an HMG CoA reductase inhibitor and a bile complexing agent.

The above references show continuing need to find safe, effective agents for the prophylaxis or treatment of diseases.

Combination Therapy

Improved drug therapies, especially for patients who do not satisfactorily respond to conventional drug therapies, are highly desirable. Further, the increasing

prevalence of such pathogenic effects, particularly effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions, suggests that newer therapeutic interventions and strategies are needed to replace or complement current approaches. The present invention addresses this need and provides a new drug therapy comprising the administration of one or more compounds that are aldosterone antagonists combined with the use of one or more compounds that are HMG CoA reductase inhibitors, for the treatment of one or more of said pathogenic effects arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity in a population of subjects characterized by or susceptible to dyslipidemia. Of interest are pathogenic effects arising from atherosclerosis, thus in one embodiment combination therapy would be used to prevent or treat myocardial infarction or stroke. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat hypertension or heart failure or vascular disease. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat renal dysfunction or end-organ damage. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat diabetes. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat Alzheimers Disease or dementia or depression. Such therapies are not limited to two components but may include one or more additional therapeutic compounds (e.g. a triple therapy) for treating the same or related disorders and provide some additional benefit to the patient.

The novel combinations of the present invention exhibit, for example, improved efficacy, improved potency, and/or reduced dosing requirements for the active compounds relative to therapeutic regimens previously disclosed in the published literature.

Among the various aspects of the invention are:

1. Methods for the treatment and/or prophylaxis of one or more pathogenic effects in a subject arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, wherein the method comprises administering therapeutically effective amounts of an aldosterone receptor antagonist and a HMG CoA reductase inhibitor.
2. Methods for the treatment of one or more pathogenic effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions, methods comprising administering therapeutically effective amounts of an aldosterone receptor antagonist and a HMG CoA reductase inhibitor.
3. In another aspect, invention provides method of treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal compound such as eplerenone.
4. In another aspect, invention provides method of treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is a spiro lactone compound such as spironolactone.
5. The invention is further directed to combinations, including pharmaceutical compositions, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.
6. In another aspect, said combination comprises one or more HMG Co-A reductase inhibitors and an aldosterone receptor antagonist, wherein said antagonist is an epoxy-steroidal compound such as eplerenone.
7. In another aspect, said combination comprises one or more HMG Co-A reductase inhibitors and an aldosterone receptor antagonist, wherein said antagonist is a spiro lactone compound such as spironolactone.

8. The invention is further directed to kits comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.
9. The invention is further directed to the preparation of a medicament, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.

Other aspects of the invention will be in part apparent and in part pointed out hereinafter.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

It has been discovered that the administration to a subject of one or more aldosterone receptor antagonists (particularly those aldosterone receptor antagonists selected from the specific group consisting of compounds described below) and one or more HMG Co-A reductase inhibitors (particularly those HMG Co-A reductase inhibitors selected from the specific group consisting of compounds described below) provides improved results in the prophylaxis and/or treatment of one or more pathogenic effects in a subject arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, especially in the presence of dyslipidemia or in a subject susceptible to or suffering from dyslipidemia. Particularly, the invention relates to the use of an aldosterone receptor antagonist combined with the use of an HMG CoA reductase inhibitor for the treatment of one or more pathogenic effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions. Of interest are pathogenic effects arising from atherosclerosis, thus in one embodiment combination therapy would be used to prevent or treat myocardial infarction or

stroke or endothelial dysfunction. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat hypertension or heart failure or left ventricular hypertrophy or vascular disease. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat renal dysfunction or target-organ damage. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat diabetes or obesity or Syndrome X or cachexia or skin disorders. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat Alzheimers Disease or dementia or depression or memory loss or drug addiction or drug withdrawal or depression or brain damage. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat osteoporosis or muscle weakness. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat arthritis or tissue rejection or septic shock or anaphylaxis or tobacco-related pathological effects. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat thrombosis or cardiac arrhythmias. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat tissue proliferative diseases or cancer. More particularly, the invention relates to treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal compound, such as eplerenone.

In a separate embodiment, one or more of said pathogenic effects may be therapeutically or prophylactically treated with monotherapy, comprising administration of one or more of said aldosterone receptor antagonists at a dose effective for treating or preventing said pathogenic effect.

Aldosterone Receptor Antagonists

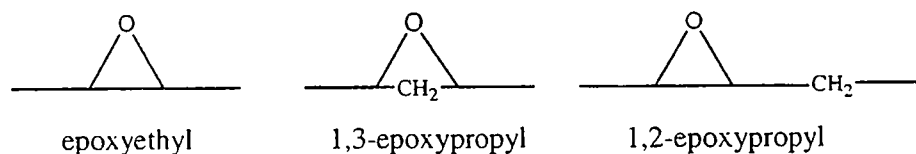
The term "aldosterone antagonist" denotes a compound capable of binding to an aldosterone receptor, as a competitive inhibitor of the action of aldosterone itself at the receptor site, so as to modulate the receptor-mediated activity of aldosterone.

The aldosterone antagonists used in the methods of the present invention generally are spiro lactone-type steroidal compounds. The term "spiro lactone-type" is intended to characterize a structure comprising a lactone moiety attached to a

12

steroid nucleus, typically at the steroid "D" ring, through a spiro bond configuration. A subclass of spirolactone-type aldosterone antagonist compounds consists of epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds such as eplerenone. Another subclass of spirolactone-type antagonist compounds consists of non-epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds such as spironolactone.

The epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds used in the method of the present invention generally have a steroidal nucleus substituted with an epoxy-type moiety. The term "epoxy-type" moiety is intended to embrace any moiety characterized in having an oxygen atom as a bridge between two carbon atoms, examples of which include the following moieties:



The term "steroidal", as used in the phrase "epoxy-steroidal", denotes a nucleus provided by a cyclopenteno-phenanthrene moiety, having the conventional "A", "B", "C" and "D" rings. The epoxy-type moiety may be attached to the cyclopentenophenanthrene nucleus at any attachable or substitutable positions, that is, fused to one of the rings of the steroidal nucleus or the moiety may be substituted on a ring member of the ring system. The phrase "epoxy-steroidal" is intended to embrace a steroidal nucleus having one or a plurality of epoxy-type moieties attached thereto.

Epoxy-steroidal aldosterone antagonists suitable for use in the present methods include a family of compounds having an epoxy moiety fused to the "C" ring of the steroidal nucleus. Especially preferred are 20-spiroxane compounds characterized by the presence of a 9'Y,11'Y-substituted epoxy moiety. Compounds 1 through 11, below, are illustrative 9'Y,11'Y-epoxy-steroidal compounds that may be used in the present methods. A particular benefit of using epoxy-steroidal aldosterone antagonists, as exemplified by eplerenone, is the high selectivity of this group of aldosterone antagonists for the mineralocorticoid receptor. The superior

selectivity of eplerenone results in a reduction in side effects, that can be caused by aldosterone antagonists that exhibit non-selective binding to non-mineralocorticoid receptors, such as androgen or progesterone receptors.

These epoxy steroids may be prepared by procedures described in Grob et
5 al., U.S. Patent No. 4,559,332. Additional processes for the preparation of 9,11-
epoxy steroidal compounds and their salts are disclosed in Ng et al., WO97/21720
and Ng et al., WO98/25948.

15

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

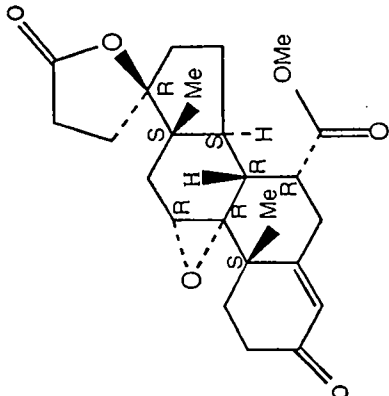
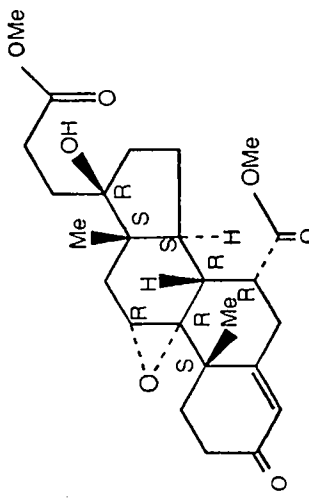
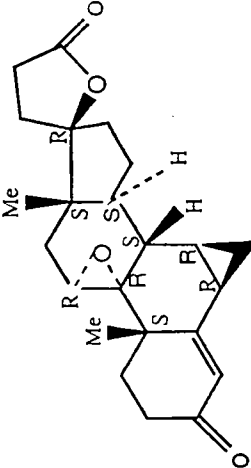
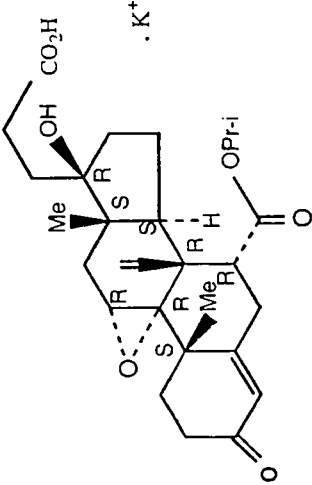
Compound #	Structure	Name
1		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone, methyl ester, (7 α , 11 α , 17 β) -
2		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, dimethyl ester, (7 α , 11 α , 17 β) -

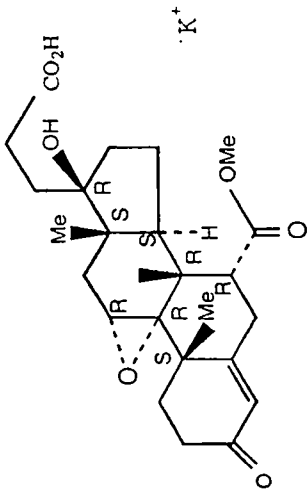
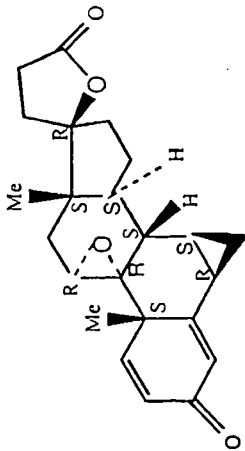
TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

Compound #	Structure	Name
3		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone, (6 β , 7 β , 11 α , 17 β)-
4		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, 7-(1-methylethyl) ester, monopotassium salt, (7 α , 11 α , 17 β)-

Handwritten signature

17

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

Compound #	Structure	Name
5		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, 7-methylethyl) ester, monopotassium salt, (7 α , 11 α , 17 β) -
6		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-1,4,6-triene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone (6 β , 7 β , 11 α) -

10

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

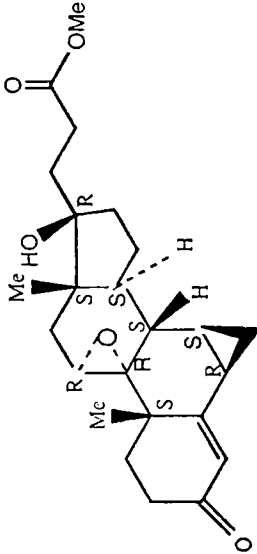
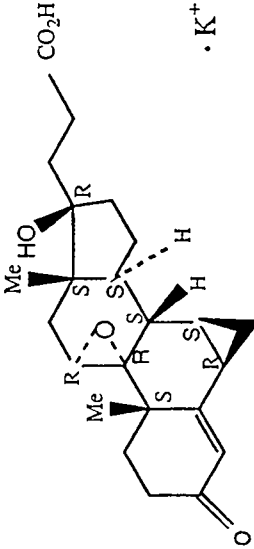
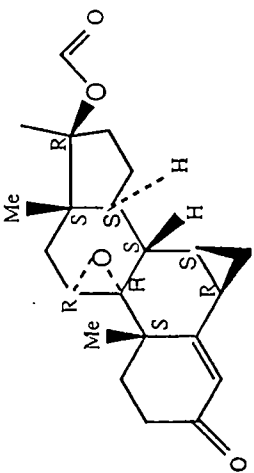
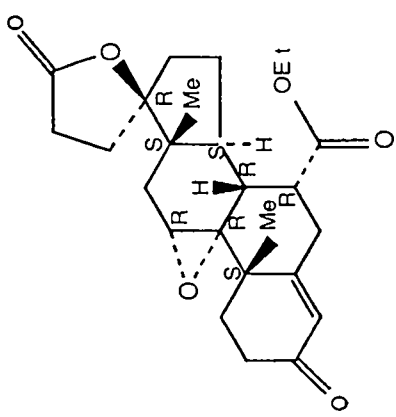
Compound #	Structure	Name
5		
7		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, methyl ester, (6β,7β,11α,17β) -
8		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, monopotassium salt, (6β,7β,11α,17β) -
10		

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

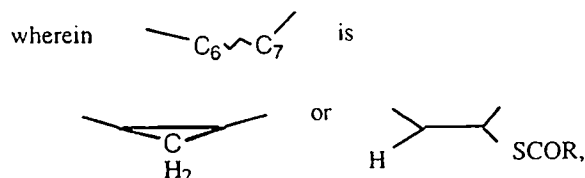
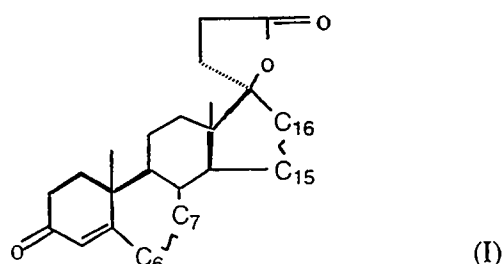
Compound #	Structure	Name
9		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-1,4,6-triene-21-carboxy acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-
10		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone, ethyl ester, (7 α ,11 α ,17 β)-

16

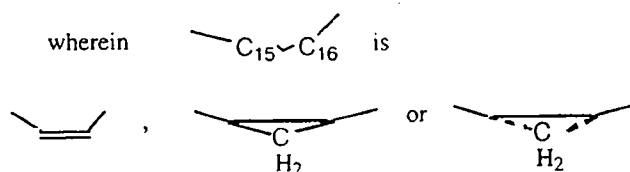
21

Of particular interest is the compound eplerenone (also known as epoxymexrenone) which is compound 1 as shown above. Eplerenone is an aldosterone receptor antagonist and has a higher specificity for aldosterone receptors than does, for example, spironolactone. Selection of eplerenone as the aldosterone antagonist in the present method would be beneficial to reduce certain side-effects such as gynecomastia that occur with use of aldosterone antagonists having less specificity.

Non-epoxy-steroidal aldosterone antagonists suitable for use in the present methods include a family of spirolactone-type compounds defined by Formula I:



wherein R is lower alkyl of up to 5 carbon atoms, and



Lower alkyl residues include branched and unbranched groups, preferably methyl, ethyl and n-propyl.

Specific compounds of interest within Formula I are the following:

7 α -acetylthio-3-oxo-4,15-androstadiene-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-one;

3-oxo-7 α -propionylthio-4,15-androstadiene-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-

one;

6 β ,7 β -methylene-3-oxo-4,15-androstadiene-[17((β -1')-spiro-5')]perhydrofuran-2'-

one;

15 α ,16 α -methylene-3-oxo-4,7 α -propionylthio-4-androstene[17(β -1')-spiro-

5']perhydrofuran-2'-one;

6 β ,7 β ,15 α ,16 α -dimethylene-3-oxo-4-androstene[17(β -1')-spiro-5']-

perhydrofuran-2'-one;

7 α -acetylthio-15 β ,16 β -Methylene-3-oxo-4-androstene-[17(β -1')-spiro-

5']perhydrofuran-2'-one;

10 15 β ,16 β -methylene-3-oxo-7 β -propionylthio-4-androstene-[17(β -1')-spiro-

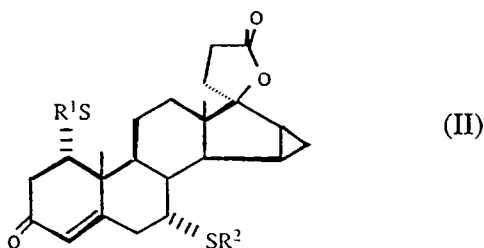
5']perhydrofuran-2'-one; and

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-4-androstene-[17(β -1')-spiro-

5']perhydrofuran-2'-one.

15 Methods to make compounds of Formula I are described in U.S. Patent No. 4,129,564 to Wiechart et al. issued on 12 December 1978.

Another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is defined by Formula II:



20 wherein R¹ is C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃ acyl and R² is H or C₁₋₃-alkyl.

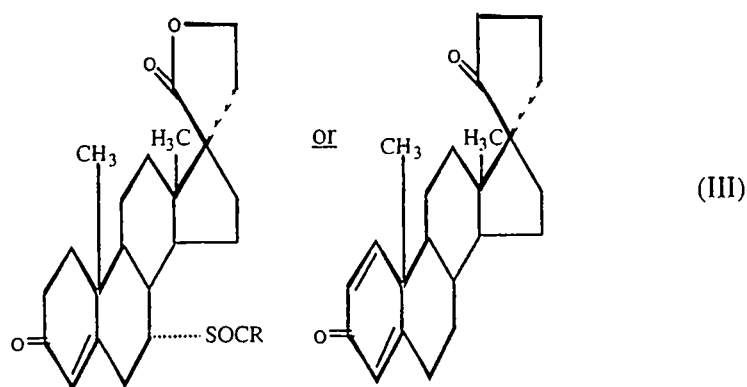
Specific compounds of interest within Formula II are the following:

1 α -acetylthio-15 β ,16 β -methylene-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone; and

15 β ,16 β -methylene-1 α ,7 α -dimethylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone.

Methods to make the compounds of Formula II are described in U.S. Patent No. 4,789,668 to Nickisch et al. which issued 6 December 1988.

Yet another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is defined by a structure of Formula III:

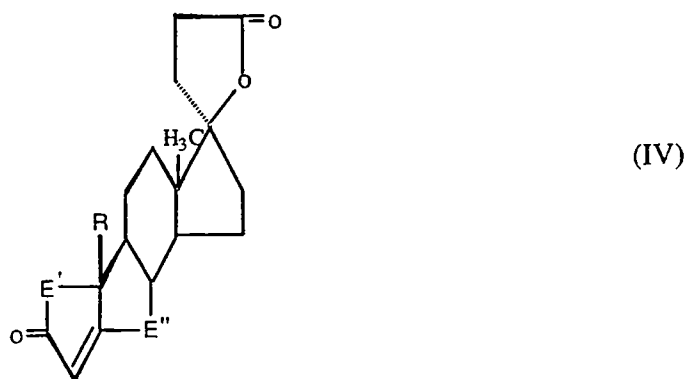


wherein R is lower alkyl, with preferred lower alkyl groups being methyl, ethyl, propyl and butyl. Specific compounds of interest include:

- 3 β ,21-dihydroxy-17 α -pregna-5,15-diene-17-carboxylic acid γ -lactone;
- 3 β ,21-dihydroxy-17 α -pregna-5,15-diene-17-carboxylic acid γ -lactone 3-acetate;
- 3 β ,21-dihydroxy-17 α -pregn-5-ene-17-carboxylic acid γ -lactone;
- 3 β ,21-dihydroxy-17 α -pregn-5-ene-17-carboxylic acid γ -lactone 3-acetate;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-17-carboxylic acid γ -lactone;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diene-17-carboxylic acid γ -lactone;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diene-17-carboxylic acid γ -lactone;
- 7 α -acylthio-21-hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-17-carboxylic acid γ -lactone; and
- 7 α -acetylthio-21-hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-17-carboxylic acid γ -lactone.

Methods to make the compounds of Formula III are described in U.S. Patent No. 3,257,390 to Patchett which issued 21 June 1966.

Still another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is represented
5 by Formula IV:

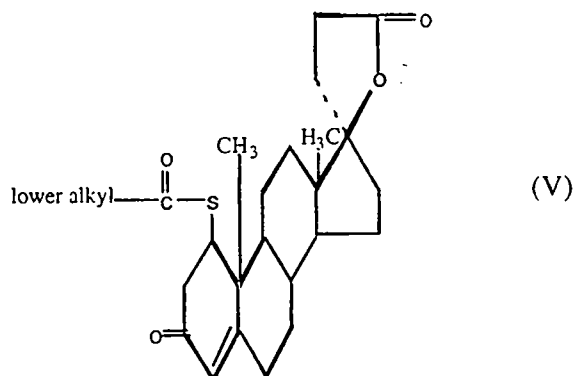


wherein E' is selected from the group consisting of ethylene, vinylene and (lower alkanoyl)thioethylene radicals, E'' is selected from the group consisting of ethylene, vinylene, (lower alkanoyl)thioethylene and (lower alkanoyl)thiopropylene radicals; R is a
10 methyl radical except when E' and E'' are ethylene and (lower alkanoyl) thioethylene radicals, respectively, in which case R is selected from the group consisting of hydrogen and methyl radicals; and the selection of E' and E'' is such that at least one (lower alkanoyl)thio radical is present.

18

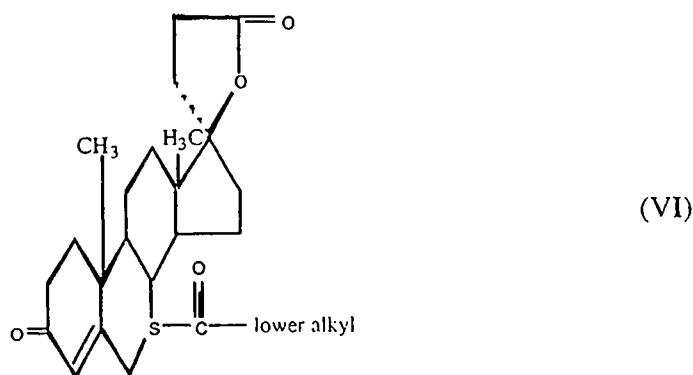
25

A preferred family of non-epoxy-steroidal compounds within Formula IV is represented by Formula V:



- 5 A more preferred compound of Formula V is
1-acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone.

Another preferred family of non-epoxy-steroidal compounds within Formula IV is represented by Formula VI:



10

More preferred compounds within Formula VI include the following:

- 7 α -acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone;
7 β -acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone;
15 1 α ,7 α -diacetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-androsta-4,6-dien-3-one
lactone;
7 α -acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-one lactone;
7 α -acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-19-norandrost-4-en-3-one

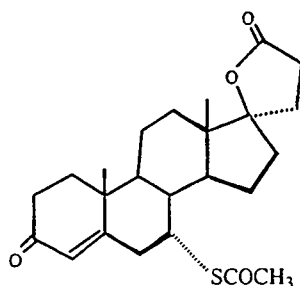
lactone; and

7 α -acetylthio-17 α -(2-carboxyethyl)-17 β -hydroxy-6 α -methylandro-4-en-3-one
lactone;

5 In Formulae IV-VI, the term "alkyl" is intended to embrace linear and branched alkyl radicals containing one to about eight carbons. The term "(lower alkanoyl)thio"

embraces radicals of the formula lower alkyl $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---S}$.

Of particular interest is the compound spironolactone having the following
10 structure and formal name:



"spironolactone": 17-hydroxy-7 α -mercapto-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid γ -lactone acetate.

15

Methods to make compounds of Formulae IV-VI are described in U.S. Patent No. 3,013,012 to Cella et al. which issued 12 December 1961. Spironolactone is sold by G.D. Searle & Co., Skokie, Illinois, under the trademark "ALDACTONE", in tablet dosage form at doses of 25 mg, 50 mg and 100 mg per tablet.

20

Another family of steroidal aldosterone antagonists is exemplified by drospirenone, [6R-(6 α ,7 α ,8 β ,9 α ,10 β ,13 β ,14 α ,15 α ,16 α ,17 β)]-1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2'(5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione, CAS registration number 67392-87-4. Methods to make and use drospirenone are described in patent GB 1550568 1979, priority DE 2652761 1976.

10 HMG Co-A Reductase Inhibitors

The term "HMG Co-A reductase inhibitor" denotes a compound capable of reducing the rate of or completely blocking the reaction catalyzed by the enzyme HMG Co-A reductase. HMG Co-A reductase inhibitors encompassing a wide range of structures are useful in the combinations and methods of the present invention. Such

15 HMG Co-A reductase inhibitors may be, for example, compounds that have been synthetically or semi-synthetically prepared, compounds extracted from natural sources such as plants, or compounds isolated as fungal metabolites from cultures of suitable microorganisms. Nonlimiting examples of HMG Co-A reductase inhibitors that may be used in the present invention include those HMG Co-A reductase inhibitors disclosed in

20 Table 2, including the diastereomers, enantiomers, racemates, salts, tautomers, conjugate acids, and prodrugs of the HMG Co-A reductase inhibitors of Table 2. The therapeutic compounds of Table 2 can be used in the present invention in a variety of forms, including acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions, and tautomers.

TABLE 2

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
E-enfluorex	23602-78-0	ES 474498, Servier
Fluvastatin	93957-54-1	EP 244364, Sandoz
Lovastatin	75330-75-5	EP 22478, Merck & Co.
Pravastatin	81093-37-0	DE 3122499, Sankyo
Simvastatin	79902-63-9	EP 33538, Merck & Co.
Atorvastatin	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
Cerivastatin	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
Bervastatin and related benzopyrans	132017-01-7	EP 380392, Merck KGaA
ZD-9720		WO97/06802
ZD-4522 (also called Rosuvastatin)	147098-20-2 (calcium salt); 147098-18-8 (sodium salt)	EP 521471; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp. 511-513 (1999)
BMS 180431	129829-03-4; 157243-11-3	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99; Bristol-Myers Squibb
NK-104 (also called pitavastatin and nisvastatin)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuk, Ogasawara, Tetrahedron: Assymetry, (1993), 4(2), 201-4; Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline Beecham
Carvastatin	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co. Ltd.
PD-135022	122548-95-2	Parke-Davis & Co.
Crilvastatin	120551-59-9	Pan Medica

20

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
(Carboxy dihydroxy-heptenyl)-sulfonylpyrroles including S-4522	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2, 139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	EP 464845; Shionogi
Boron analogs of di- and tripeptides	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, Sood Spielvogel, Hall, Eur. J. Med. Chem., (1990), 25(4), 301-8; Boron Biologicals
Zaragozic Acids	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
Seco-oxysterol analogs including U-88156	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, Hart and Hess, J. Med. Chem., (1994), 37(15), 2343-51; Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U-51862; and U-71690	39945-32-9	Pharmacia and Upjohn

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Pyridopyrimidines including acitemate	64405-40-9, 101197-99-3	Hermecz, Meszaros, Vasvari- Debreczy, Hovarth, Virag, and Sipos, Hung. Arzneim-Forsch., (1979), 29(12), 1833-5; Mitsubishi University
BMV 22566	129829-03-4	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99
Colestolone	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish and Schroepfer, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1976), 71(4), 984-9; American Home Products
CP-83101	130746-82-6, 130778-27-7	Wint and McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 25(11), 1289-97; Pfizer
Dalvastatin	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivedi and Golebiowski, J. Chromatogr., A (1994), 678(2), 259-63; Rhône-Poulenc Rorer
Dihydromevinolin	77517-29-4	Falck and Yang, Tetrahedron Lett., (1984), 25(33), 3563-66; Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauster, Brosz, and Srivastava, Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (207 th National Meeting, Part 1, MEDI 10, 1994); Dupont Merck

21

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Pyridyl and Pyrimidinyl- ethenyl-desmethyl-mevalonates including glenvastin	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, Von Kerekjarto, Krause, et al., J. Med. Chem., (1990), 33(1), 52-60; Hoechst Marion Roussel
GR 95030	157243-22-6	US 5316765; Glaxo Wellcome
Isoxazolopyridyl-mevalonates, carboxylic acids and esters	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7, 130619-08-8, 130619-09-9	EP 369323
Lactones of 6-phenoxy-3,5- dihydroxy-hexanoic acids	127502-48-1, 13606-66-1, 136034- 04-3	Jenderella, Granzer, Von Kerekjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann, et al., J. Med. Chem., (1991), 34(10), 2962- 83; Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabala, and Chang, J. Org. Chem., (1989), 54(24), 5708-12; Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	Stokker, J. Org. Chem., (1994), 59(20), 5983-6; Merck & Co.
Mevastatin	73573-88-3	JP 56051992; Sankyo
Pannorin	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkwa and Endo, J. Antibiot., (1991), 44(7), 762- 7; Toyoko Noko University

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Rawsonol	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley and Faulkner, Phytochemistry, (1989), 28(11), 2917-19; SmithKline Beecham
RP 61969	126059-69-6	EP 326386; Phone-Poulenc Rorer
Bile Acid Derived HMG Co-A Reductase Inhibitors Including Na S-2467 and S-2468		Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, Schulz, et al., Biochim. Biophys. Acta D, (1994), 1227(3), 137-54; Hoechst Marion Roussel
SC 32561	76752-41-5	US 4230626; Monsanto
SC 45355	125793-76-2	EP 329124; non-industrial source
Phosphorus Containing HMG Co-A Reductase Inhibitors Including SQ 33600	133983-25-2	US 5274155; Bristol-Myers Squibb
6-Aryloxymethyl-4- hydroxytetra-hydropyran-2- ones, carboxylic acids and salts	135054-71-6, 136215-82-2, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	EP 418648
Atorvastatin calcium (CI 981)	134523-03-8	Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer and Roth, Tetrahedron Lett., (1992), 33(17), 2283-4
Mevinolin Analogs		EP 245003
Pyranone Derivatives		US 4937259
1,2,4-Triazolidine-3,5-diones	16044-43-2	WO 9000897
Isoazolidine-3,5-diones	124756-24-7	EP 321090

22

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
CS-514	81181-70-6	DE 3122499
1,10-bis(carboxy- methylthio)decane	32827-49-9	DE 2038835
α , β -, and γ - alkylaminophenone analogs including N-phenyl- piperazinopropio-phenone		Huang and Hall, Eur. J. Med. Chem., (1996), 31(4), 281-90
3-Amino-1-(2,3,4-mononitro-, mono- or dihalophenyl)- propan-1-ones including 3- morpholino-or piperidino-1- (3-nitrophenyl)-propan-1-ones		Huang and Hall, Arch. Pharm., (1996), 329(7), 339-346
Substituted isoxazolo pyridinones	64769-68-2	US 4049813
Biphenyl derivatives		JP 07089898
4-[1-(Substituted phenyl)-2- oxo-pyrrolidin-4- yl]methoxybenzoic acids		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, Yamada and Shirasaka, Eur. J. Med. Chem., (1994), 29(9), 675-86
Dihydroxy(tetra-hydro- indazolyl, tetrahydrocyclo- pentapyrazolyl, or hexa- hydrocyclohepta-pyrazole)- heptenoate derivatives		US 5134155
HMG Co-A Reductase Inhibitors		British Biotech & Japan Tobacco
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
BMV-22566		
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Bristol-Myers Squibb
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Ono
HMG Co-A Reductase Inhibitors, Chiral		Chiroscience
HMG Co-A Reductase Inhibitors, isoxazolo-pyridine		Nissan Chemical
HMG Co-A Reductase Inhibitors, seco-oxysterol		Pharmacia & Upjohn
HMG Co-A Reductase Inhibitors, thiophene		Sandoz
HMG Co-A Reductase Inhibitors, 6-phenoxy-3,5- dihydroxyhexanoic acids		Hoechst Marion Roussel
Hypolipemics		Warner-Lambert
N-((1-methylpropyl)- carbonyl)-8- (2-(tetrahydro-4- hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2- yl)ethyl)-perhydro- isoquinoline		Sandoz
N-(1-oxododecyl)-4 α ,10- dimethyl-8-aza-trans-decal-3 β - ol		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
(S)-4-((2-(4-(4-fluorophenyl)- 5-methyl-2-(1-methylethyl)-6- phenyl-3-pyridinyl)- ethenyl)hydroxy-phosphinyl)- 3-hydroxybutanoic acid, disodium salt		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz

23

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
(4R-(4 α ,6 β (E)))-(6-(2-(5-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylethyl)-1-(2-pyridinyl)-pyrazol-4-yl)ethenyl)tetra-hydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one		Warner Lambert
5 β -aminoethyl-thiopentanoic acid derivatives		Boehringer Mannheim
6-amino-2-mercapto-5-methylpyrimidine-4-carboxylic acid		North Carolina University
6-phenoxyethyl- and 6-phenylethyl-(4-hydroxy-tetrahydropyran-2-one) analogues		Hoechst Marion Roussel

5

In one embodiment, the statin is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-4522 (also called rosuvastatin), BMS 180431, NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin), carvastatin, PD-135022, crilvastatin, acitemate, DMP-565, glenvastatin, L-659699, L-669262, S-2467, and S-2468.

In another embodiment, the statin is selected from the statins listed in Table 3 below. The individual patent documents referenced in Table 3 describe the preparation of these statins and are each herein incorporated by reference.

15

TABLE 3

Compound Number	Common Name	CAS Registry Number	Patent/Literature Reference for Preparation of Compound <i>Per Se</i>
B-1	Mevastatin	73573-88-3	U.S. 3,983,140
B-2	Lovastatin	75330-75-5	U.S. 4,231,938
B-3	Simvastatin	79902-63-9	U.S. 4,444,784
B-4	Pravastatin	81093-37-0	U.S. 4,346,227
B-5	Fluvastatin	93957-54-1	U.S. 4,739,073; U.S. 5,354,772
B-6	Atorvastatin	134523-00-5	EP 409281; U.S. 5,273,995
B-7	Cerivastatin	145599-86-6	U.S. 5,177,080
B-8	ZD-4522 (also called rosuvastatin)	147098-20-2	EP 521471, Example 7; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp. 511-513 (1999)
B-9	NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin)	141750-63-2	EP 0304063; CA 1336714

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting
5 of lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, cerivastatin, ZD-4522 (also called
rosuvastatin), and NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting
of lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, and ZD-4522 (also called
rosuvastatin).

10 In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting
of simvastatin, pravastatin, atorvastatin, and ZD-4522 (also called rosuvastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting
of cerivastatin, ZD-4522 (also called rosuvastatin) and NK-104 (also called pitavastatin,
nisvastatin, itavastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting of ZD-4522 (also called rosuvastatin) and NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting
5 of lovastatin, simvastatin, pravastatin, and atorvastatin.

As noted above, the aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy also may include the racemates and stereoisomers, such as diastereomers and enantiomers, of such inhibitors. Such
10 stereoisomers can be prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention. Isomers may include geometric isomers, for example cis isomers or trans isomers across a double bond. All such isomers are contemplated among the compounds of the present invention. Such isomers may be used in either pure form or in
15 admixture with those inhibitors described above.

Furthermore, as also noted above, the aldosterone receptor antagonists and/or the HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy may be composed or formulated as prodrugs. The term "prodrug" includes a compound that is a drug precursor that, following administration to a subject and subsequent absorption, is
20 converted to an active species *in vivo* via some process, such as metabolic conversion. Other products from the conversion process are easily disposed of by the body. More preferred prodrugs produce products from the conversion process that are generally accepted as safe. For example, the prodrug may be an acylated form of the active compound.

25 In addition to being particularly suitable for human use, the present combination therapy is also suitable for treatment of animals, including mammals such as horses, dogs, cats, rats, mice, sheep, pigs, and the like.

Crystalline Forms of Active Compounds

30

It is particularly useful to select a form of each active compound that is easily

handled, reproducible in form, easily prepared, stable and which is non-hygroscopic. By way of illustration and not limitation, several crystalline forms have been identified for the aldosterone antagonist eplerenone. These include Form H, Form L, various crystalline solvates and amorphous eplerenone. These forms, methods to make these forms and use
5 of these forms in preparing compositions and medicaments, are disclosed in the following publications, incorporated herein by reference: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 and WO 01/42272.

10 Definitions

The term "subject" as used herein refers to an animal, preferably a mammal, and particularly a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

The term "treatment" refers to any process, action, application, therapy, or the like, wherein a mammal, including a human being, is subject to medical aid with the
15 object of improving the mammal's condition, directly or indirectly, including lessening the progression of a pathological effect.

The terms "prophylaxis" and "prevention" include either preventing the onset of a clinically evident pathological condition altogether or preventing the onset of a preclinically evident stage of a pathological condition in individuals. These terms
20 encompass the prophylactic treatment of a subject at risk of developing a pathological condition.

The term "combination therapy" means the administration of two or more therapeutic agents to treat a pathological condition. Such administration encompasses co-administration of these therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as
25 in a single capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each inhibitor agent. In addition, such administration encompasses use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment regimen will provide beneficial effects of the drug combination in treating the pathological condition.

30 The phrase "therapeutically-effective" qualifies the amount of each agent that will achieve the goal of improvement in pathological condition severity and the frequency of

25

incidence over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to appropriate alkali metal salts, alkaline earth metal salts and other physiologically acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid, oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like. The specific salt(s) used will depend on the chemical structure of the active agent(s) in the pharmaceutical product. Methods for selecting pharmaceutically acceptable salts are well known in the pertinent art and can be found in standard text and reference books, such as the IUPAC Handbook of Pharmaceutical Salts, P. H. Stahl, et al., eds. (Wiley-VCH, 2002), incorporated herein by reference.

Mechanism of Action

Without being held to a specific mechanism of action for the present combination therapy, it is hypothesized that the administration of these selected aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors in combination is effective because of the simultaneous and interrelated responses of tissues and/or organs to these two distinct classes of drugs: marked down-regulation of aldosterone-stimulated genetic effects in response to the aldosterone antagonist and potent inhibition of de novo synthesis of cholesterol and various intermediates, in response to the HMG Co-A reductase inhibitor. A non-limiting example of an interrelated mechanism would be a decrease in aldosterone

synthesis, via reduction of the aldosterone precursor cholesterol due to an HMG Co-A reductase inhibitor. Such an effect would provide a cooperative benefit to the therapeutic use of an aldosterone receptor antagonist. Another mechanism for therapeutic interactions between an aldosterone antagonist and a HMG Co-A reductase inhibitor could arise from anti-inflammatory effects of these drugs, in cooperation with reductions in serum LDL and hypertension, which would provide additional therapeutic benefit in treating or preventing atherosclerosis-related diseases.

Advantages of Combination Therapy

The selected aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors of the present invention act in combination to provide more than an additive benefit. For example, administration of an aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor combination can result in the near-simultaneous reduction in pathogenic effects of multiple risk factors for atherosclerosis, such as high LDL levels, high aldosterone levels, high blood pressure, endothelial dysfunction, plaque formation and rupture, etc. can

The methods of this invention also provide for the effective prophylaxis and/or treatment of pathological conditions with reduced side effects compared to conventional methods known in the art. For example, administration of HMG Co-A reductase inhibitors can result in side effects such as, but not limited to, rhabdomyocytis, elevated liver enzymes, constipation, abdominal pain, dyspepsia, diarrhea, fever, flatulence, headache, myopathy, sinusitis, pharyngitis, myalgia, arthralgia, asthenia, and backpain. Rhabdomyocytis (muscle pain) and elevated liver enzymes (e.g., transaminases) occur more frequently at the highest recommended doses of most HMG Co-A reductase inhibitors. Reduction of the HMG Co-A reductase inhibitor doses in the present combination therapy below conventional monotherapeutic doses will minimize, or even eliminate, the side-effect profile associated with the present combination therapy relative to the side-effect profiles associated with, for example, monotherapeutic administration of HMG Co-A reductase inhibitors.

Periodic liver enzyme testing, typically every six months, is a routine procedure for subjects undergoing monotherapy with HMG Co-A reductase inhibitors. Because the

present combination therapy minimizes or eliminates the presence of elevated liver enzymes, liver enzyme testing of subjects undergoing the present combination therapy may be discontinued or required at a much lower frequency than for HMG Co-A reductase inhibitor monotherapy. The side effects associated with the HMG Co-A reductase inhibitors typically are dose-dependent and, thus, their incidence increases at higher doses. Accordingly, lower effective doses of the HMG Co-A reductase inhibitors will result in fewer side effects than seen with higher doses of HMG Co-A reductase inhibitors in monotherapy or decrease the severity of such side-effects. In addition, the use of an aldosterone antagonist may provide a direct benefit in preventing or treating liver dysfunction, including ascites formation and hepatic fibrosis.

Other benefits of the present combination therapy include, but are not limited to, the use of a selected group of aldosterone receptor antagonists that provide a relatively quick onset of therapeutic effect and a relatively long duration of action. For example, a single dose of one of the selected aldosterone receptor antagonists may stay associated with the aldosterone receptor in a manner that can provide a sustained blockade of mineralocorticoid receptor activation. Another benefit of the present combination therapy includes, but is not limited to, the use of a selected group of aldosterone receptor antagonists, such as the epoxy-steroidal aldosterone antagonists exemplified by eplerenone, which act as highly selective aldosterone antagonists, with reduced side effects that can be caused by aldosterone antagonists that exhibit non-selective binding to non-mineralocorticoid receptors, such as androgen or progesterone receptors.

Dosages and Treatment Regimen

Aldosterone Receptor Antagonist Dosing

The amount of aldosterone antagonist that is administered and the dosage regimen for the methods of this invention depend on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the pathogenic effect, the route and frequency of administration, and the particular aldosterone antagonist employed, and thus may vary widely. A daily dose administered to a subject of about 0.001 to 30 mg/kg body weight, or between about 0.005 and about 20 mg/kg body weight, or between about

0.01 and about 15 mg/kg body weight, or between about 0.05 and about 10 mg/kg body weight, or between about 0.01 to 5 mg/kg body weight, may be appropriate. The amount of aldosterone antagonist that is administered to a human subject typically will range from about 0.1 to 2000 mg, or from about 0.5 to 500 mg, or from about 0.75 to 250 mg, or from about 1 to 100 mg. A daily dose of aldosterone antagonist that produces no substantial diuretic and/or anti-hypertensive effect in a subject is specifically embraced by the present method. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

Dosage unit forms of the pharmaceutical compositions can typically contain, for example, 10, 20, 25, 37.5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 or 400 mg of an aldosterone receptor antagonist, such as eplerenone. Preferred dosage unit forms contain about 25, 50, 100, or 150 mg of micronized eplerenone. The dosage unit form can be selected to accommodate the desired frequency of administration used to achieve the specified daily dosage. The amount of the unit dosage form of the pharmaceutical composition that is administered and the dosage regimen for treating the condition or disorder depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the condition or disorder, the route and frequency of administration, and thus can vary widely, as is well known

Dosing of the aldosterone antagonist can be determined and adjusted based on measurement of blood pressure or appropriate surrogate markers (such as natriuretic peptides, endothelins, and other surrogate markers discussed below). Blood pressure and/or surrogate marker levels after administration of the aldosterone antagonist can be compared against the corresponding baseline levels prior to administration of the aldosterone antagonist to determine efficacy of the present method and titrated as needed. Non-limiting examples of surrogate markers useful in the method are surrogate markers for renal and cardiovascular disease.

Prophylactic Dosing

It is beneficial to administer the aldosterone antagonist prophylactically, prior to a diagnosis of said inflammation-related cardiovascular disorders, and to continue administration of the aldosterone antagonist during the period of time the subject is susceptible to the inflammation-related cardiovascular disorders. Individuals with no

97

remarkable clinical presentation but that are nonetheless susceptible to pathologic effects therefore can be placed upon a prophylactic dose of an aldosterone antagonist compound. Such prophylactic doses of the aldosterone antagonist may, but need not, be lower than the doses used to treat the specific pathogenic effect of interest.

5

Cardiovascular Pathology Dosing

Dosing to treat pathologies of cardiovascular function can be determined and adjusted based on measurement of blood concentrations of natriuretic peptides.

- 10 Natriuretic peptides are a group of structurally similar but genetically distinct peptides that have diverse actions in cardiovascular, renal, and endocrine homeostasis. Atrial natriuretic peptide ("ANP") and brain natriuretic peptide ("BNP") are of myocardial cell origin and C-type natriuretic peptide ("CNP") is of endothelial origin. ANP and BNP bind to the natriuretic peptide-A receptor ("NPR-A"), which, via 3',5'-cyclic guanosine
- 15 monophosphate (cGMP), mediates natriuresis, vasodilation, renin inhibition, antimitogenesis, and lusitropic properties. Elevated natriuretic peptide levels in the blood, particularly blood BNP levels, generally are observed in subjects under conditions of blood volume expansion and after vascular injury such as acute myocardial infarction and remain elevated for an extended period of time after the infarction. (Uusimaa et al.: *Int. J. Cardiol* 1999; 69: 5-14).
- 20

- A decrease in natriuretic peptide level relative to the baseline level measured prior to administration of the aldosterone antagonist indicates a decrease in the pathologic effect of aldosterone and therefore provides a correlation with inhibition of the pathologic effect. Blood levels of the desired natriuretic peptide level therefore can be compared
- 25 against the corresponding baseline level prior to administration of the aldosterone antagonist to determine efficacy of the present method in treating the pathologic effect. Based upon such natriuretic peptide level measurements, dosing of the aldosterone antagonist can be adjusted to reduce the cardiovascular pathologic effect.

- Similarly, cardiac pathologies can also be identified, and the appropriate dosing
- 30 determined, based on circulating and urinary cGMP Levels. An increased plasma level of cGMP parallels a fall in mean arterial pressure. Increased urinary excretion of cGMP is

correlated with the natriuresis.

Cardiac pathologies also can be identified by a reduced ejection fraction or the presence of myocardial infarction or heart failure or left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy can be identified by echo-cardiogram or magnetic resonance
5 imaging and used to monitor the progress of the treatment and appropriateness of the dosing.

In another embodiment of the invention, therefore, the methods of the present invention can be used to reduce natriuretic peptide levels, particularly BNP levels, thereby also treating related cardiovascular pathologies.

10

Renal Pathology Dosing

Dosing to treat pathologies of renal function can be determined and adjusted based on measurement of proteinuria, microalbuminuria, decreased glomerular filtration rate (GFR), or decreased creatinine clearance. Proteinuria is identified by the presence of
15 greater than 0.3 g of urinary protein in a 24 hour urine collection. Microalbuminuria is identified by an increase in immunoassayable urinary albumin. Based upon such measurements, dosing of the aldosterone antagonist can be adjusted to reduce the renal pathologic effect.

20

Neurological Pathology Dosing

Neuropathy, especially peripheral neuropathy, can be identified by and dosing adjustments based on, neurologic exam of sensory deficit or sensory motor ability.

Retinal/Ocular Pathology Dosing

25 Retinopathy can be identified by, and dosing adjustments based on, ophthalmologic exam.

HMG Co-A Reductase Inhibitor Dosing

Dosage levels of the selected HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy typically are on the order of about 0.001 mg to about 1,000
30 mg daily, or levels of about 0.01 mg to about 500 mg daily, or levels of about 0.05 to about 100 mg daily. The preferred daily dosage of each HMG Co-A reductase inhibitor

28

selected typically will be lower than the dosage recommended for conventional monotherapeutic treatment with that HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of such conventionally recommended monotherapeutic dosages include about 10 to 80 mg for atorvastatin (for example, LIPITOR®); about 5 to 80 mg for simvastatin (for example, ZOCOR®); about 10 to 40 mg for pravastatin (for example, PRAVACHOL®); about 20 to 80 mg for lovastatin (for example, MEVACOR®); about 0.2 to 0.4 mg for cerivastatin (for example, BAYCOL®); and about 20 to 80 mg for fluvastatin (for example, LESCOL®).

It is understood, however, that the specific dose level for each patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific inhibitors employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, inhibitor combination selected, the severity of the particular conditions or disorder being treated, and the form of administration. Appropriate dosages can be determined in trials. The ratio of aldosterone receptor antagonist to HMG Co-A reductase inhibitor (weight/weight), however, typically will range from about 1:100 to about 100:1, or about 1:3 to about 50:1, or about 1:2 to about 20:1, or about 1:2 to about 10:1.

The total daily dose of each drug can be administered to the patient in a single dose, or in proportionate multiple subdoses. Subdoses can be administered two to six times per day. Doses can be in immediate release form or sustained release form effective to obtain desired results. Single dosage forms comprising the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor may be used where desirable.

Dosage Regimen

As noted above, the dosage regimen to prevent, treat, give relief from, or ameliorate a pathological condition, with the combinations and compositions of the present invention is selected in accordance with a variety of factors. These factors include the type, age, weight, sex, diet, and medical condition of the patient, the type and severity of the disease, the route of administration, pharmacological considerations such as the activity, efficacy, pharmacokinetics and toxicology profiles of the particular inhibitors employed, whether a drug delivery system is utilized, and whether the inhibitors are administered with other ingredients. Thus, the dosage regimen actually

employed may vary widely and therefore deviate from the preferred dosage regimen set forth above.

Initial treatment of a patient suffering from a hyperlipidemic condition or disorder can begin with the dosages indicated above. Treatment generally should be continued as
5 necessary over a period of several weeks to several months or years until the hyperlipidemic condition or disorder has been controlled or eliminated. Patients undergoing treatment with the combinations or compositions disclosed herein can be routinely monitored, for example in treating specific cardiovascular pathologies, by measuring blood pressure, ejection fraction, serum LDL or total cholesterol levels by any
10 of the methods well-known in the art, to determine the effectiveness of the combination therapy. Continuous analysis of such data permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimal effective amounts of each type of inhibitor are administered at any time, and so that the duration of treatment can be determined as well. In this way, the treatment regimen/dosing schedule can be rationally modified over the
15 course of therapy so that the lowest amount of aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor that together exhibit satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only so long as is necessary to successfully treat the hyperlipidemic condition.

In combination therapy, administration of the aldosterone receptor antagonist and
20 the HMG Co-A reductase inhibitor may take place sequentially in separate formulations, or may be accomplished by simultaneous administration in a single formulation or separate formulations. Administration may be accomplished by any appropriate route, with oral administration being preferred. The dosage units used may with advantage contain one or more aldosterone receptor antagonist and one or more HMG Co-A
25 reductase inhibitors in the amounts described above.

Dosing for oral administration may be with a regimen calling for a single daily dose, for multiple, spaced doses throughout the day, for a single dose every other day, for a single dose every several days, or other appropriate regimens. The aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor used in the combination therapy may
30 be administered simultaneously, either in a combined dosage form or in separate dosage forms intended for substantially simultaneous oral administration. The aldosterone

99

receptor antagonists and the HMG Co-A reductase inhibitors also may be administered sequentially, with either inhibitor being administered by a regimen calling for two-step ingestion. Thus, a regimen may call for sequential administration of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor with spaced-apart ingestion of these separate, active agents. The time period between the multiple ingestion steps may range from a few minutes to several hours, depending upon the properties of each active agent such as potency, solubility, bioavailability, plasma half-life and kinetic profile of the inhibitor, as well as depending upon the age and condition of the patient. Dose timing may also depend on the circadian or other rhythms for the pathological effects of agents, such as aldosterone, which may be optimally blocked at the time of their peak concentration. The combination therapy, whether administration is simultaneous, substantially simultaneous, or sequential, may involve a regimen calling for administration of the aldosterone receptor antagonist by oral route and the HMG Co-A reductase inhibitor by intravenous route. Whether these active agents are administered by oral or intravenous route, separately or together, each such active agent will be contained in a suitable pharmaceutical formulation of pharmaceutically acceptable excipients, diluents or other formulations components. Examples of suitable pharmaceutically - acceptable formulations are given above.

Combinations and Compositions

The present invention is further directed to combinations, including pharmaceutical compositions, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors. In one embodiment, the present invention comprises a first amount of the aldosterone receptor antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof; a second amount of the HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, conjugate acid, or prodrug thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the first and second amounts of the inhibitors together comprise a therapeutically effective amount of the inhibitors. The preferred aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors used in the preparation of the compositions are as previously set forth above. The combinations and compositions comprising an aldosterone receptor antagonist and an

HMG Co-A reductase inhibitor of the present invention can be administered for the prophylaxis and/or treatment of pathological conditions, as previously set forth, by any means that produce contact of these inhibitors with their site of action in the body.

For the prophylaxis or treatment of the pathological conditions referred to above,
5 the combination administered can comprise the inhibitor compounds *per se*.

Alternatively, pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound.

The combinations of the present invention also can be presented with a pharmaceutically acceptable carrier in the form of a pharmaceutical composition. The
10 carrier must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the recipient. The carrier can be a solid or a liquid, or both, and preferably is formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compounds. Other pharmacologically active substances can also be present,
15 including other compounds useful in the present invention. The pharmaceutical compositions of the invention can be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, such as admixing the components.

The combinations and compositions of the present invention can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals. Oral
20 delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor is generally preferred (although the methods of the present invention are still effective, for example, if the HMG Co-A reductase inhibitor is administered parenterally). The amount of each inhibitor in the combination or composition that is required to achieve the desired biological effect will depend on a number of factors including those discussed below with
25 respect to the treatment regimen.

Orally administrable unit dose formulations, such as tablets or capsules, can contain, for example, from about 0.1 to about 2000 mg, or about 0.5 mg to about 500 mg, or from about 0.75 to about 250 mg, or from about 1 to about 100 mg of the aldosterone receptor antagonist, and/or from about 0.01 to about 500 mg, or about 0.75 mg to about
30 100 mg, or from about 0.1 to about 50 mg, of the HMG Co-A reductase inhibitor.

30

Oral delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitors of the present invention can include formulations, as are well known in the art, to provide immediate delivery or prolonged or sustained delivery of the drug to the gastrointestinal tract by any number of mechanisms. Immediate delivery formulations include, but are not limited to, oral solutions, oral suspensions, fast-dissolving tablets or capsules, disintegrating tablets and the like. Prolonged or sustained delivery formulations include, but are not limited to, pH sensitive release from the dosage form based on the changing pH of the small intestine, slow erosion of a tablet or capsule, retention in the stomach based on the physical properties of the formulation, bioadhesion of the dosage form to the mucosal lining of the intestinal tract, or enzymatic release of the active drug from the dosage form. The intended effect is to extend the time period over which the active drug molecule is delivered to the site of action by manipulation of the dosage form. Thus, enteric-coated and enteric-coated controlled release formulations are within the scope of the present invention. Suitable enteric coatings include cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration can be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one compound of the present invention; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. As indicated, such compositions can be prepared by any suitable method of pharmacy which includes the step of bringing into association the inhibitor(s) and the carrier (which can constitute one or more accessory ingredients). In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the inhibitor(s) with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet can be prepared by compressing or molding a powder or granules of the inhibitors, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets can be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s). Molded tablets can be made, for example, by molding the powdered compound in a suitable machine.

Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, 5 flavoring, and perfuming agents.

Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound of the present invention in a flavored base, usually sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the inhibitors in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

10 In any case, the amount of aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor that can be combined with carrier materials to produce a single dosage form to be administered will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. The solid dosage forms for oral administration including capsules, tablets, pills, powders, and granules noted above comprise the inhibitors of the 15 present invention admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose, or starch. Such dosage forms may also comprise, as in normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings.

20 Pharmaceutically acceptable carriers encompass all the foregoing and the like. The above considerations in regard to effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et 25 al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

31

TABLE 4: EXAMPLES OF COMBINATION THERAPIES

ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST	HMG CO-A REDUCTASE INHIBITOR (COMPOUND NUMBER - TABLE 3)
Eplerenone	B-1
Eplerenone	B-2
Eplerenone	B-3
Eplerenone	B-4
Eplerenone	B-5
Eplerenone	B-6
Eplerenone	B-7
Eplerenone	B-8
Eplerenone	B-9
Spironolactone	B-1
Spironolactone	B-2
Spironolactone	B-3
Spironolactone	B-4
Spironolactone	B-5
Spironolactone	B-6
Spironolactone	B-7
Spironolactone	B-8
Spironolactone	B-9

5

Kits

The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment and/or prophylaxis described above. In one embodiment, the kit contains a first dosage form comprising one or more of the aldosterone receptor antagonists previously identified and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 2 or Table 3 in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention. Preferably, the first dosage form and the second dosage form together comprise a therapeutically effective amount of the inhibitors for the prophylaxis and/or treatment of a pathological condition. In another embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor. In a preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase

inhibitor identified in Table 2. In a more preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 3. In another embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor. In a preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 2. In a more preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 3.

The following nonlimiting examples serve to illustrate various aspects of the present invention.

EXAMPLE 1: THERAPEUTIC TREATMENT

Numerous well known, in vitro and in vivo testing schemes and protocols are useful to demonstrate the efficacy of aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors, both separately and in combination, for treating or preventing said pathogenic effects. Non-limiting examples of testing schemes and protocols are described in references listed below, which are incorporated herein by reference.

Pitt, et al. NEJM 341, 709-717 (1999)

Pitt, et al. Cardiovasc Drug Ther 15:79-87 (2001)

De Gasparo, et al. J Pharm Exp Ther 240, 650-656 (1986)

Blazer-Yost, et al. Am. J. Physiol 272, C1928-C1935 (1997)

Vijan, et al. J Gen Intern Med 12, 567-580 (1997)

Gentile, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2, 355-362 (2000)

Sheng-Fang, et al. Am J Cardiol 86, 514-518 (2000)

Jick, et al. Lancet 356, 1627-1631 (2000)

- Albert, et al. JAMA 286, 64-70 (2001)
Ridker, et al. NEJM 344, 1959-1965 (2001)
Wang, et al. JAMA 283, 3211-3216 (2000)
Meier, et al. JAMA 283, 3205-3210 (2000)
5 Sugiyama, et al. Biochem Biophys Res Commun 271, 688-692 (2000)
Mundy, et al. Science 286, 1946-1949 (1999)
Xiao, et al. J Endocrinol 165, 533-536 (2000)
US Patent 5,730,992, US Patent 5,932,587, US Patent 6,180,597
WO 00/69446, WO 00/69445, WO 00/45818, WO 00/45817, WO 99/66930,
10 WO 99/11260, WO 01/34132, WO 00/51642

EXAMPLE 2: COMPOSITIONS

The combinations and compositions of the present invention can be
15 administered by any conventional means available for use in conjunction with
pharmaceuticals. Oral delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A
reductase inhibitor is generally preferred (although the methods of the present invention
are still effective, for example, if the HMG Co-A reductase inhibitor is administered
parenterally). The amount of each inhibitor in the combination or composition that is
20 required to achieve the desired biological effect will depend on a number of factors
including including patients age, weight and physical/medical status. Non-limiting
examples of pharmaceutical compositions are described in references listed below, which
are incorporated herein by reference.

25 WO 01/41770, WO 00/33847

EXAMPLE 3: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-1 can be prepared
using wet granulation techniques:

TABLE X-1

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Pravastatin	20
Lactose	54
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

EXAMPLE 4: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-2 can be prepared

5 using direct compression techniques:

TABLE X-2

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	25
Pravastatin	5
Lactose	69.5
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	120

EXAMPLE 5: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-3 can be prepared

10 using wet granulation techniques:

TABLE X-3

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Simvastatin	20
Lactose	54
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

33

EXAMPLE 6: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-4 can be prepared using direct compression techniques:

TABLE X-4

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	25
Simvastatin	5
Lactose	69.5
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	120

5

EXAMPLE 7: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-5 can be prepared using wet granulation techniques:

10

TABLE X-5

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Atorvastatin	10
Lactose	64
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

EXAMPLE 8: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

105 mg tablets having the composition set forth in Table X-6 can be prepared using direct compression techniques:

15

TABLE X-6

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	10
Atorvastatin	2.5
Lactose	72
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	105

5

**EXAMPLE 9: PREPARATION OF ALDOSTERONE RECEPTOR
ANTAGONISTS AND HMG CO-A REDUCTASE
INHIBITORS**

10

Procedures for synthesis of aldosterone receptor antagonists or HMG Co-A reductase inhibitors are well known and described in numerous published documents. Non-limiting examples of synthetic schemes and protocols are described in references listed below, which are incorporated herein by reference.

15

Aldosterone Receptor Antagonists:

US Patent 4,559,332, US Patent 4,129,564, US Patent 4,789,668, US Patent 3,257,390,
US Patent 3,013,012, GB 1550568
WO 97/21720, WO 98/25948

20

HMG Co-A Reductase Inhibitors:

ES 474498 EP 244364 EP 22478, DE 3122499, EP 33538,
EP 409281, JP 08073-432, EP 380392. WO 97/06802, EP 521471,
Bioorg. Med. Chem. 5(2), pp. 437-444 (1997)

25

Drugs Future 24 (5), pp. 511-513 (1999)
J. Med. Chem 33(11), 2982-99 (1990)
Tetrahedron: Assymetry 4(2), 201-4 (1993)

3H

**EXAMPLE 10: PHYSICAL FORMS OF ALDOSTERONE RECEPTOR
ANTAGONISTS AND HMG CO-A REDUCTASE
INHIBITORS IN MEDICAMENTS**

5

It is particularly useful to select a form of each active compound that is easily handled, reproducible in form, easily prepared, stable and which is non-hygroscopic. By way of illustration and not limitation, several crystalline forms have been identified for the aldosterone antagonist eplerenone. These include Form H, Form L, various crystalline solvates and amorphous eplerenone. These forms, methods to make these forms and use of these forms in preparing compositions and medicaments, are disclosed in the following publications, incorporated herein by reference: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 and WO 01/42272.

15 **EXAMPLE 11: CLINICAL EVENTS TRIAL**

The following is a description of a clinical trial employing a co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor to exemplify the methods of the present invention.

20 This is a primary prevention endpoint event trial. Inclusion criteria are LDL-cholesterol 130-190 mg/dl (or <130 if the ratio of total cholesterol/HDL is >6) and HDL-cholesterol <45 mg/dl. The trial is designed to study the effect of co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor in a cohort with average to mildly elevated LDL-cholesterol and a below average HDL-cholesterol.

25

This is a double-blind, randomized, placebo controlled trial designed and powered to investigate whether co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor will decrease the rate of first acute major coronary events (e.g. sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction and unstable angina) compared to intervention with an HMG CoA reductase inhibitor alone. Secondary objectives include whether co-therapy treatment, compared to HMG CoA reductase inhibitor alone, will

30

decrease cardiovascular morbidity and mortality across the spectrum of clinical events, by measuring the rates of: (1) fatal and non-fatal coronary revascularization procedures (2) unstable angina, (3) fatal and non-fatal myocardial infarction, (4) fatal and non-fatal cardiovascular events, (5) fatal and non-fatal coronary events.

5

A four-week HMG CoA reductase inhibitor alone baseline run-in is followed by randomization of participants to additional treatment with an aldosterone receptor antagonist, such as eplerenone, or placebo.

- 10 Baseline measurements at randomization include lipid analysis (including Apo A1 and Apo B), hematology, blood chemistry and urinalysis.

During the first year of active treatment, participants return to clinic at 4 week intervals. At each visit, participants are asked about adverse events and undergo laboratory safety
15 tests for liver enzymes, creatine kinase and an extensive evaluation that includes a physical exam, electrocardiogram, mammography (women), ophthalmological examination, complete blood chemistry, hematology and urinalysis.

- All subjects are followed until the decision to end the study after a median duration of 4
20 years of treatment. The trial design for the final analysis provides sufficient power to detect the reductions in the number of patients experiencing any of the following:

Primary Endpoints:

- 1 - acute major coronary events defined as fatal and non-fatal myocardial infarction
2 - unstable angina
25 3 - sudden cardiac death

Secondary Endpoints:

- 1 - revascularizations
30 2 - unstable angina
3 - fatal and nonfatal MI

35

4 - fatal and nonfatal cardiovascular events

5 - fatal and nonfatal coronary events

5 **EXAMPLE 12: EVALUATION OF CORONARY/CAROTID ARTERY
 DISEASE**

The utility of the co-therapy of the present invention in treating atherosclerosis is demonstrated in the clinical trial protocol described below.

10 This study is a prospective double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a combination of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor on the progression/regression of existing coronary artery disease as evidenced by changes in coronary angiography or carotid ultrasound.

15 Entry criteria: Subjects must be adult male or female, aged 18-80 years of age in whom coronary angiography is clinically indicated. Subjects will have angiographic presence of a significant focal lesion such as 30% to 50% on subsequent evaluation by quantitative coronary angiography (QCA) in a minimum of one segment. Segments to be analyzed include: left main, proximal, mid and distal left anterior descending, first and second diagonal branch, proximal and distal left circumflex, proximal, mid and distal right coronary artery.

20 At entry subjects undergo quantitative coronary angiography, B-mode carotid artery ultrasonography and assessment of carotid arterial compliance. Subjects are randomized to receive an aldosterone receptor antagonist and placebo, or an HMG CoA reductase inhibitor and placebo, or co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor. Subjects are monitored for three years. B- mode carotid
25 ultrasound assessment of carotid artery atherosclerosis and compliance are performed at regular intervals throughout the study.

Coronary angiography is performed at the end of the three year period. Baseline and post-treatment angiograms and the intervening carotid artery B-mode ultrasonograms are

evaluated for new lesions or progression of existing atherosclerotic lesions. Arterial compliance measurements are assessed for changes from baseline.

The primary objective of this study is to show that the co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor reduces the progression of atherosclerotic lesions as measured by quantitative coronary angiography (QCA) in subjects with clinical coronary artery disease.

The primary endpoint of the study is the change in the average mean segment diameter of coronary arteries.

The secondary objective of this study is to demonstrate that the combination of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor reduces the rate of progression of atherosclerosis in the carotid arteries as measured by the slope of the maximum intimal-medial thickness measurements averaged over 12 separate wall segments (Mean Max) as a function of time, more than does an HMG CoA reductase inhibitor or an aldosterone receptor antagonist alone.

15

The examples herein can be performed by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

In view of the above, it will be seen that the several objects of the invention are achieved. As various changes could be made in the above methods, combinations and compositions of the present invention without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description be interpreted as illustrative and not in a limiting sense. All documents mentioned in this application are expressly incorporated by reference as if fully set forth at length.

When introducing elements of the present invention or the preferred embodiment(s) thereof, the articles "a", "an", "the" and "said" are intended to mean that there are one or more of the elements. The terms "comprising", "including" and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements.

30

36

What Is Claimed Is:

1. A combination comprising a first amount of an aldosterone receptor antagonist
5 and a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor.

2. The combination of Claim 1 wherein said aldosterone receptor antagonist is
eplerenone.

10 3. The combination of Claim 1 wherein said aldosterone receptor antagonist is
spironolactone.

4. A pharmaceutical composition comprising a first amount of an aldosterone
receptor antagonist, a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, and a
15 pharmaceutically acceptable carrier,
wherein said first amount and said second amount together comprise a
therapeutically-effective amount of said aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A
reductase inhibitor.

20 5. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is an
epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9 α -,11 α -substituted epoxy
moiety.

6. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is
25 eplerenone.

7. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is a
spiro lactone-type compound.

30 8. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is
spironolactone.

9. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

10. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

10

11. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

12. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

15

13. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

14. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

20

15. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

25

16. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

37

17. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

5 18. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

19. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

10

20. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist and said HMG Co-A reductase inhibitor are present in said composition in a weight ratio range from about ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A reductase inhibitor.

15

21. The composition of Claim 20 wherein said weight ratio range is from about five-to-one to about one-to-one.

22. The composition of Claim 20 wherein said weight ratio range is from about
20 two-to-one to about one-to-one.

23. The composition of Claim 4 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

25 24. The composition of Claim 4 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist is between about 0.75 mg to about 200 mg.

25. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting
30 of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate

acids, and prodrugs thereof.

26. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting
5 of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

27. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

10

28. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

29. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is
15 eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

30. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

20 31. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

32. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

25

33. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

34. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is
30 eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

35. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

36. A therapeutic method for treating or preventing a pathological condition, said
5 method comprising administering to a subject susceptible to or afflicted with such
disorder a first amount of an aldosterone receptor antagonist and a second amount of an
HMG Co-A reductase inhibitor,

wherein said first amount and said second amount together comprise a
therapeutically-effective amount of said aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A
10 reductase inhibitor.

37. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is selected from
the group consisting of cardiovascular conditions, inflammatory conditions, neurology-
related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions,
15 endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions, and proliferative disease-
related conditions.

38. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a
cardiovascular condition.

20

39. The method of Claim 38 wherein said cardiovascular condition is selected
from the group consisting of atherosclerosis, hypertension, heart failure, vascular disease,
renal dysfunction, stroke, myocardial infarction, endothelial dysfunction, ventricular
hypertrophy, renal dysfunction, target-organ damage, thrombosis, cardiac arrhythmia,
25 plaque rupture and aneurysm.

40. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is an
inflammatory condition.

41. The method of Claim 40 wherein said inflammatory condition is selected
from the group consisting of arthritis, tissue rejection, septic shock, anaphylaxis and
30

tobacco-induced effects.

42. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a neurology-related condition.

5

43. The method of Claim 42 wherein said neurology-related condition is selected from the group consisting of Alzheimers Disease, dementia, depression, memory loss, drug addiction, drug withdrawal and brain damage.

10

44. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a musculo-skeletal-related condition.

45. The method of Claim 44 wherein said musculo-skeletal-related condition is selected from the group consisting of osteoporosis and muscle weakness.

15

46. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a metabolism-related condition.

47. The method of Claim 46 wherein said metabolism-related condition is selected from the group consisting of diabetes, obesity, Syndrome X and cachexia.

20

48. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is an endocrine-related condition.

25

49. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a dermatologic-related condition.

50. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a proliferative disease-related condition.

30

51. The method of Claim 50 wherein said proliferative disease-related condition

is cancer.

52. The method of Claim 36 wherein the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a sequential manner.

5

53. The method of Claim 36 wherein the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a substantially simultaneous manner.

54. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9α -, 11α -substituted epoxy moiety.

10

55. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone.

15

56. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is a spiro lactone-type compound.

57. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is spironolactone.

20

58. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

25

59. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

30

60. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is

mevastatin.

61. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

5

62. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

63. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

10

64. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

65. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

15

66. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

20

67. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

68. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

25

69. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist and said HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a weight ratio range from about ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A reductase inhibitor.

30

HO

69

70. The method of Claim 69 wherein said weight ratio range is from about five-to-one to about one-to-one.

71. The method of Claim 69 wherein said weight ratio range is from about two-
5 to-one to about one-to-one.

72. The method of Claim 36 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

10 73. The method of Claim 36 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist is between about 0.75 mg to about 200 mg.

74. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting
15 of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

75. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is
20 eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

76. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is
25 eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

77. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

30 78. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

79. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

5 80. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

81. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

10

82. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

83. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

15

84. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

20 85. A kit comprising a first amount of an aldosterone receptor antagonist and a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor.

86. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9α -, 11α -substituted epoxy moiety.

25

87. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone.

88. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is a spiro lactone-type compound.

30

89. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is spironolactone.

90. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected
5 from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

91. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected
10 from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

92. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.
15

93. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

94. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is
20 simvastatin.

95. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

25 96. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

97. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.
30

98. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is

fluvastatin.

99. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

5

100. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

101. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist and said
10 HMG Co-A reductase inhibitor are present in a weight ratio range from about ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A reductase inhibitor.

102. The kit of Claim 101 wherein said weight ratio range is from about five-to-
15 one to about one-to-one.

103. The kit of Claim 101 wherein said weight ratio range is from about two-to-one to about one-to-one.

20 104. The kit of Claim 85 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

105. The kit of Claim 85 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist inhibitor is between about 0.75 mg to about 200 mg.

25

106. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate
30 acids, and prodrugs thereof.

42

107. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

5

108. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

109. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

10

110. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

111. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

15

112. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

20

113. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

114. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

25

115. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

116. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

30

43

COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG CoA REDUCTASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más efectos patogénicos en un sujeto que surgen a partir de o son exacerbados por actividad mineralocorticoide endógena, especialmente en presencia de dislipidemia o en un sujeto susceptible a o que padece dislipidemia. Particularmente, la
10 invención se refiere al uso de un antagonista del receptor de aldosterona combinado con el uso de un inhibidor de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de uno o más efectos patogénicos seleccionados de, pero no limitados a, trastornos relacionados con el sistema cardiovascular, trastornos relacionados con la inflamación, trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos relacionados con el sistema
15 musculo-esquelético, trastornos relacionados con el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino, trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con el cáncer. Más particularmente, la invención se refiere a tratar uno o más de dichos trastornos con dicha terapia de combinación, en la que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto epoxi-esteroídico, como por
20 ejemplo eplerenona.

Descripción de la técnica relacionada

Antagonistas del receptor de aldosterona

La aldosterona (ALDO) es la hormona mineralocorticoide conocida más potente
25 en el cuerpo. Tal y como indica el término mineralocorticoide, esta hormona esteroide

HH

COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG CoA REDUCTASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más efectos patogénicos en un sujeto que surgen a partir de o son exacerbados por actividad mineralocorticoide endógena, especialmente en presencia de dislipidemia o en un sujeto susceptible a o que padece dislipidemia. Particularmente, la
10 invención se refiere al uso de un antagonista del receptor de aldosterona combinado con el uso de un inhibidor de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de uno o más efectos patogénicos seleccionados de, pero no limitados a, trastornos relacionados con el sistema cardiovascular, trastornos relacionados con la inflamación, trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos relacionados con el sistema
15 musculoesquelético, trastornos relacionados con el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino, trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con el cáncer. Más particularmente, la invención se refiere a tratar uno o más de dichos trastornos con dicha terapia de combinación, en la que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto epoxi-esteroídico, como por
20 ejemplo eplerenona.

Descripción de la técnica relacionada

Antagonistas del receptor de aldosterona

La aldosterona (ALDO) es la hormona mineralocorticoide conocida más potente
25 en el cuerpo. Tal y como indica el término mineralocorticoide, esta hormona esteroide

VS

tiene actividad de regulación mineral. Promueve la reabsorción de Na^+ no sólo en el riñón, sino también en el tracto gastrointestinal y en las glándulas salivares y sudoríparas, cada uno de los cuales representa los tejidos clásicos de respuesta a ALDO. ALDO regula la resorción de Na^+ y de agua a expensas de la excreción de potasio (K^+) y magnesio (Mg^{2+}).

ALDO también puede provocar respuestas en células no epiteliales. Estas respuestas pueden tener consecuencias adversas en la estructura y función del sistema cardiovascular y otros tejidos y órganos. Por lo tanto, ALDO puede contribuir al fracaso de órganos por múltiples razones.

Múltiples factores regulan la síntesis y el metabolismo de ALDO. Estos incluyen renina así como factores dependientes de renina (como por ejemplo K^+ , ACTH) que promueven la síntesis de ALDO. El flujo sanguíneo hepático, por medio del aclaramiento de la ALDO circulante, ayuda a determinar su concentración en plasma, un factor importante en el fracaso cardíaco, caracterizado por la reducción en el rendimiento cardíaco y en el flujo sanguíneo hepático.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es uno de los mecanismos hormonales involucrados en regular la homeostasis presión/volumen y también en el desarrollo de la hipertensión. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona comienza con la secreción de renina de las células yuxtaglomerulares en el riñón y culmina con la formación de angiotensina II, la especie activa primaria de este sistema. Este octapéptido, la angiotensina II, es un potente vasoconstrictor y también produce otros efectos fisiológicos como por ejemplo estimular la secreción de aldosterona, promover la retención de sodio y fluido, inhibir la secreción de renina, aumentar la actividad del sistema nervioso simpático, estimular la secreción de vasopresina, provocar un efecto ionotrópico cardíaco positivo y modular otros sistemas hormonales.

Estudios previos han mostrado que la unión de manera antagónica de la angiotensina II a sus receptores es una aproximación viable para inhibir el sistema renina-angiotensina, dado el papel central de este octapéptido que media las acciones del sistema renina-angiotensina a través de la interacción con varios receptores tisulares.

- 5 Existen varios antagonistas conocidos de tipo angiotensina II, peptídicos y no peptídicos en la naturaleza.

Se conocen muchos fármacos bloqueantes del receptor de aldosterona. Por ejemplo, la espironolactona es un fármaco que actúa sobre el nivel de receptores de mineralocorticoides inhibiendo competitivamente la unión de aldosterona. Este
10 compuesto esteroídico se ha usado para bloquear el transporte sodi dependiente de aldosterona en el túbulo distal del riñón para reducir el edema y para tratar la hipertensión esencial y el hiperaldosteronismo primario [F. Mantero *et al*, Clin. Sci. Mol. Med., 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]. La espironolactona también se usa comúnmente en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la
15 hiperaldosterona como, por ejemplo la cirrosis hepática y el fracaso cardíaco congestivo. Se administraron dosis cada vez mayores de espironolactona de 1 a 400 mg por día [es decir, 1 mg/día, 5 mg/día, 20 mg/día] a un paciente intolerante a la espironolactona para tratar la ascitis relacionada con la cirrosis [P. A. Greenberger *et al*, N. Eng. Rég. Allergy Proc., 7(4), 343-345 (julio-agosto, 1986)]. Se ha reconocido que el
20 desarrollo de la fibrosis de miocardio es sensible a los niveles circulantes de angiotensina II y de aldosterona, y que el antagonista de aldosterona espironolactona previene la fibrosis de miocardio en modelos animales, uniendo de ese modo la aldosterona a una deposición excesiva de colágeno [D. Klug *et al*, Am. J. Cardiol., 71 (3), 46A-54A (1993)]. Se ha demostrado que la espironolactona previene la fibrosis en
25 modelos animales sin tomar en consideración el desarrollo de la hipertrofia del

ventrículo izquierdo y la presencia de hipertensión [C. G. Brilla *et al*, J. Mol. Cell. Cardiol., 25(5), 563-575 (1993)]. La espironolactona a una dosis que varía de 25 a 100 mg al día se usa para tratar la hipopotasiemia inducida diuresis, cuando se consideran inapropiados los suplementos de potasio administrados oralmente u otros regímenes
5 bajos en potasio [Physicians' Desk Reference, 55th Edn., p. 2971, Medical Economics Company Inc., Montvale, N. J. (2001)].

Estudios previos han demostrado que la enzima convertidora de angiotensina (ACE) inhibe el sistema renina-angiotensina por medio del bloqueo sustancialmente completo de la formación de angiotensina II. Muchos inhibidores de ACE se han usado
10 clínicamente para controlar la hipertensión. Mientras que los inhibidores de ACE pueden controlar de manera efectiva la hipertensión, los efectos secundarios incluyen comúnmente tos crónica, erupción cutánea pérdida del sentido del gusto, proteinuria y neutropenia.

Además, aunque los inhibidores de ACE bloquean de manera efectiva la
15 formación de angiotensina II, los niveles de aldosterona no se controlan bien en ciertos pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, a pesar de la inhibición continuada de ACE en pacientes con hipertensión a los que se les administra captopril, se ha observado un retorno gradual de aldosterona plasmática respecto de los niveles de la línea base [J. Staessen *et al*, J. Endocrinol., 91, 457-465 (1981)]. Se ha
20 observado un efecto similar para pacientes con infarto de miocardio a los que se les administra zofenopril [C. Borghi *et al*, J. Clin. Pharmacol., 33, 40-45 (1993)]. A este fenómeno se le ha denominado "escape de aldosterona".

Los derivados de espironolactona que contienen grupos epoxi sirven de ejemplo de otra serie de antagonistas del receptor de aldosterona de tipo esteroídico. Por
25 ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.559.332 publicada por Grob *et al* describe derivados

48

de espironolactona que contienen antagonistas $9\alpha,11\alpha$ epoxi de aldosterona útiles como diuréticos. Estos esteroides $9\alpha,11\alpha$ epoxi se han sometido a evaluación para ver los efectos endocrinos en comparación con la espironolactona [M. de Gasparo *et al*, J. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650-656 (1987)].

5 La drospirenona ejemplifica otra serie de antagonistas del receptor de aldosterona de tipo esteroídico. Desarrollado por Schering AG, este compuesto es un potente antagonista de receptores de mineralocorticoides y androgénicos, mientras que también posee características progestagénicas.

10 Las combinaciones de un antagonista de aldosterona y de un inhibidor de ACE se han investigado para el tratamiento del colapso cardíaco. Se conoce que la mortalidad es más elevada en pacientes con elevados niveles de aldosterona en plasma y que los niveles de aldosterona aumentan al progresar CHF a partir de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). El uso rutinario de un diurético puede elevar adicionalmente los niveles de aldosterona. Los inhibidores de ACE inhiben de manera
15 consistente la producción de angiotensina II pero solamente ejercen un efecto antialdosterona leve y transitorio.

Se ha sugerido combinar un inhibidor de ACE y espironolactona para proporcionar una inhibición sustancial del sistema RAAS entero. Por ejemplo, se ha administrado una combinación de enalapril y espironolactona a pacientes ambulatorios
20 con seguimiento de la presión sanguínea [P. Poncelet *et al*, Am. J. Cardiol., 65(2), 33K-35K (1990)]. En un estudio con 90 pacientes, se administró una combinación de captopril y espironolactona y resultó efectiva para controlar el CHF refractario sin incidentes serios de hiperpotasiemia [U. Dahlstrom *et al*, Am. J. Cardiol., 71, 29A-33A (21 de enero de 1993)]. Se informó que la espironolactona coadministrada con un
25 inhibidor de ACE resultaba altamente efectiva en 13 de 16 pacientes afectados de

149

fracaso cardíaco congestivo [A. A. van Vliet et al, Am. J. Cardiol., 71, 21A-28A (21 de enero de 1993)]. Se han recogido mejoras clínicas para pacientes a los que se les administra una coterapia se espironolactona y el inhibidor de ACE enalapril, aunque esta información menciona que las pruebas controladas son necesarias para determinar

5 las dosis efectivas más bajas y para identificar qué pacientes se beneficiarían mayormente de la terapia de combinación [F. Zannad, Am. J. Cardiol., 71(3), 34A-39A (21 de enero de 1993)]. En el estudio aleatorizado de evaluación de aldactona, el efecto de la espironolactona y un de inhibidor de ACE se evaluó en 1663 pacientes con fracaso cardíaco grave [B. Pitt, *et al.* NEJM 341 (10): 709-17 (1999)]. Los resultados de este

10 estudio mostraron una reducción de un 30% en la mortalidad y una reducción de un 35% en las hospitalizaciones, cuando se añadió espironolactona a la terapia con inhibidor de ACE. Un estudio clínico más amplio, EPHEsus, se lleva a cabo actualmente para ensayar la eficacia de la eplerenona (epoximexrenona), junto con un inhibidor de ACE, en aproximadamente 6000 pacientes.

15 Se conocen combinaciones de un antagonista del receptor de angiotensina II y un antagonista del receptor de aldosterona. Por ejemplo, la solicitud del PCT n° US 91/09362 publicada el 25 de junio de 1992 describe el tratamiento de la hipertensión usando una combinación de un compuesto antagonista de angiotensina II que contiene imidazol y espironolactona.

20 Las terapias por combinación con un antagonista de aldosterona también se pueden usar como anticonceptivos. Se conocen combinaciones de drospirenona con estradiol (SH-641, Angeliq) y drospirenona con estradiol etínico (SH-470, Yasmin). El SH-470 se aprueba para uso como anticonceptivo oral.

25 Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Se han descrito en la bibliografía numerosos agentes antihiperlipidémicos que tienen diferentes modos de actuación como útiles para el tratamiento de patologías y trastornos hiperlipidémicos. Estos agentes incluyen, por ejemplo, fármacos disponibles en el mercado como por ejemplo ácido nicotínico, agentes secuestradores de ácidos biliares incluyendo colestiramina y colestipol, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A reductasa (“inhibidores de la HMG CoA reductasa” o “estatinas”), probucol y derivados de ácido fibríco, incluyendo gemfibrozil y clofibrato.

La clase de agentes antihiperlipidémicos conocidos como inhibidores de la HMG CoA reductasa opera inhibiendo la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A reductasa (“HMG CoA reductasa”). La inhibición directa de la HMG CoA reductasa por la administración monoterapéutica de inhibidores de la HMG CoA reductasa, como por ejemplo la pravastatina, ha demostrado ser un procedimiento clínicamente efectivo para disminuir el colesterol LDL en suero. Sacks *et al.*, “The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels”, New England Journal of Medicine, 335 (14): 1001-9 (1996). El tratamiento monoterapéutico con pravastatina puede conducir a una regulación por aumento de los receptores de LDL de la superficie celular como un mecanismo para proporcionar colesterol al hígado como soporte de la síntesis de ácidos biliares. Fujioka *et al.*, “The Mechanism of Comparable Serum Cholesterol Lowering Effects of Pravastatin Sodium, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaril Coenzyme A Inhibitor, Between Once- and Twice-Daily Treatment Regimens in Beagle Dogs and Rabbits”, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 70, páginas 329-335 (1996).

La administración de un inhibidor transportador apical sodio dependiente de ácidos biliares (ASBT) junto con un inhibidor de la HMG CoA reductasa se describe de manera general en la solicitud del PCT WO 98/40375.

En la bibliografía se ha indicado el tratamiento de hipercolesterolemia con un inhibidor de la HMG CoA reductasa junto con una resina secuestradora de ácidos biliares. La administración del inhibidor de la HMG CoA reductasa lovastatina junto con la resina secuestradora de ácidos biliares colestipol se describe en Vega *et al.*,
5 “Treatment of Primary Moderate Hypercholesterolemia With Lovastatin (Mevinolin) and Colestipol”, JAMA, vol. 257(1), páginas 33-38 (1987). La administración del inhibidor de la HMG CoA reductasa pravastatina junto con la resina secuestradora de ácidos biliares cloestiramina se describe en Pan *et al.*, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in
10 hypercholesterolemia”, Clin. Pharmacol. Ther., Vol 48, nº 2, páginas 201-207 (agosto de 1990). La administración de una terapia de combinación que comprende un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y un inhibidor de la HMG CoA reductasa se describe en la patente de EE.UU. 5.932.587.

En la bibliografía se ha indicado también el tratamiento de hipercolesterolemia
15 con otros regímenes de combinación seleccionados. Ginsberg, “Update on the Treatment of Hypercholesterolemia, with a focus on HMG Co-A Reductase Inhibitors and Combination Regimens”, Clin. Cardiol., Vol. 18 (6), páginas 307-315 (junio de 1995) informa que, para casos resistentes de hipercolesterolemia, la terapia que combina un inhibidor de la HMG CoA reductasa con una resina secuestradora de ácidos biliares,
20 niacina o un derivado de ácido fibríco, generalmente es efectiva y se tolera bien.

Pasternak *et al.*, “Effect of combination Therapy with Lipid Reducing Drugs in Patients with Coronary Heart Disease and ‘Normal’ Cholesterol Levels”, Annals of Internal Medicine, Vol. 125, nº 7, páginas 529-540 (1 de octubre de 1996) informa que
25 el tratamiento con una combinación del inhibidor de la HMG CoA reductasa pravastatina y ácido nicotínico o una combinación de pravastatina el derivado de ácido

fibrico gemfibrozil puede ser efectivo en la disminución de los niveles de colesterol LDL.

Se han descrito en la bibliografía algunas terapias por combinación para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Las combinaciones de inhibidores de ASBT con inhibidores de la HMG CoA reductasa útiles para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se describen en la solicitud de la patente de EE.UU. n° 09/037.308.

Se describe una terapia de combinación de fluvastatina y neceritrol en J. Sasaki *et al.* (Id.). Aquellos investigadores concluyen que la combinación de fluvastatina con neceritrol “a una dosis de 750 mg/día no parece aumentar o atenuar los efectos beneficiosos de la fluvastatina”.

L. Cashin-Hemphill *et al.* (J. Am. Med. Assoc., 264 (23), 3013-17 (1990)) describe los efectos de una terapia de combinación de colestipol y niacina en aterosclerosis coronaria. Los efectos descritos incluyen la no progresión y regresión en lesiones de arterias coronarias nativas.

Una terapia de combinación de acipimox y simvastatina muestra efectos beneficiosos sobre HDL en pacientes que tienen niveles elevados de triglicéridos (N. Hoogerbrugge *et al.*, J. Internal Med., 241, 151-55 (1997)).

La terapia de combinación con margarina de éster de sitostanol y pravastatina se describe en H. Gylling *et al.* (J. Lipid Res., 37, 1776-85 (1996)). Se informa que dicha terapia inhibe simultáneamente la absorción de colesterol y disminuye significativamente el colesterol LDL en hombres diabéticos no insulino dependientes.

Brown *et al.* (New Eng. J. Med., 323 (19), 1289-1339 (1990)) describe una terapia de combinación de lovastatina y colestipol que reduce la progresión de la lesión aterosclerótica y aumenta la regresión de la lesión en relación a la lovastatina sola.

Se describió una terapia de combinación de un inhibidor de la secreción de la apoB con un inhibidor de CEPT en Chang *et al.* en la solicitud de la patente del PCT n° WO 9823593.

Buch *et al.* (solicitud de la patente del PCT n° WO 9911263) describe una
5 terapia de combinación que comprende amlodipina y un compuesto de tipo estatina para tratar sujetos que padecen angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión e hiperlipidemia combinadas y para tratar síntomas de un ataque al corazón. Buch *et al.* describe en la solicitud de la patente del PCT n° WO 9911259 una terapia de combinación que comprende amlodipina y atorvastatina.

10 Scott *et al.* (solicitud de la patente del PCT n° WO 9911260) describe una terapia de combinación que comprende atorvastatina y un agente antihipertensivo.

Dettmar y Gibson (solicitud de la patente del Reino Unido GB 2329334 A) reivindican una composición terapéutica útil para reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad y colesterol en plasma, comprendiendo la composición un inhibidor de
15 HMG CoA reductasa y un agente complejante de compuestos biliares.

Las referencias anteriores muestran una necesidad continuada de encontrar agentes seguros y efectivos para la profilaxis o tratamiento de enfermedades.

Terapia de combinación

20 Las terapias con fármacos mejorados, especialmente para pacientes que no responden satisfactoriamente a terapias con fármacos convencionales, son altamente deseables. Además, la frecuencia cada vez mayor de tales efectos patogénicos, particularmente efectos seleccionados del grupo que constituido por trastornos relacionados con el sistema cardiovascular, trastornos relacionados con la inflamación,
25 trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos relacionados con el

54

sistema musculo-esquelético, trastornos relacionados con el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino, trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con el cáncer, sugiere que se necesitan intervenciones y estrategias terapéuticas más nuevas para reemplazar o complementar aproximaciones actuales. La presente invención trata esta necesidad y proporciona una nueva terapia con fármacos que comprende la administración de uno o más compuestos que son antagonistas de la aldosterona junto con el uso de uno o más compuestos que son inhibidores de la HMG CoA reductasa, para el tratamiento de uno o más de dichos efectos patogénicos que surgen a partir de o son exacerbados por actividad mineralocorticoide endógena en una población de sujetos caracterizada por o susceptible de dislipidemia. Son de interés los efectos patogénicos que surgen a partir de la aterosclerosis, de esta forma en una realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar el infarto de miocardio o apoplejía. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la hipertensión o el fracaso cardíaco o la enfermedad vascular. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la disfunción renal o el daño del órgano diana. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la diabetes. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer o la demencia o la depresión. Tales terapias no se limitan a dos componentes pero pueden incluir uno o más compuestos terapéuticos adicionales (por ejemplo una terapia triple) para tratar las mismas o terapias relacionadas y proporcionar algún beneficio adicional al paciente.

Las combinaciones novedosas de la presente invención muestran, por ejemplo, eficacia aumentada, potencia aumentada y/o requerimientos reducidos de dosificación para los compuestos activos en relación a los regímenes terapéuticos previamente

descritos en la bibliografía publicada.

SUMARIO DE LA INVENCION

Entre los diversos aspectos de la invención son:

- 5 1. Procedimientos para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más efectos
patogénicos en un sujeto que surgen a partir de o son exacerbados por
actividad mineralocorticoide, comprendiendo el procedimiento
administrar cantidades terapéuticamente efectivas de un antagonista de
receptor de aldosterona y un inhibidor de HMG CoA reductasa.
- 10 2. Procedimientos para el tratamiento de uno o más efectos patogénicos
seleccionados del grupo constituido por trastornos relacionados con el
sistema cardiovascular, trastornos relacionados con la inflamación,
trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos
relacionados con el sistema musculo-esquelético, trastornos relacionados
con el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino,
15 trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con
el cáncer, comprendiendo los procedimientos administrar cantidades
terapéuticamente efectivas de un antagonista del receptor de aldosterona
y un inhibidor de la HMG CoA reductasa.
- 20 3. En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar
uno o más de dichos trastornos con dicha terapia de combinación, en la
que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto epoxi-
esteroídico como por ejemplo la eplerenona.
- 25 4. En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar
uno o más de dichos trastornos con dicha terapia de combinación, en la

56

que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo espirolactona como por ejemplo la espironolactona.

- 5 5. La invención va dirigida además a combinaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, comprendiendo uno o más antagonistas del receptor de aldosterona y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa.
- 10 6. En otro aspecto, dicha combinación comprende uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa y un antagonista del receptor de aldosterona, en la que dicho antagonista es un compuesto epoxi-esteroídico como por ejemplo la eplerenona.
- 15 7. En otro aspecto, dicha combinación comprende uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa y un antagonista del receptor de aldosterona, en la que dicho antagonista es un compuesto de tipo espirolactona como por ejemplo la espironolactona.
- 20 8. La invención va dirigida además a accesorios que comprenden uno o más antagonistas del receptor de aldosterona y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa.
9. La invención va dirigida además a la preparación de un medicamento que comprende uno o más antagonistas del receptor de aldosterona y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Otros aspectos de la invención quedarán en parte claros y en parte señalados de aquí en adelante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- 25 Se ha descubierto que la administración a un sujeto de uno o más antagonistas

del receptor de aldosterona (particularmente aquellos antagonistas del receptor de aldosterona seleccionados del grupo específico constituido por los compuestos descritos posteriormente) y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa (particularmente aquellos inhibidores de la HMG CoA reductasa seleccionados del grupo específico
5 constituido por los compuestos descritos posteriormente) proporciona resultados mejorados en la profilaxis y/o tratamiento de uno o más efectos patogénicos en un sujeto que surgen a partir de o son exacerbadados por actividad mineralocorticoide endógena, especialmente en presencia de dislipidemia o en un sujeto susceptible de padecer dislipidemia. Particularmente, la invención se refiere al uso de un antagonista
10 del receptor de aldosterona junto con el uso de un inhibidor de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de uno o más efectos patogénicos seleccionados del grupo constituido por trastornos relacionados con el sistema cardiovascular, trastornos relacionados con la inflamación, trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos relacionados con el sistema musculoesquelético, trastornos relacionados con
15 el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino, trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con el cáncer. Son de interés los efectos patogénicos que surgen a partir de la aterosclerosis, de esta forma en una realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar el infarto de miocardio o apoplejía o disfunción endotelial. En otra realización la terapia de
20 combinación se usaría para prevenir o tratar la hipertensión o el fracaso cardíaco o la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la enfermedad vascular. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la disfunción renal o el daño del órgano diana. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la diabetes o la obesidad o el Síndrome X o caquexia o trastornos de la piel. En
25 otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la enfermedad

de Alzheimer o la demencia o la depresión o la pérdida de memoria o la adicción a las drogas o el síndrome de abstinencia frente a las drogas o la depresión o el daño cerebral. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la osteoporosis o la debilidad muscular. En otra realización la terapia de combinación se
5 usaría para prevenir o tratar la artritis o el rechazo de tejidos o el choque séptico o la anafilaxis o los efectos patológicos relacionados con el tabaco. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar la trombosis o las arritmias cardíacas. En otra realización la terapia de combinación se usaría para prevenir o tratar las enfermedades proliferativas de tejidos o el cáncer. Más particularmente, la
10 invención se refiere a tratar una o más de dichos trastornos con dicha terapia de combinación, en la que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto epoxi-esteroídico, como por ejemplo la eplerenona.

En una realización separada, se pueden tratar terapéuticamente o profilácticamente uno o más de dichos efectos patogénicos con monoterapia,
15 comprendiendo la administración de uno o más de dichos antagonistas del receptor de aldosterona a una dosis efectiva para tratar o prevenir dicho efecto patogénico.

Antagonistas del receptor de aldosterona

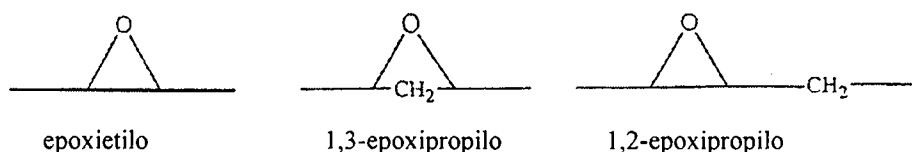
El término “antagonista de la aldosterona” indica un compuesto capaz de unirse
20 a un receptor de aldosterona como un inhibidor competitivo de la acción de la aldosterona misma en el lugar del receptor, de tal forma que modula la actividad mediada por el receptor de la aldosterona.

Los antagonistas de la aldosterona usados en los procedimientos de la presente invención generalmente son compuestos esteroídicos de tipo espirolactona. El término
25 “tipo espirolactona” trata de caracterizar una estructura que comprende un resto de tipo

59

lactona unido a un núcleo esteroídico, típicamente en el anillo esteroide “D”, por medio de una configuración de enlace espiro. Una subclase de compuestos antagonistas de la aldosterona de tipo espirolactona consta de compuestos antagonistas de la aldosterona epoxi-esteroídicos como por ejemplo la eplerenona. Otra subclase de compuestos antagonistas de tipo espirolactona consta de compuestos antagonistas de la aldosterona no epoxi-esteroídicos como por ejemplo la espironolactona.

Los compuestos antagonistas de la aldosterona epoxi-esteroídicos usados en el procedimiento de la presente invención generalmente tienen un núcleo esteroídico sustituido con un resto de tipo epoxi. El término resto de “tipo epoxi” trata de abarcar cualquier resto caracterizado en tener un átomo de oxígeno como un puente entre dos átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen los siguientes restos:



El término “esteroídico”, tal y como se usa en la frase “epoxi-esteroídico”, indica un núcleo proporcionado por un resto ciclopentenofenantreno que tiene los anillos convencionales “A”, “B”, “C” y “D”. El resto de tipo epoxi se puede unir al núcleo ciclopentenofenantreno en cualquier posición de unión o sustitución, que es, fusionado a uno de los anillos del núcleo esteroídico o el resto se puede sustituir en un miembro anular del sistema de anillos. La frase “epoxi-esteroídico” trata de abarcar un núcleo esteroídico que tiene uno o varios restos de tipo epoxi unidos al mismo.

Los antagonistas epoxi-esteroídicos de la aldosterona adecuados para su uso en los presentes procedimientos incluyen una familia de compuestos que tienen un resto epoxi fusionado al anillo “C” del núcleo esteroídico. Son especialmente preferidos los compuestos espiroxanos caracterizados por la presencia de restos epoxi sustituidos en

9'Y,11'Y. Los compuestos 1 a 11, posteriormente, son compuestos 9'Y,11'Y-epoxi-esteroídicos ilustrativos que se pueden usar en los presentes procedimientos. Un beneficio particular de usar antagonistas epoxi-esteroídicos de la aldosterona, tal y como ejemplifica la eplerenona, es la elevada selectividad de este grupo de antagonistas de la aldosterona para el receptor de mineralocorticoides. La selectividad superior de la eplerenona da lugar a la reducción de los efectos secundarios, que pueden ser provocados por los antagonistas de la aldosterona que muestran una unión no selectiva a receptores de no mineralocorticoides, como por ejemplo receptores de andrógenos o de progesterona.

10 Estos esteroides epoxi e pueden preparar por procedimientos descritos en Grob *et al.*, patente de EE.UU. nº 4.559.332. Se describen procedimientos adicionales para la preparación de compuestos 9,11-epoxi-esteroídicos y sus sales en Ng *et al.*, WO 97/21720 y en Ng *et al.*, WO 98/25948.

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

Compuesto #	Estructura	Nombre
1		Ácido pregn-4-en-7, 21-dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, γ-lactona, éster metílico, (7α,11α,17β)-
2		Ácido pregn-4-en-7, 21-dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, éster metílico, (7α,11α,17β)-

62

62

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

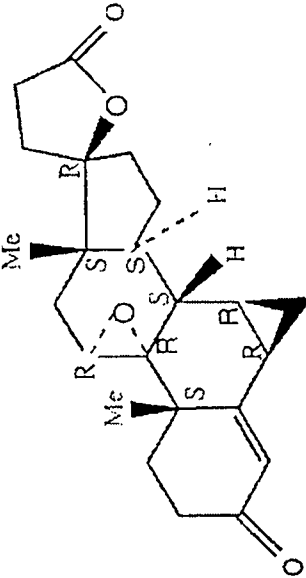
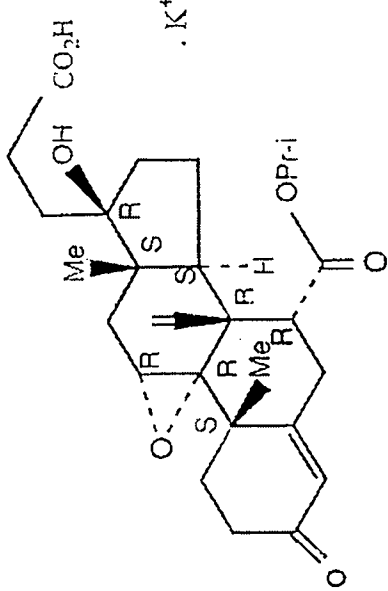
Compuesto #	Estructura	Nombre
3		Ácido 3'H-ciclopropano [6, 7] pregn-4, 6-dieno-21-carboxílico, 9,11-epoxi-6, 7-dihidro-17- hidrox-3-oxo (6β, 7β, 11α,17β)---
4		Ácido pregn-4-en-7, 21-dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, 7-(1-metiletil) éster, sal de monopotasio (7α,11α,17β)-

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

Compuesto #	Estructura	Nombre
5		Ácido preg-4-en-7, 21- dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo, éster (7-metiletilico), sal de monopotasio, (7 α , 11 α , 17 β)-
6		Ácido 3' H-ciclopropa-[6, 7] pregna-1, 4, 6-trien-21-carboxílico, 9, 11-epoxi-6, 7-dihidro-17-hidroxi-3-oxo-, γ -lactona, (6 β , 7 β , 11 α)-

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

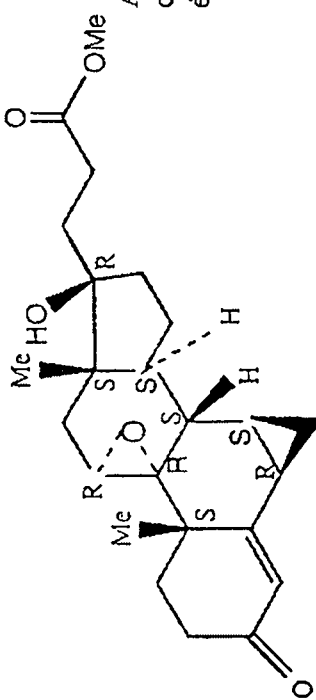
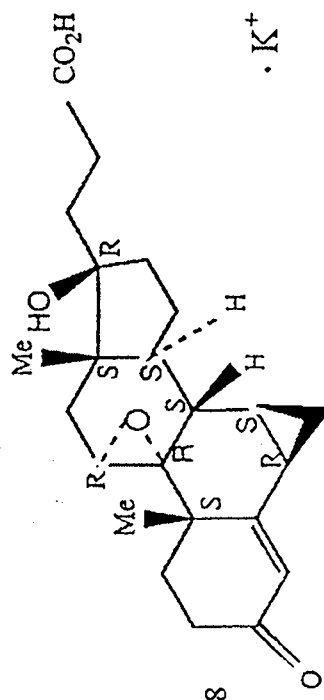
Compuesto #	Estructura	Nombre
7		Ácido 3' H-ciclopropa-[6, 7] pregna-4, 6-dien-21-carboxílico, 9, 11-epoxi-6, 7-dihidro-17-hidroxi-3-oxo-, éster metílico (6β, 7β, 11α, 17β)-
8		· K ⁺ Ácido 3' H-ciclopropa-[6, 7] pregna-4, 6-dien-21-carboxílico, 9, 11-epoxi-6, 7-dihidro-17-hidroxi-3-oxo-, sal de monopotasio, (6β, 7β, 11α, 17β)-

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

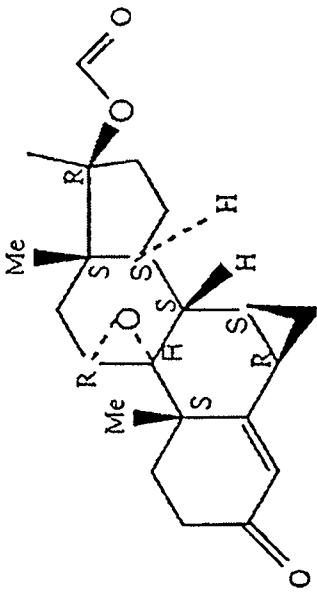
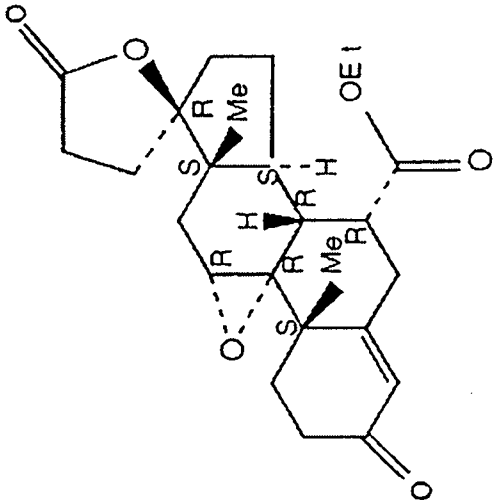
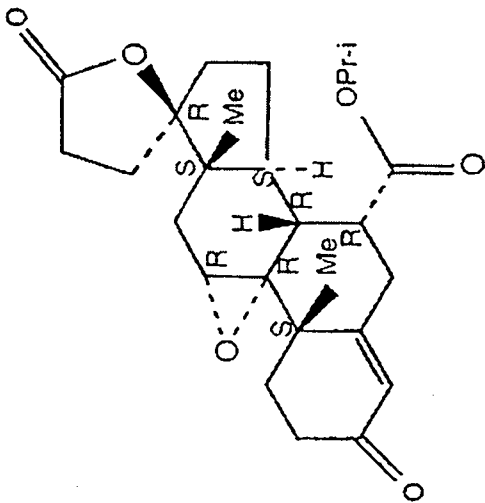
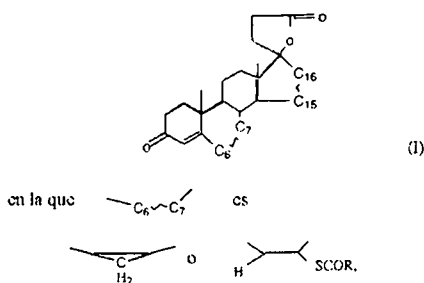
Compuesto #	Estructura	Nombre
9		Ácido 3'-H-ciclopropa-[6, 7]pregna-1, 4, 6-trien-21-carboxílico, 9, 11-epoxi-6, 7-dihidro-17-hidroxi-3-oxo-, γ-lactona, (6β, 7β, 11α, 17β)-
10		Ácido pregn-4-en-7, 21-dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, γ-lactona, éster etílico, (7α, 11α, 17β)-

TABLA I: Antagonista del receptor de aldosterona

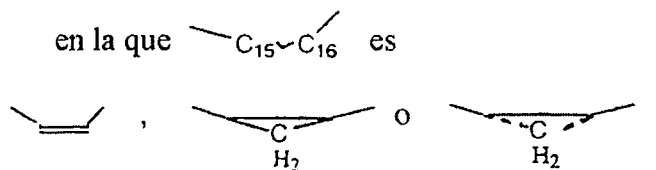
Compuesto #	Estructura	Nombre
11		Ácido pregn-4-en-7, 21-dicarboxílico, 9, 11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, γ -lactona, éster 1 -metiletilico, (7 α ,11 α ,17 β)-

El compuesto eplerenona (también conocido como epoximesrenona) resulta de interés particular, el cual es el compuesto 1 tal y como se ha mostrado anteriormente. La eplerenona es un antagonista del receptor de aldosterona y tiene una especificidad más alta por los receptores de aldosterona que, por ejemplo, la espironolactona. La selección de eplerenona como el antagonista de aldosterona en el presente procedimiento sería beneficioso para reducir ciertos efectos secundarios como por ejemplo la ginecomastia, que se da con el uso de antagonistas de aldosterona que tienen menos especificidad.

Los antagonistas de aldosterona no epoxi-esteroídicos adecuados para su uso en los presentes procedimientos incluyen una familia de compuestos de tipo espirolactona definidos por la Fórmula I:



en la que R es alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, y



15

Los residuos de alquilo inferior incluyen grupos ramificados y no ramificados, preferiblemente metilo, etilo y *n*-propilo.

Los compuestos específicos de interés dentro de la Fórmula I son los siguientes:

7 α -acetiltio-3-oxo-4,15-androstadien-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

3-oxo-7 α -propioniltio-4,15-androstadien-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

6 β ,7 β -metilen-3-oxo-4,15-androstadien-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

5 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4,7 α -propioniltio-4-androsten-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

6 β ,7 β ,15 α ,16 α -dimetilen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

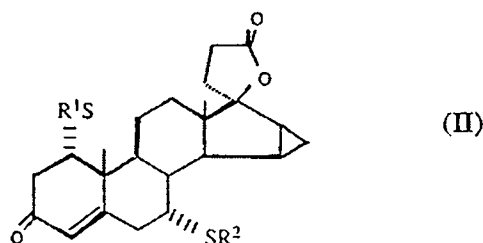
7 α -acetiltio-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

15 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propioniltio-4-androsten-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona; y

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona.

15 Los procedimientos para producir compuestos de Fórmula I se describen en la patente de EE.UU. n° 4.129.564 por Wiechart *et al.* publicada el 12 de diciembre de 1978.

Otra familia de compuestos no epoxi-esteroídicos de interés se define por medio de la Fórmula II:



20

En la que R¹ es alquilo C₁₋₃ o acilo C₁₋₃, y R² es H o alquilo C₁₋₃.

Los compuestos específicos de interés dentro de la Fórmula II son los siguientes:

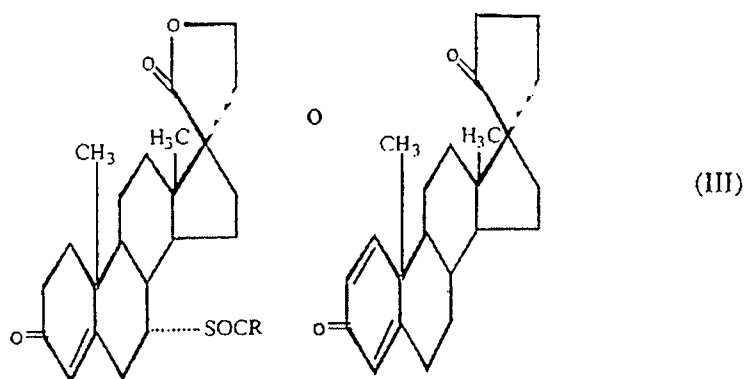
69

1 α -acetiltio-15 β ,16 β -metilen-7 α -metiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona; y

15 β ,16 β -metilen-1 α ,7 α -dimetiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona.

Los procedimientos para producir compuestos de Fórmula II se describen en la
5 patente de EE.UU. n° 4.789.668 por Nickisch *et al.*, la cual se publicó el 6 de diciembre de 1988.

Todavía otra familia de compuestos no epoxi-esteroídicos de interés se define por medio de una estructura de Fórmula III:



10

en la que R es alquilo inferior, siendo preferidos los grupos alquilo inferior metilo, etilo, propilo y butilo. Los compuestos específicos de interés incluyen:

γ -lactona del ácido 3 β ,21-dihidroxi-17 α -pregna-5,15-dien-17-carboxílico;

3-acetato de γ -lactona del ácido 3 β ,21-dihidroxi-17 α -pregna-5,15-dien-17-
15 carboxílico;

γ -lactona del ácido 3 β ,21-dihidroxi-17 α -pregn-5-en-17-carboxílico;

3-acetato de γ -lactona del ácido 3 β ,21-dihidroxi-17 α -pregn-5-en-17-carboxílico;

γ -lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-en-17-carboxílico;

γ -lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-17-carboxílico;

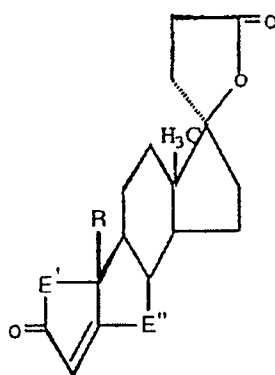
20 γ -lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-17-carboxílico;

70

γ -lactona del ácido 7α -aciltio-21-hidroxi-3-oxo- 17α -pregn-4-en-17-carboxílico;
 γ -lactona del ácido 7α -acetiltio-21-hidroxi-3-oxo- 17α -pregn-4-en-17-carboxílico.

Los procedimientos para producir compuestos de Fórmula III se describen en la
 5 patente de EE.UU. n° 3.257.390 por Patchett, la cual se publicó el 21 de junio de 1966.

Todavía otra familia de compuestos no epoxi-esteroídicos de interés se
 representa por medio de la Fórmula IV:

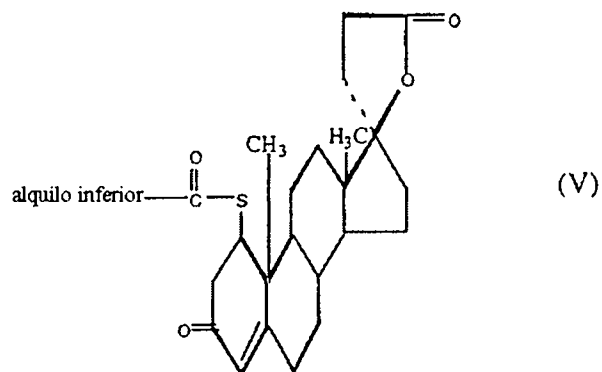


(IV)

en la que E' se selecciona del grupo constituido por etileno, vinileno y radicales
 10 (alcanoílo inferior)tioetileno, E'' se selecciona del grupo constituido por etileno,
 vinileno, radicales (alcanoílo inferior)tioetileno y (alcanoílo inferior)tiopropileno; r es
 un radical metilo excepto cuando E' y E'' son respectivamente etileno y radicales
 (alcanoílo inferior)tioetileno, en cuyo caso R se selecciona del grupo constituido por
 hidrógeno y radicales metilo; y la selección de E' y E'' es tal que al menos un radical
 15 (alcanoílo inferior)tio está presente.

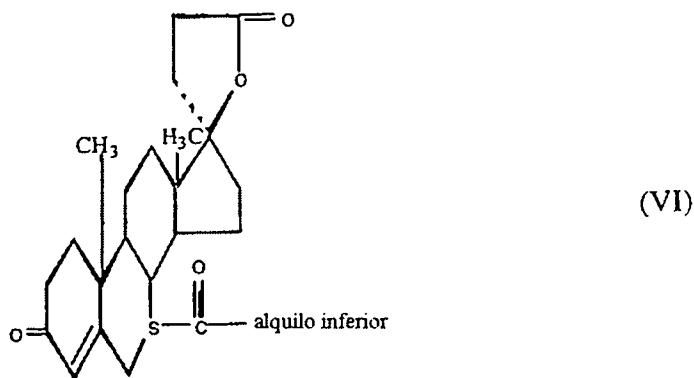
Una familia de compuestos no epoxi-esteroídicos dentro de la Fórmula IV se
 representa por medio de la Fórmula V:

71



Un compuesto de fórmula más preferida es la lactona de 1-acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona.

- 5 Otra familia preferida de compuestos no epoxi-esteroídicos dentro de la Fórmula IV se representa por medio de la Fórmula VI:



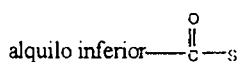
Los compuestos más preferidos dentro de la Fórmula VI incluyen los siguientes:

- 10 lactona de 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona;
 lactona de 7 β -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona;
 lactona de 1 α ,7 α -diacetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androsta-4,6-dien-3-ona;
 lactona de 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androsta-1,4-dien-3-ona;

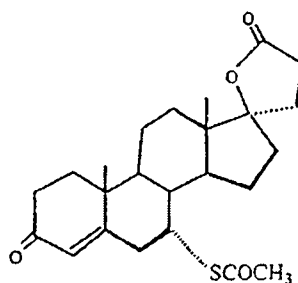
lactona de 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-19-norandrost-1,4-en-3-ona; y

lactona de 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-6 α -metilandro-4-en-3-ona.

- 5 En la Fórmulas IV a VI, el término “alquilo” trata de abarcar radicales alquilo lineales y ramificados que contienen de uno a aproximadamente ocho carbonos. El término “(alcanoílo inferior)tio” abarca radicales de la fórmula



- Es de particular interés el compuesto espironolactona que tiene la siguiente
10 estructura y nombre formal:



“espironolactona”: acetato de γ -lactona del ácido 17-hidroxi-7 α -mercapto-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxílico.

- 15 Los procedimientos para producir compuestos de Fórmulas IV a VI se describen en la patente de EE.UU. n° 3.013.012 por Cella *et al.*, la cual se publicó el 12 de diciembre de 1961. G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois, bajo la marca comercial “ALDACTONA”, en forma de dosificación por comprimidos a dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg por comprimido.

20 La drospirenona, [6R-(6 α ,7 α ,8

beta,9alfa,10beta,13beta,14alfa,15alfa,16alfa,17beta)]-
1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadecahidro-10,13-dimetilespiro[17H-
diciclpropa[6,7:15,16]ciclopenta[a]fenantren-17,2'5'H)-furan]-3,5'(2H)diona, de
número de registro CAS 67392-87-4, ejemplifica otra familia de antagonistas de
5 aldosterona esteroídicos. Los procedimientos para producir y usar la drospirenona se
describen en la patente GB 1550568 1979, DE 2652761 1976 previa.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

El término "inhibidor de la HMG CoA reductasa" indica un compuesto capaz de
10 reducir la tasa de o bloquear completamente la reacción catalizada por la enzima HMG
CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa que abarcan una amplia
gama de estructuras son útiles en las combinaciones y procedimientos de la presente
invención. Tales inhibidores de la HMG CoA reductasa pueden ser, por ejemplo,
compuestos que se han preparado sintéticamente o semisintéticamente, compuestos
15 extraídos de fuentes naturales como por ejemplo plantas o compuestos aislados como
metabolitos fúngicos a partir de cultivos de microorganismos adecuados. Ejemplos no
limitantes de inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden usar en la presente
invención incluyen aquellos inhibidores de la HMG CoA reductasa descritos en la tabla
2, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros, racematos, sales, tautómeros, ácidos
20 conjugados y profármacos de los inhibidores de la HMG CoA reductasa de la Tabla 2.
Los compuestos terapéuticos de la Tabla 2 se pueden usar de varias formas en la
presente invención, incluyendo en forma de ácido, en forma de sal, racematos,
enantiómeros, zwitteriones y tautómeros.

24

TABLA 2

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
Benfluorex	23602-78-0	ES 474498, Servier
Fluvastatina	93957-54-1	EP 244364, Sandoz
Lovastatina	75330-75-5	EP 22478, Merck & Co.
Pravastatina	81093-37-0	DE 3122499, Sankyo
Simvastatina	79902-63-9	EP 33538, Merck & Co.
Atorvastatina	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
Cerivastatina	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
Bervastatina y benzopiranos relacionados	132017-01-7	EP 380392, Merck KgaA
ZD-9720		WO 97/06802
ZD-4522 (también llamado Rosuvastatina)	147098-20-2 (sal de calcio); 147098-18-8 (sal de sodio)	EP 521471; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5 (2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp 511-513 (1999)
BMS 180431	129829-03-4 157243-11-3	Sit. Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33 (11), 2982-99; Bristol-Myers Squibb
NK-104 (también llamado pitavastatina y nisvastatina)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuk, Ogasawara, Tetrahedron: Assymetry, (1993), 4 (2), 201-4; Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline-Beecham
Carvastatina	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co. Ltd.
PD-135022	122548-95-2	Parke-Davis & Co.
Crilvastatina	120551-59-9	Pan Medica

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NUMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
(Carboxidihidroxi-heptenil)- sulfonilpirroles incluyendo S-4522	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2, 139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	EP 464845; Shionogi
Análogos del boro de di y tripéptidos	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, Sood Spielvogel, Hall, Eur. J. Med. Chem., (1990), 25 (4), 301-8; Boron Biologicals
Acidos zaragóxicos	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
Análogos de seco-oxisterol U-88156	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, Hart and Hess, J. Med. Chem., (1994), 37 (15), 2343-51; Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U-51862; y U-71690	39945-32-9	Pharmacia & Upjohn

26

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
Piridopirimidinas incluyendo acitemato	64405-40-9 101197-99-3	Hermeecz, Meszaros, Vasvari- Debreczy, Hovarth, Virag, and Sipos, Hung. Arzneim-Forsch., (1979), 29(12), 1833-5; Mitsubishi University
BMV 22566	129829-03-4	Sit. Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33 (11), 2982-99
Colestolona	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish and Schroepfer, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1976), 71 (4), 984-9; American Home Products
CP-83101	130743-82-6, 130778-27-7	Wint and McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 25 (11), 1289-97; Pfizer
Dalvastatina	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivedi and Golebiowski, J. Chromatogr., A (1994), 678 (2), 259-63: Rhone-Poulenc Rorer
Dihidromevinolina	77517-29-4	Falck and Yang, Tetrahedron Lett., (1984), 25 (33), 3563-66; Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauster, Brosz, and Srivastava, Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (207 th National Meeting, Part 1, MEDI 10, 1994); Dupont Merck

7X

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
Piridil y pirimidinil-etenildesmetil-mevalonatos incluyendo glenvastina	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, Von Kerekjarto, Krause, <i>et al.</i> , J. Med. Chem., (1990), 33 (1), 52-60; Hoechst Marion Roussel
GR 95030	157243-22-6	US 5316765; Glaxo Wellcome
Isoxazolopiridil-mevalonatos, ácidos carboxílicos y ésteres	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7, 130619-08-8, 130619-09-9	EP 369323
Lactonas del ácido 6-fenoxi-3,5-dihidroxi-hexanoico	127502-48-1, 13606-66-1, 136034-04-3	Jenderella, Granzer, Von Kerekjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann, <i>et al.</i> , J. Med. Chem., (1990), 34 (10), 2962-83; Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabala, and Chang, J. Org. Chem., (1989), 54 (24), 5708-12; Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	Stokker, J. Org. Chem., (1994), 59 (20). 5983-6; Merck & Co.
Mevastatina	73573-88-3	JP 56051992; Sankyo
Pannorina	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkawa and Endo, J. Antibiot., (1991), 44 (7), 762-7; Toyoko Noko University

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
Rawsonol	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley and Faulkner, Phytochemistry, (1989), 28 (11), 2917-19; SmithKline Beecham
RP 61969	126059-69-6	EP 326386; Phone-Poulenc Rorer
Inhibidores de la HMG Co A reductasa derivados de ácidos biliares incluyendo Na S-2467 y S-2468	76752-41-5	Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, Schulz, <i>et al.</i> , Biochim. Biophys. Acta D, (1994), 1227 (3), 137-54; Hoechst Marion Roussel
SC 32561	125793-76-2	US 4230626; Monsanto
SC 45355	133983-25-2	EP 329124; fuente no industrial
Inhibidores de la HMG Co A reductasa que contienen fósforo incluyendo SQ 33600	135054-71-6, 136215-83-3, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	US 5274155; Bristol Myers Squibb
6-Ariloxometil-4-hidroxitetra-hidropiran-2-onas, ácidos carboxílicos y sales	134523-03-8	EP 418648
Atorvastatina cálcica (CI 981)		Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer and Roth, Tetrahedron Lett., (1992), 33 (17), 2283-4
Análogos de mevinolina		EP 245003
Derivados de piradona		US 4937259
1,2,4-Triazolidin-3,5-dionas	16044-43-2	WO 9000897
Isoazolidin-3,5-dionas	124756-24-7	EP 321090

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
CS-514	81181-70-6	DE 3122499
1,10- <i>bis</i> (carboximetiltio)decano	32827-49-9	DE 2038835
Análogos de α , β -, y γ -alquilaminofenona incluyendo <i>N</i> -fenil-piperazinopropiofenona		Huang and Hall, Eur. J. Med. Chem., (1996), 31 (4), 281-90
3-Amino-1-(2,3,4-mononitro-, mono- o dihalofenil)-propan-1-onas incluyendo 3-morfolino- o piperidino-1-(3-nitrofenil)-propan-1-onas		Huang and Hall, Arch. Pharm., (1996), 329 (7), 339-346
Isoxazolopiridinonas sustituidas	64769-68-2	US 4049813
Derivados de bifenilo		JP 07089898
Ácidos 4-[1-(fenilo sustituido)-2-oxo-pirrolidin-4-il]metoxibenzoicos		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, Yamada and Shirasaka, Eur. J. Med. Chem., (1994), 29 (9), 675-86
Derivados de heptenoato dihidroxi(tetra-hidro-indazolil, tetrahidrociclopentapirazolil o hexahidrociclohepta-pirazolilo)		US 5134155
Inhibidores de la HMG CoA reductasa		British Biotech & Japan Tobacco
Inhibidores de la HMG CoA reductasa		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb

80

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
BMY-22566		
Inhibidores de la HMG CoA reductasa		Bristol-Myers Squibb
Inhibidores de la HMG CoA reductasa		Ono
Inhibidores de la HMG CoA reductasa, quiral		Chiroscience
Inhibidores de la HMG CoA reductasa, isoxazolo-piridina		Nissan Chemical
Inhibidores de la HMG CoA reductasa, seco-oxisterol		Pharmacia & Upjohn
Inhibidores de la HMG CoA reductasa, tiofeno		Sandoz
Inhibidores de la HMG CoA reductasa, ácidos 6-fenoxi-3,5-dihidroxihexanoicos		Hoechst Marion Roussel
Hipolipaémicos		Warner-Lambert
N-((1-metilpropil)-carbonil)-8-(2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)perhidro-isoquinolina		Sandoz
N-(1-oxododecil)-4 α ,10-dimetil-8-aza-trans-decal-3 β -ol		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
Sal disódica del ácido(S)-4-((2-(4-(4-fluorofenil)-5-metil-2-(1-metiletil)-6-fenil-3-piridinil)-etenil)hidroxi-fosfinil)-3-hidroxibutanoico		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz

81

TABLA 2 cont.

COMPUESTOS Y CLASE DE COMPUESTOS	NÚMERO CAS PARA COMPUESTOS ESPECÍFICOS Y REPRESENTATIVOS	REFERENCIA
(4 <i>R</i> -(4 α ,6 β (E)))6-(2-(5-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-etil)-1-(2-piridinil-pirazol-4-il)etenil)tetra-hidro-4-hidroxi-2 <i>H</i> -piran-2-ona		Warner Lambert
Derivados del ácido 5 β -aminoetil-tiopentanoico		Boehringer Mannheim
Acido 6-amino-2-mercapto-5-metilpirimidin-4-carboxílico		North Carolina University
Análogos de 6-fenoximetil- y 6-feniletilen-(4-hidroxi-tetrahidropiran-2-ona)		Hoechst Marion Roussel

5 En una realización, la estatina se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, ZD-4522 (también llamado rosuvastatina), BMS 180431, NK-104 (también llamado pitavastatina, nisvastatina, itavastatina), carvastatina, PD-135022, crilvastatina, acitemato, DMP-565, glenvastatina, L-659699, L-669262, S-2467
10 y S-2468.

En otra realización, la estatina se selecciona de las estatinas recogidas en la Tabla 3 posterior. Los documentos de patente individual a los que se hace referencia en la Tabla 3 describe la preparación de estas estatinas y cada una se incorpora como referencia en esta memoria descriptiva.

62

TABLA 3

Número del compuesto	Nombre común	Número de registro CAS	Referencia patente/bibliografía para la preparación del compuesto <i>per se</i>
B-1	Mevastatina	73573-88-3	U. S. 3.983.140
B-2	Lovastatina	75330-75-5	U. S. 4.231.938
B-3	Simvastatina	79902-63-9	U. S. 4.444.784
B-4	Pravastatina	81093-37-0	U. S. 4.346.227
B-5	Fluvastatina	93957-54-1	U. S. 4.739.073 U. S. 5.354.772
B-6	Atorvastatina	134523-00-5	EP 409281; U. S. 5.273.995
B-7	Cerivastatina	145599-86-6	U. S. 5.177.080
B-8	ZD-4522 (también llamado rosuvastatina)	147098-20-2	EP 521471, Example 7; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5 (2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp. 511-513 (1999)
B-9	NK-104 (también llamado pitavastatina, nisvastatina, itavastatina)	141750-63-2	EP 0304063 CA 1336714

43

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, ZD-4522 (también llamado rosuvastatina) y NK-104 (también llamado pitavastatina, nisvastatina, itavastatina).

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina y ZD-4522 (también llamado rosuvastatina).

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por simvastatina, pravastatina, atorvastatina y ZD-4522 (también llamado rosuvastatina).

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por cerivastatina, ZD-4522 (también llamado rosuvastatina) y NK-104 (también llamado pitavastatina, nisvastatina, itavastatina).

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por ZD-4522 (también llamado rosuvastatina) y NK-104 (también llamado pitavastatina, nisvastatina, itavastatina).

En otra realización, la estatina se selecciona del grupo de estatinas constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina.

Tal y como se ha indicado anteriormente, los antagonistas del receptor de aldosterona y los inhibidores de la HMG CoA reductasa útiles en la presente terapia de combinación pueden incluir también racematos y estereoisómeros, como por ejemplo diastereómeros y enantiómeros de tales inhibidores. Tales estereoisómeros se pueden preparar y separar usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos o separando isómeros de compuestos de la presente invención.

84

Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos, por ejemplo isómeros *cis* o isómeros *trans*, a lo largo del doble enlace. Todos estos isómeros son considerados entre los compuestos de la presente invención. Tales isómeros se pueden usar en forma pura o en mezcla con aquellos inhibidores descritos anteriormente.

5 Además, tal y como se ha indicado también anteriormente, los antagonistas del receptor de aldosterona y/o los inhibidores de la HMG CoA reductasa útiles en la presente terapia de combinación pueden ser compuestos o formulados como profármacos. El término "profármaco" incluye un compuesto que es un precursor de un fármaco que, después de la administración a un sujeto y posterior absorción, se
10 convierte en una especie activa *in vivo* a través de algún procedimiento, como por ejemplo una conversión metabólica. El cuerpo se deshace fácilmente de otros productos a partir del procedimiento de conversión. Profármacos más preferidos producen productos a partir del procedimiento de conversión que generalmente se aceptan como seguros. Por ejemplo, el profármaco puede ser una forma acilada del compuesto activo.

15 Además de ser particularmente adecuada para uso humano, la presente terapia de combinación es adecuada también para el tratamiento de animales, incluyendo mamíferos como por ejemplo caballos, perros, gatos, ratas, ratones, ovejas, cerdos y similares.

20 Formas cristalinas de los compuestos activos

Resulta particularmente útil seleccionar una forma de cada compuesto activo que es fácilmente manipulable, reproducible en forma, se prepara fácilmente, es estable y la cual, es no higroscópica. Por medio de ilustración y no de limitación, se han identificado varias formas cristalinas para el antagonista de aldosterona epleronona.
25 Éstas incluyen Forma H, Forma L, varios solvatos cristalinos y epleronona amorfa.

Estas formas, procedimientos para producir estas formas y el uso de estas formas para preparar composiciones y medicamentos, se describen en las siguientes publicaciones, incorporadas como referencia en esta memoria descriptiva: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 y WO 01/42272.

5

Definiciones

El término “sujeto”, tal y como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y particularmente un ser humano, quien ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

10 El término “tratamiento” se refiere a cualquier procedimiento, acción, aplicación, terapia o similares, en el que un mamífero, incluyendo un ser humano, está sujeto a cuidado médico con el objeto de mejorar el trastorno del mamífero, directamente o indirectamente, incluyendo disminuir la progresión de un efecto patológico.

15 Los términos “profilaxis” y “prevención” incluyen prevenir el comienzo de un trastorno patológico clínicamente evidente todo junto, o prevenir el comienzo de una etapa preclínicamente evidente de un trastorno patológico en individuos. Estos términos abarcan el tratamiento profiláctico de un sujeto en riesgo de desarrollar un trastorno patológico.

20 El término “terapia de combinación” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno patológico. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, como por ejemplo en una única cápsula que tiene una relación de ingredientes activos fijada o en múltiples cápsulas separadas para cada agente inhibidor.

25 Además, tal administración abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de un modo

secuencial. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos al tratar el trastorno patológico.

La frase “terapéuticamente efectivo” capacita la cantidad de cada agente que alcanzará el objetivo de la mejora en la gravedad del trastorno patológico y en la frecuencia de la incidencia durante el tratamiento de cada agente por si mismo, mientras que se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas.

El término “farmacéuticamente aceptable” se usa adjetivamente en esta memoria descriptiva para referirse a que el nombre modificado es apropiado para uso en un producto farmacéutico. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a sales apropiadas de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Iones ejemplares incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc con sus valencias usuales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternarios, incluyendo, en parte, trimetilamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Los ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sin limitación ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico y similares. La(s) sal(es) específica(s) usada(s) dependerá de la estructura química del/de los agente(s) activo(s) en el producto farmacéutico. Los procedimientos para seleccionar sales farmacéuticamente aceptables

8X

son bien conocidos en la técnica pertinente y se pueden encontrar en textos convencionales y en libros de referencia, como por ejemplo el handbook IUPAC Handbook of Pharmaceutical Salts, P. H. Stahl, et al., eds (Wiley-VCH, 2002), incorporado como referencia en esta memoria descriptiva.

5

Mecanismo de acción

Sin estar sujeta a un mecanismo de acción específico para la presente terapia de combinación, se sugiere la hipótesis de que la administración de estos antagonistas del receptor de aldosterona seleccionados e inhibidores de la HMG CoA reductasa en
10 combinación es efectiva como consecuencia de las respuestas simultáneas e interrelacionadas de tejidos y/u órganos de estas dos clases distintas de fármacos: una regulación por disminución marcada de efectos genéticos estimulados por aldosterona en respuesta al antagonista de aldosterona y potente inhibición de la síntesis *de novo* de colesterol y varios intermedios, en respuesta al inhibidor de la HMG CoA reductasa Un
15 ejemplo no limitante de un mecanismo interrelacionado sería un descenso en la síntesis de aldosterona, por medio de una reducción del colesterol precursor de la aldosterona debido a un inhibidor de la HMG CoA reductasa. Tal efecto proporcionaría un beneficio cooperativo al uso terapéutico de un antagonista del receptor de aldosterona. Otro mecanismo para interacciones terapéuticas entre un antagonista de aldosterona y un
20 inhibidor de la HMG CoA reductasa surgiría de los efectos anti-inflamatorios de estos fármacos, en cooperación con reducciones en LDL sérico y en la hipertensión, lo que proporcionaría un beneficio terapéutico adicional al tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la aterosclerosis.

25

Ventajas de la terapia de combinación

Los antagonistas del receptor de aldosterona e inhibidores de la HMG CoA reductasa de la presente invención seleccionados actúan en combinación para proporcionar más de un beneficio adicional. Por ejemplo, la administración de una combinación de un antagonista de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa
5 puede dar lugar a una reducción casi simultánea en los efectos patogénicos de factores de riesgo múltiples para aterosclerosis, como por ejemplo niveles elevados de LDL, niveles elevados de aldosterona, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, formación y ruptura de placa, etcétera.

Los procedimientos de esta invención proporcionan también profilaxis efectiva
10 y/o tratamiento de trastornos patológicos con escasos efectos secundarios comparados con los procedimientos convencionales en la técnica. Por ejemplo, la administración de inhibidores de la HMG CoA reductasa puede dar lugar a efectos secundarios como por ejemplo, pero no limitado a, rabdomiocitis, enzimas elevadas en hígado, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, fiebre, flatulencia, cefalea, miopatía, sinusitis,
15 faringitis, mialgia, artralgia, astenia y dolor de espalda. La rabdomiocitis (dolor muscular) y las enzimas elevadas en hígado (por ejemplo las transaminasas) se dan más frecuentemente en las dosis recomendadas más elevadas de la mayoría de los inhibidores de la HMG CoA reductasa. La reducción de las dosis de inhibidor de la HMG CoA reductasa en la presente terapia de combinación por medio de dosis
20 terapéuticas convencionales minimizará, o incluso eliminará, el perfil de efectos secundarios asociado a la presente terapia de combinación en relación a los perfiles de efectos secundarios asociados a, por ejemplo, la administración monoterapéutica de inhibidores de la HMG CoA reductasa.

El ensayo periódico de enzimas en hígado, típicamente cada seis meses, es un
25 procedimiento rutinario para sujetos sometidos a una monoterapia con inhibidores de la

89

HMG CoA reductasa. Como la presente terapia de combinación minimiza o elimina la presencia de enzimas elevadas en hígado, el ensayo de enzimas en hígado de sujetos sometidos a la presente terapia de combinación puede ser interrumpido o requerido a un frecuencia mucho más baja que para la monoterapia con el inhibidor de la HMG CoA reductasa. Los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la HMG CoA reductasa son típicamente dependientes de la dosis y, de esta forma, su incidencia aumenta a dosis más elevadas. De acuerdo con esto, las dosis efectivas más bajas de inhibidores de la HMG CoA reductasa darán lugar a menos efectos secundarios que los vistos con dosis de inhibidores de la HMG CoA reductasa más altas en monoterapia o disminuirán la gravedad de tales efectos secundarios. Además, el uso de un antagonista de aldosterona puede proporcionar un beneficio directo a la hora de prevenir o tratar una disfunción hepática, incluyendo formación de ascitis y fibrosis hepáticas.

Otros beneficios de la presente terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, el uso de un grupo seleccionado de antagonistas del receptor de aldosterona que proporcionan un comienzo del efecto terapéutico relativamente rápido y una duración de acción relativamente larga. Por ejemplo, una única dosis de uno de los antagonistas del receptor de aldosterona seleccionado puede estar asociado con el receptor de aldosterona de un modo que puede proporcionar un bloqueo sostenido de la activación del receptor de mineralocorticoides. Otro beneficio de la presente terapia de combinación incluye, pero no se limita al uso de un grupo seleccionado de antagonistas del receptor de aldosterona como por ejemplo antagonistas de aldosterona epoxi-esteroidicos ejemplificados por la eplerenona, los cuales actúan como antagonistas de aldosterona altamente selectivos, con escasos efectos secundarios que pueden ser provocados por los antagonistas de aldosterona que muestran una unión no selectiva a receptores de no mineralocorticoides, como por ejemplo receptores de andrógenos o de

90

progesterona.

Régimen de dosis y de tratamiento

5 Dosificación del antagonista del receptor de aldosterona

La cantidad de antagonista de aldosterona que se administra y el régimen de dosis para los procedimientos de esta invención depende de varios factores, incluyendo la edad, peso, sexo y trastorno patológico del sujeto, la gravedad del efecto patogénico, la ruta y frecuencia de administración y el antagonista de aldosterona particular
10 empleado, y de esta forma puede variar ampliamente. Una dosis diaria administrada a un sujeto de aproximadamente 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o entre
15 aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La cantidad de antagonista de aldosterona que se administra a un sujeto humano típicamente variará de aproximadamente 0,1 a 2000 mg, o de aproximadamente 0,5 a 500 mg, o de aproximadamente 0,75 a 250 mg, o de aproximadamente 1 a 100 mg. El presente procedimiento conlleva una dosis diaria de antagonista de aldosterona que
20 no produce un efecto sustancial diurético y/o antihipertensivo en un sujeto. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis diarias.

Las formas unitarias de dosificación de las composiciones farmacéuticas pueden contener típicamente, por ejemplo, 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 ó 400 mg de un antagonista del receptor de aldosterona, como por
25 ejemplo eplerenona. Las formas unitarias de dosificación preferidas contienen

al

aproximadamente 25, 50, 100 ó 150 mg de eplerenona micronizada. La forma unitaria de dosificación se puede seleccionar para acomodar la frecuencia de administración deseada usada para alcanzar la dosis diaria específica. La cantidad de la forma unitaria de dosificación de la composición farmacéutica que se administra y el régimen de dosis
5 para tratar el trastorno o trastorno depende de varios factores, incluyendo la edad, peso, sexo y trastorno patológico del sujeto, la gravedad del efecto patogénico, la ruta y frecuencia de administración, y de esta forma puede variar ampliamente como es bien conocido.

La dosificación del antagonista de aldosterona se puede determinar y ajustar en
10 base a la medida de la presión sanguínea o de marcadores sustitutos apropiados (como por ejemplo péptidos natriuréticos, endotelinas y otros marcadores sustitutos que se discuten posteriormente). La presión sanguínea y/o los niveles de marcador sustituto después de la administración del antagonista de la aldosterona se pueden comparar frente a los niveles correspondientes de la línea base antes de la administración del
15 antagonista de aldosterona para determinar la eficacia del presente procedimiento y valorarse como se necesite. Los ejemplos no limitantes de marcadores sustitutos útiles en el procedimiento son marcadores sustitutos para enfermedad renal o cardiovascular.

Dosificación profiláctica

20 Es beneficioso administrar profilácticamente el antagonista de aldosterona, antes del diagnóstico de dichos trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación, y continuar la administración del antagonista de aldosterona durante el período de tiempo que el sujeto es susceptible a los trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación. Los individuos sin una presentación clínica importante pero que, sin
25 embargo, son susceptibles de efectos patológicos, se les puede administrar una dosis

profiláctica de un compuesto antagonista de aldosterona. Tales dosis profilácticas del antagonista de aldosterona pueden, pero no necesitan, ser inferiores que las dosis usadas para tratar el efecto patológico de interés.

5 Dosificación para patología cardiovascular

La dosificación para tratar patologías de la función cardiovascular se pueden determinar y ajustar en base a la medida de las concentraciones sanguíneas de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos son un grupo de péptidos estructuralmente similares pero genéticamente distintos que tienen diversas acciones en la homeostasis cardiovascular, renal y endocrina. El péptido natriurético atrial ("ANP") y el péptido natriurético cerebral ("BNP") tienen su origen en la célula de miocardio y el péptido natriurético de tipo C ("CNP") es de origen endotelial. ANP y BNP se unen al receptor A de péptidos natriuréticos ("NPR-A"), el cual, a través del monofosfato de guanosina 3',5'-cíclica (GMPc), media la natriuresis, vasodilatación, inhibición por renina, antimitogénesis y propiedades lusitrópicas. Los niveles elevados en sangre de péptidos natriuréticos, particularmente los niveles en sangre de BNP, generalmente se observan en sujetos en condiciones de expansión del volumen de sangre y después de un daño vascular como por ejemplo infarto agudo de miocardio, y permanecen elevados durante un período de tiempo prolongado después del infarto. (Uusimäa *et al.*: *Int. J. Cardiol.* 1999; 69: 5-14).

Una disminución en el nivel de péptidos natriuréticos en relación al nivel de la línea base medido antes de la administración del antagonista de aldosterona indica una disminución en el efecto patológico de la aldosterona y por lo tanto proporciona una correlación con la inhibición del efecto patológico. Los niveles en sangre del nivel deseado de péptidos natriuréticos se puede comparar por lo tanto con con el nivel

93

correspondiente de la línea base antes de la administración del antagonista de aldosterona para determinar la eficacia del presente procedimiento al tratar el efecto patológico. De manera similar, se pueden identificar también las patologías cardíacas, y determinar la dosis apropiada en base a los niveles de GMPc circulantes y en orina. Un
5 nivel elevado de GMPc en plasma se da paralelamente a una caída en la presión arterial media. Una excreción elevada de GMPc en orina se correlaciona con la natriuresis.

Las patologías cardíacas se pueden identificar también por una fracción reducida de eyección o por la presencia de infarto de miocardio o de fracaso cardíaco o por hipertrofia del ventrículo izquierdo. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se puede
10 identificar por un eco-cardiograma o por generación de imágenes por resonancia magnética y se puede usar para seguir la progresión del tratamiento y la adecuación de la dosis.

En otra realización de la invención, por lo tanto, los procedimientos de la presente invención se pueden usar para reducir los niveles de péptidos natriuréticos,
15 particularmente los niveles de BNP, tratando por lo tanto patologías cardiovasculares relacionadas.

Dosificación para patología renal

La dosificación para tratar patologías de función renal se puede determinar y
20 ajustar en base a la medida de la proteinuria, microalbuminuria, tasa disminuida de filtración glomerular (GFR) o aclaramiento disminuido de creatinina. La proteinuria se identifica por la presencia de más de 0,3 g de proteína en orina en una colección de orina de 24 horas. La microalbuminuria se identifica por un aumento de la albúmina inmunoensayable en orina. En base a las medidas, la dosis del agonista de aldosterona
25 se puede ajustar para reducir el efecto patológico renal.

9H

Dosificación para patología neurológica

La neuropatía, especialmente la neuropatía periférica, se puede identificar por, y ajustes de dosificación en base a, un examen neurológico de déficit sensorial o de capacidad motora sensorial.

Dosificación para patología retinal/ocular

La retinopatía se puede identificar por, y ajustes de dosificación en base a, un examen oftalmológico.

Dosificación del inhibidor de la HMG CoA reductasa

Los niveles de dosis de los inhibidores seleccionados de la HMG CoA reductasa útiles en la presente terapia de combinación, son típicamente del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg diarios, o niveles de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg diarios, o niveles de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg diarios. La dosis diaria preferida de cada inhibidor seleccionado de la HMG CoA reductasa será típicamente inferior que la dosis recomendada para tratamiento monoterapéutico convencional con el inhibidor de la HMG CoA reductasa. Ejemplos de tales dosis monoterapéuticas convencionalmente recomendadas incluyen aproximadamente 10 a 80 mg para la atorvastatina (por ejemplo, LIPITOR®); aproximadamente 5 a 80 mg para la simvastatina (por ejemplo ZOCOR®); aproximadamente 10 a 40 mg para la pravastatina (por ejemplo, PRAVACHOL®); aproximadamente 20 a 80 mg para la lovastatina (por ejemplo, MEVACOR®); aproximadamente 0,2 a 0,4 mg para la cerivastatina (por ejemplo, BAYCOL®); y aproximadamente 20 a 80 mg para la

as

fluvastatina (por ejemplo, LESCOL®).

Se entiende sin embargo, que el nivel de dosis específica para cada paciente dependerá de una serie de factores incluyendo la actividad de los inhibidores específicos empleados, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de inhibidores seleccionada, gravedad de los trastornos particulares o del trastorno que se está tratando y la forma de administración. Las dosis apropiadas se pueden determinar en pruebas. La relación de antagonista del receptor de aldosterona a inhibidor de la HMG CoA reductasa (peso/peso), sin embargo, variará típicamente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 50:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 20:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1.

La dosis diaria total de cada fármaco se puede administrar a cada paciente en una dosis única, o en subdosis múltiples proporcionadas. Las subdosis se pueden administrar de dos a seis veces por día. Las dosis pueden estar en una forma de liberación inmediata o en una forma de liberación sostenida, efectivas para obtener los resultados deseados. Las formas de dosis única que comprenden el antagonista del receptor de aldosterona y el inhibidor de la HMG CoA reductasa se pueden usar donde se deseen.

20 Régimen de dosis

Tal y como se ha indicado anteriormente, el régimen de dosis para prevenir, tratar, proporcionar alivio o mejorar un trastorno patológico, con las combinaciones y composiciones de la presente invención, se selecciona según una serie de factores. Estos factores incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y trastorno médico del paciente, tipo y gravedad de la enfermedad, ruta de administración, consideraciones farmacológicas de

los inhibidores particulares empleados como por ejemplo perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología, si se utiliza un sistema de administración de fármacos y si los inhibidores se administran con otros ingredientes. De esta forma, el régimen de dosis realmente empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, desviarse del
5 régimen de dosis preferida establecido anteriormente.

El tratamiento inicial de un paciente que padece un trastorno o trastorno hiperlipidémico puede iniciarse con las dosis indicadas anteriormente. El tratamiento se debería continuar tal y como fuese necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años hasta que se haya controlado o eliminado el trastorno o trastorno
10 hiperlipidémico. Los pacientes en tratamiento con las combinaciones o composiciones descritas en esta memoria descriptiva se pueden seguir de manera rutinaria, por ejemplo al tratar patologías cardiovasculares específicas, midiendo la presión sanguínea, fracción de eyección, niveles de LDL en suero o de colesterol total, por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica, para determinar la efectividad de la
15 terapia de combinación. El análisis continuo de tales datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia, de tal forma que las cantidades óptimas efectivas de cada tipo de inhibidor se administran a cualquier tiempo, y de tal forma que también se puede determinar la duración del tratamiento. De este modo, el régimen de tratamiento/esquema de dosificación se puede modificar racionalmente durante el curso
20 de la terapia, de tal forma que se administra la cantidad más baja de antagonista de receptor de aldosterona y de inhibidor de la HMG CoA reductasa que muestren juntos una efectividad satisfactoria, y se tal forma que se continúa con la administración solamente mientras sea necesario para tratar con éxito el trastorno hiperlipidémico.

En la terapia de combinación, la administración del antagonista del receptor de
25 aldosterona y del inhibidor de la HMG CoA reductasa puede tener lugar

97

secuencialmente en formulaciones separadas, o puede ir acompañado de una administración simultánea en una formulación única o en formulaciones separadas. La administración puede ir acompañada de una ruta apropiada, siendo preferida con administración oral. Las unidades de dosis usadas pueden contener ventajosamente uno
5 o más antagonistas del receptor de aldosterona y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa en las cantidades descritas anteriormente.

La dosificación para administración oral puede ser con un régimen que requiere una dosis única diaria, para dosis múltiples espaciadas a lo largo del día, para una dosis única cada día, para una dosis única cada varios días u otros regímenes apropiados. El
10 antagonista del receptor de aldosterona y el inhibidor de la HMG CoA reductasa usados en la terapia de combinación se pueden administrar simultáneamente, en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración oral sustancialmente simultánea. Los antagonistas del receptor de aldosterona y los inhibidores de la HMG CoA reductasa se pueden administrar también
15 secuencialmente, siendo administrado cada inhibidor por un régimen que requiere una ingestión en dos etapas. De esta forma, un régimen puede requerir una administración secuencial del antagonista del receptor de aldosterona y del inhibidor de la HMG CoA reductasa con una ingestión separada a parte de estos agentes activos separados. El período de tiempo entre las etapas de ingestiones múltiples puede variar de unos pocos
20 minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente activo como por ejemplo potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del inhibidor, así como dependiendo de la edad y trastorno del paciente. La regulación del tiempo de las dosis puede depender también de los ritmos circadianos u otros ritmos para los efectos patológicos de agentes, como por ejemplo aldosterona, la cual se puede
25 bloquear de manera óptima en el tiempo de su concentración máxima. La terapia de

combinación, si la administración es simultánea, sustancialmente simultánea o secuencial, puede conllevar un régimen que requiera la administración del antagonista del receptor de aldosterona por ruta oral y el inhibidor de la HMG CoA reductasa por ruta intravenosa. Si estos agentes activos se administran por ruta oral o intravenosa, de
5 forma separada o juntos, cada agente activo se incluirá en una formulación farmacéutica adecuada de excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes u otros componentes de formulaciones. Posteriormente se dan ejemplos de formulaciones farmacéuticamente aceptables.

10 Combinaciones y composiciones

La presente invención va dirigida además a combinaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más antagonistas del receptor de aldosterona y uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa. En una realización, la presente invención comprende una primera cantidad del antagonista del receptor de
15 aldosterona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos; una segunda cantidad del inhibidor de la HMG CoA reductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados o profármacos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la primera y segunda cantidades de los inhibidores juntos comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los
20 inhibidores. Los antagonistas del receptor de aldosterona y los inhibidores de la HMG CoA reductasa preferidos usados en la preparación de las composiciones son tal y como previamente se han establecido anteriormente. Las combinaciones y composiciones que comprenden un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa de la presente invención, se pueden administrar para la profilaxis y/o
25 tratamiento de trastornos patológicos, tal y como se ha establecido previamente, por

cualquier medio que produzca el contacto de estos inhibidores con su lugar de acción en el cuerpo.

Para la profilaxis o tratamiento de los trastornos patológicos a los que se ha hecho referencia anteriormente, la combinación administrada puede comprender los compuestos de tipo inhibidor *per se*. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas como consecuencia de su solubilidad en agua mayor en relación al compuesto principal.

Estas combinaciones de la presente invención se pueden presentar también con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma de una composición farmacéutica. El vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no debe ser perjudicial para el recipiente. El vehículo puede ser sólido o líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, el cual contiene de un 0,05% a un 95% en peso de los compuestos activos. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas, incluyendo otros compuestos útiles en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, como por ejemplo la mezcla de componentes.

Las combinaciones y composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con compuestos farmacéuticos. Generalmente se prefiere la administración oral del antagonista del receptor de aldosterona y del inhibidor de la HMG CoA reductasa (aunque los procedimientos de la presente invención resultan efectivos todavía, por ejemplo, si el inhibidor de la HMG CoA reductasa se administra parenteralmente). La cantidad de cada inhibidor en la combinación o composición que se requiere para

200

alcanzar el efecto biológico deseado dependerá de una serie de factores, incluyendo aquellos que se discuten posteriormente con respecto al régimen de tratamiento.

Las formulaciones de dosis unitaria administrables oralmente, como por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del antagonista del receptor de aldosterona, y/o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg del inhibidor de la HMG CoA reductasa.

La administración oral del antagonista del receptor de aldosterona y de los inhibidores de la HMG CoA reductasa de la presente invención pueden incluir formulaciones, ya que son bien conocidas en la técnica, para proporcionar un libramiento inmediato o prolongado o sostenido del fármaco al tracto gastrointestinal por cualquiera de los numerosos mecanismos. Las formulaciones de libramiento inmediato incluyen, pero no se limitan a, soluciones orales, suspensiones orales, comprimidos o cápsulas de disolución rápida, comprimidos de disgregación y similares. Las formulaciones de libramiento prolongado o sostenido incluyen pero no se limitan a, liberación sensible al pH de la forma de dosificación en base al cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta de un comprimido o cápsula, retención en el estómago en base a las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosificación a la cubierrade mucosa del tracto intestinal, o liberación enzimática del fármaco activo de la forma de dosificación. El efecto pretendido es alargar el período de tiempo durante el cual se libera la molécula de fármaco activo al lugar de acción por manipulación de la forma de dosificación. De esta forma, las formulaciones de

liberación controlada entéricas revestidas y entéricas revestidas están dentro del alcance de la presente invención. Los revestimientos entéricos adecuados incluyen ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ésteres metílicos de ácido metacrílico y ácido metacrílico.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se pueden presentar en unidades discretas, como por ejemplo cápsulas, cápsulas de cubierta lisa, pastillas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión
10 aceite en agua o agua en aceite. Tal y como se ha indicado, tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento de farmacia adecuado que incluya la etapa de producir la asociación del/de los inhibidor(es) y el vehículo (el cual puede constituir uno o más ingredientes accesorios). En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el/los inhibidor(es) con un líquido o un
15 vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si fuera necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, el comprimido se puede preparar comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos de los inhibidores, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma de flujo libre, como por ejemplo un
20 polvo o gránulos mezclados opcionalmente con un agente aglomerante, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) activos de dispersión en superficie. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar, por ejemplo, moldeando el compuesto pulverulento en una máquina adecuada.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral pueden incluir
25 emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables

que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, como por ejemplo agua. Tales composiciones pueden contener también adyuvantes, como por ejemplo agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden un compuesto de la presente invención sobre una base condimentada, generalmente sacarosa, y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden los inhibidores en una base inerte como por ejemplo gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

10 En cualquier caso, la cantidad de antagonista del receptor de aldosterona y se inhibidor de HMG CoA reductasa que se puede combinar con materiales de tipo vehículo para producir una forma de dosificación única para ser administrada variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Las formas sólidas de dosificación para administración oral que incluyen cápsulas, comprimidos,
15 píldoras, polvos y gránulos indicados anteriormente, comprenden los inhibidores de la invención mezclados con al menos un diluyente inerte como por ejemplo la sacarosa, lactosa o almidón. Tales forma de dosificación pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes como por ejemplo el estearato de magnesio. En el caso de cápsulas,
20 comprimidos y píldoras, las forma de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras se pueden preaparar adicionalmente con revestimientos entéricos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables abarcan todos los anteriores y similares. Las consideraciones anteriores, en cuanto a las formulaciones efectivas y
25 procedimientos de administración, son bien conocidas en la técnica y se describen en

los libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se discute en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, *et al.*, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; y Kibbe, *et al.*, Eds., Handbook of
5 Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

TABLA 4: EJEMPLOS DE TERAPIA DE COMBINACIÓN

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA	INHIBIDOR DE LA HMG CoA REDUCTASA (NÚMERO DE COMPUESTO - TABLA 3)
Eplerenona	B-1
Eplerenona	B-2
Eplerenona	B-3
Eplerenona	B-4
Eplerenona	B-5
Eplerenona	B-6
Eplerenona	B-7
Eplerenona	B-8
Eplerenona	B-9
Espironolactona	B-1
Espironolactona	B-2
Espironolactona	B-3
Espironolactona	B-4
Espironolactona	B-5
Espironolactona	B-6
Espironolactona	B-7
Espironolactona	B-8
Espironolactona	B-9

Kits

La presente invención comprende además kits que son adecuados para uso en

104

llevar a cabo los procedimientos de tratamiento y/o profilaxis descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los antagonistas del receptor de aldosterona previamente identificados en la Tabla 2 o en la Tabla 3, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención. Preferiblemente, la primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación comprenden juntas una cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno patológico. En otra realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona eplerenona y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa. En una realización preferida, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona eplerenona y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa identificado en la Tabla 2. En una realización más preferida, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona eplerenona y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa identificado en la Tabla 3. En otra realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona espironolactona y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa. En una realización preferida, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona espironolactona y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa identificado en la Tabla 2. En una realización más preferida, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende el antagonista del receptor de aldosterona espironolactona y una segunda forma de dosificación que comprende un

inhibidor de la HMG CoA reductasa identificado en la Tabla 3.

Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar varios aspectos de la presente invención.

5 EJEMPLO 1: TRATAMIENTO TERAPÉUTICO

Numerosos esquemas de ensayo y protocolos *in vivo* e *in vitro* bien conocidos resultan útiles para demostrar la eficacia de los antagonistas del receptor de aldosterona e inhibidores de la HMG CoA reductasa, separadamente ambos o en combinación, para tratar o prevenir dichos efectos patogénicos. En las referencias que aparecen
10 posteriormente se describen ejemplos de esquemas de ensayo y protocolos no limitantes, los cuales se incorporan como referencia en esta memoria descriptiva.

- Pitt, *et al.* NEJM 341, 709-717 (1999)
- Pitt, *et al.* Cardiovasc. Drug Ther. 15: 79-87 (2001)
- De Gasparo, *et al.* J. Pharm. Exp. Ther. 240, 650-656 (1986)
- 15 Blazer Yost, *et al.* Am. J. Physiol. 272, C1928-C1935 (1997)
- Vijan, *et al.* J. Gen. Intern. Med. 12, 567-580 (1997)
- Gentile, *et al.* Diabetes, Obesity and Metabolism 2, 355-362 (2000)
- Sheng-Fang, *et al.* Am. J. Cardiol. 86, 514-518 (2000)
- Jick, *et al.* Lancet 356, 1627-1631 (2000)
- 20 Albert, *et al.* JAMA 286, 64-70 (2001)
- Ridker, *et al.* NEJM 344, 1959-1965 (2001)
- Wang, *et al.* JAMA 283, 3211-3216 (2000)
- Meier, *et al.* JAMA 283, 3205-3210 (2000)
- Sugiyama, *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 271, 688-692 (2000)
- 25 Mundy, *et al.* Science 286, 1946-1949 (1999)

906

Xiao, *et al.* J. Endocrinol. 165, 533-536 (2000)

Patente de EE.UU. 5.730.992, patente de EE.UU. 5.932.587, patente de EE.UU. 6.180.597

Documentos WO 00/69446, WO 00/45818, WO 00/45817, WO 99/66930, WO
5 99/11260, WO 01/34132, WO 00/51642.

EJEMPLO 2: COMPOSICIONES

Las combinaciones y composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para uso junto con
10 compuestos farmacéuticos. Generalmente, se prefiere la administración oral del antagonista del receptor de aldosterona y del inhibidor de la HMG CoA reductasa (aunque los procedimientos de la presente invención son todavía efectivos, por ejemplo, si se administra parenteralmente el inhibidor de la HMG CoA reductasa). La cantidad
15 efecto biológico deseado dependerá de un número de factores, incluyendo la edad, peso y trastorno físico/médico de los pacientes. En las referencias que aparecen posteriormente, se describen ejemplos de composiciones farmacéuticas, los cuales se incorporan como referencia en esta memoria descriptiva.

Documentos WO 01/41770, WO 00/33847

20

EJEMPLO 3: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Se pueden preparar comprimidos de 120 mg que contienen la composición establecida en la Tabla X-1 usando técnicas de granulación húmeda:

TABLA X-1

INGREDIENTE	PESO (mg)
-------------	-----------

Eplerenona	25
Pravastatina	20
Lactosa	54
Celulosa microcristalina	15
Hidroxipropilmetil celulosa	3
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	1
Peso total del comprimido	120

EJEMPLO 4: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- Se pueden preparar comprimidos de 120 mg que contienen la composición
- 5 establecida en la Tabla X-2 usando técnicas de compresión directa:

TABLA X-2

INGREDIENTE	PESO (mg)
Eplerenona	25
Pravastatina	5
Lactosa	69,5
Celulosa microcristalina	15
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Talco	2,5
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	0,5
Peso total del comprimido	120

EJEMPLO 5: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- Se pueden preparar comprimidos de 120 mg que contienen la composición
- 10 establecida en la Tabla X-3 usando técnicas de granulación húmeda:

TABLA X-3

1058

INGREDIENTE	PESO (mg)
Eplerenona	25
Simvastatina	20
Lactosa	54
Celulosa microcristalina	15
Hidroxipropilmetil celulosa	3
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	1
Peso total del comprimido	120

EJEMPLO 6: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Se pueden preparar comprimidos de 120 mg que contienen la composición establecida en la Tabla X-4 usando técnicas de compresión directa:

5

TABLA X-4

INGREDIENTE	PESO (mg)
Eplerenona	25
Pravastatina	5
Lactosa	69,5
Celulosa microcristalina	15
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Talco	2,5
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	0,5
Peso total del comprimido	120

EJEMPLO 7: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Se pueden preparar comprimidos de 120 mg que contienen la composición establecida en la Tabla X-5 usando técnicas de granulación húmeda:

10

TABLA X-5

101

INGREDIENTE	PESO (mg)
Eplerenona	25
Atorvastatina	10
Lactosa	64
Celulosa microcristalina	15
Hidroxiopropilmetil celulosa	3
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	1
Peso total del comprimido	120

EJEMPLO 8: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Se pueden preparar comprimidos de 105 mg que contienen la composición establecida en la Tabla X-6 usando técnicas de compresión directa:

5

TABLA X-6

INGREDIENTE	PESO (mg)
Eplerenona	10
Pravastatina	2,5
Lactosa	72
Celulosa microcristalina	15
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Talco	2,5
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	0,5
Peso total del comprimido	105

EJEMPLO 9: PREPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DEL ECEPTOR DE ALDOSTERONA Y DE INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA

10

Los procedimientos para la síntesis de antagonistas del receptor de aldosterona y de inhibidores de la HMG CoA reductasa se conocen bien y se describen en numerosos documentos publicados. En referencias que aparecen posteriormente, se describen ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos y protocolos, los cuales se incorporan

como referencia en esta memoria descriptiva.

Antagonistas del receptor de aldosterona:

Patente de EE.UU. 4.559.332, patente de EE.UU. 4.129.564, patente de EE.UU.
 5 4.789.668, patente de EE.UU. 3.257.390, patente de EE.UU. 3.013.012, GB 1550568
 WO 97/21720, WO 98/25948.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa:

ES 474498 EP 244364 EP 22478, DE 3122499, EP 33538,
 10 EP 409281, JP 08073-432, EP 380392, WO 97/06802, EP 521471,
 Bioorg. Med. Chem. 5(2), pp. 437-444 (1997)
 Drugs Future 24 (5), pp. 511-513 (1999)
 J. Med. Chem. 33 (11), 2892-99 (1990)
 Tetrahedron: Assymetry 4 (2), 201-4 (1993)

15

**EJEMPLO 10: FORMAS FÍSICAS DE ANTAGONISTAS DEL ECEPTOR DE
 ALDOSTERONA Y DE INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA EN
 MEDICAMENTOS**

Resulta particularmente útil seleccionar una forma de cada compuesto activo que
 20 se maneje fácilmente, que tenga una forma reproducible, que se prepare fácilmente, que
 se estable y que no sea higroscópica. Por medio de la ilustración y no de la limitación,
 se han identificado varias formas cristalinas para el antagonista de aldosterona
 eplerenona. Éstas incluyen la Forma H, Forma L, varios solvatos cristalinos y
 eplerenona amorfa. Estas formas, procedimientos para fabricar estas formas y el uso de
 25 estas formas para preparar composiciones y medicamentos, se describen el las

741

siguientes publicaciones, incorporadas como referencia en esta memoria descriptiva:
WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 y WO 01/42272.

EJEMPLO 11: PRUEBA DE CASOS CLÍNICOS

5 Lo siguiente es una descripción de un prueba clínica que emplea una coterapia de un antagonista del receptor de aldosterona y de un inhibidor de la HMG CoA reductasa para que sirva de ejemplo de los procedimientos de la presente invención.

 Ésta es una prueba primaria de casos de prevención de trastornos. Los criterios de inclusión son LDL-colesterol 130-190 mg/dl (o < 130 si la relación de
10 colesterol/HDL es > 6) y HDL-colesterol < 45 mg/dl. La prueba se diseña para estudiar el efecto de la coterapia de un antagonista del receptor de aldosterona y de un inhibidor de la HMG CoA reductasa en un grupo humano con un LDL-colesterol moderada a ligeramente elevado y un HDL-colesterol moderadamente bajo.

 Ésta es una prueba controlada por placebo aleatorizada doble ciega, diseñada y
15 potenciada para investigar si la coterapia de un antagonista del receptor de aldosterona y de un inhibidor de la HMG CoA reductasa disminuirá la tasa de primero, los casos coronarios mayores agudos (por ejemplo, muerte cardíaca repentina, infarto de miocardio mortal y no mortal y angina inestable) comparado con la intervención de un inhibidor de la HMG CoA reductasa solo. Los objetivos secundarios incluyen si el
20 tratamiento por coterapia, comparado con el inhibidor de la HMG CoA reductasa solo, disminuirá la morbilidad y mortandad cardiovascular a lo largo del espectro de casos clínicos, midiendo las tasas de: (1) procedimientos de revascularización coronaria mortales y no mortales, (2) angina inestable, (3) infarto de miocardio mortal y no mortal, (4) casos cardiovasculares mortales y no mortales, (5) casos coronarios mortales y no
25 mortales.

Un proceso con línea de base de 4 semanas para un inhibidor de HMG CoA reductasa solo, va seguido de la aleatorización de los participantes a un tratamiento adicional con un antagonista del receptor de aldosterona, como por ejemplo eplerenona o placebo.

5 Las medidas de línea base en la aleatorización incluye análisis de lípidos (incluyendo Apo A1 y Apo B), hematología, química de la sangre y análisis de orina.

Durante el primer año de tratamiento activo, los participantes vuelven a la clínica a intervalos de 4 semanas. En cada visita, se les pregunta a los participantes acerca de casos adversos y se les somete a ensayos de seguridad en el laboratorio para
10 enzimas hepáticas, creatinquinasa y una evaluación extensiva que incluye un examen físico, electrocardiograma, mamografía (mujeres), examen oftalmológico, química completa de la sangre, hematología y análisis de orina.

Se sigue a todos los sujetos hasta que se decide de terminar el estudio después de un duración media de 4 años de tratamiento. El diseño de la prueba para el análisis final
15 proporciona suficiente fuerza para detectar las reducciones en el número de pacientes que experimentan cualquiera de lo siguiente:

Trastornos primarios:

- 1 – casos coronarios mayores agudos definidos como infarto de miocardio mortal y no
20 mortal
- 2 – angina inestable
- 3 – muerte cardíaca repentina

Trastornos secundarios:

- 25 1 – revascularizaciones

2 – angina inestable

3 – infarto de miocardio mortal y no mortal

4 – casos cardiovasculares mortales y no mortales

5 – casos coronarios mortales y no mortales

5 **EJEMPLO 12: EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA/DE LA ARTERIA CARÓTIDA**

La utilidad de la coterapia de la presente invención al tratar la aterosclerosis se demuestra en el protocolo de pruebas clínicas que se describe posteriormente.

10 Este estudio es una prueba prospectiva doble ciega controlada por placebo del efecto de una combinación de un antagonista del receptor de aldosterona y de un inhibidor de la HMG CoA reductasa en la progresión/regresión de la existencia de enfermedad arterial coronaria, tal y como evidencian los cambios en la angiografía coronaria o el ultrasonido de la carótida.

15 Criterio de entrada: los sujetos deben ser hombres o mujeres adultos, de edad de 18 a 80 años en los que la angiografía coronaria sea clínicamente indicada. Los sujetos tendrán presencia angiográfica de un lesión focal significativa, como por ejemplo de un 30% a un 50% en la evaluación subsiguiente por angiografía coronaria (QCA) en un mínimo de un segmento. Los segmentos que se van a analizar incluyen: arteria coronaria principal izquierda, descendiente anterior media y distal izquierda, primera y
20 segunda rama diagonal, circunfleja izquierda proximal y distal, proximal, media y distal derecha.

A la entrada, los sujetos son sometidos a angiografía coronaria cuantitativa, ultrasonografía de la arteria carótida en modo B y cálculo de la distensibilidad de la arteria carótida. Se aleatorizan los sujetos para recibir un antagonista del receptor de
25 aldosterona y placebo, o un inhibidor de la HMG CoA reductasa y placebo, o coterapia

14/8

de un un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa. Se hace un seguimiento a los sujetos durante 3 años. El cálculo por ultrasonido de la carótida en modo B de la aterosclerosis y distensibilidad de la arteria crótida se llevan a cabo a intervalos regulares durante todo el estudio.

5 La angiografía coronaria se lleva a cabo hasta el final del período de tres años. Los angiogramas de la línea base y del postratamiento y los ultrasonogramas en modo B de la arteria carótida intervenida se evalúan para nuevas lesiones o progresión de lesiones ateroscleróticas existentes. Las medidas de distensibilidad arterial se calculan por cambios respecto a la línea base.

10 El objetivo primario de este estudio es mostrar que la coterapia de un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa reduce la progresión de lesiones ateroscleróticas tal y como se ha medido por angiografía coronaria (QCA) en sujetos con enfermedad clínica de arteria coronaria.

15 La dificultad primaria del estudio es el cambio en el diámetro promedio del segmento medio de arterias coronarias.

El objetivo secundario de este estudio es demostrar que la combinación de un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa reduce la tasa de progresión de la aterosclerosis en las arteria crótidas tal y como se ha medido por la pendiente de las medidas de grosor íntima máxima-media promediadas sobre 12
20 segmentos de pared seperados (media máxima) como una una función de tiempo, más que lo que lo que lo hace el inhibidor de la HMG CoA reductasa o el antagonista del receptor de aldosterona por separado.

Los ejemplos en esta memoria descriptiva se pueden llevar a cabo sustituyendo los reactantes genérica o específicamente descritos y/o actuando sobre las condiciones
25 de esta invención para aquellas usadas en los ejemplos precedentes.

945

En vista de lo anterior, se verá que se alcanzan los diferentes objetos de la invención. Como se podían realizar varios cambios en los procedimientos, combinaciones y composiciones anteriores de la presente invención sin apartarse del alcance de la invención, se trata de que toda la materia contenida en la descripción anterior se interprete en el sentido ilustrativo y no en el limitante. Todos los documentos mencionados en esta aplicación se incorporan expresamente como referencia como si se estableciera completamente en longitud.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o de una(s) realización/realizaciones preferida(s) de la misma, se quiere que los artículos “un/una”, “el/la” y “dicho/dicho” se refieran a que hay uno o más de los elementos. Se quiere que los términos “comprender”, “incluir” y “tener” sean inclusivos y se refieren a que puede haber elementos adicionales diferentes de los elementos registrados.

746

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1. Una combinación que comprende una primera cantidad de un antagonista del receptor de aldosterona y una segunda cantidad de un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

 2. La combinación de la Reivindicación 1, en la que dicho antagonista del
10 receptor de aldosterona es eplerenona.

 3. La combinación de la Reivindicación 1, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es espirolactona.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende una primera cantidad de un antagonista del receptor de aldosterona y una segunda cantidad de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha primera cantidad y dicha segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista del receptor de aldosterona y del
20 inhibidor de la HMG CoA reductasa.

 5. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo epoxi-esteroídico caracterizado por tener un resto epoxi sustituido en $9\alpha,11\alpha$.

6. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona.

7. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo espironolactona.

8. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es espironolactona.

9. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

10. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

11. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina.

12. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

74B

13. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

5 14. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pravastatina.

15. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es lovastatina.

10

16. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es cerivastatina.

15 17. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

18. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es rosuvastatina.

20 19. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pitavastatina.

25 20. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa están presentes en dicha composición en un intervalo de relaciones de pesos de aproximadamente diez a

119

uno a aproximadamente uno a dos, de dicho antagonista del receptor de aldosterona a dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa.

21. La composición de la Reivindicación 20, en la que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente cinco a uno a aproximadamente uno a uno.

22. La composición de la Reivindicación 20, en la que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente dos a uno a aproximadamente uno a uno.

23. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicha segunda cantidad de dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa está entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 100 mg.

24. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicha primera cantidad de dicho antagonista del receptor de aldosterona está entre aproximadamente 0,75 mg y aproximadamente 200 mg.

25. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

26. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del

120

receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

5

27. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina.

10

28. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

15

29. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

20

30. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pravastatina.

31. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es lovastatina.

25

32. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del

receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es cerivastatina.

33. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del
5 receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

34. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del
receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es
10 rosuvastatina.

35. La composición de la Reivindicación 4, en la que dicho antagonista del
receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es
pitavastatina.

15

36. Un procedimiento terapéutico para tratar o prevenir un trastorno
patológico, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un sujeto
susceptible o afectado por tal trastorno, una primera cantidad de un antagonista del
receptor de aldosterona y una segunda cantidad de un inhibidor de la HMG CoA
20 reductasa, en el que dicha primera cantidad y dicha segunda cantidad juntas
comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista del receptor de
aldosterona y del inhibidor de la HMG CoA reductasa.

37. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno
25 patológico se selecciona del grupo constituido por trastornos cardiovasculares,

trastornos inflamatorios, trastornos relacionados con el sistema neurológico, trastornos relacionados con el sistema musculo-esquelético, trastornos relacionados con el metabolismo, trastornos relacionados con el sistema endocrino, trastornos relacionados con la dermatología y trastornos relacionados con enfermedades proliferativas.

5

38. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno cardiovascular.

39. El procedimiento de la Reivindicación 38, en el que dicho trastorno
10 cardiovascular se selecciona del grupo constituido por aterosclerosis, hipertensión, fracaso cardíaco, , enfermedad vascular, disfunción renal, apoplejía, infarto de miocardio, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular, disfunción renal, daño en el órgano diana, trombosis, arritmia cardíaca, ruptura de placa y aneurisma.

15 40. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno inflamatorio.

41. El procedimiento de la Reivindicación 40, en el que dicho trastorno inflamatorio se selecciona del grupo constituido por artritis, rechazo de tejido, choque,
20 séptico, anafilaxis y efectos inducidos por el tabaco.

42. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno relacionado con la neurología.

25 43. El procedimiento de la Reivindicación 42, en el que dicho trastorno

relacionado con la neurología se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, demencia, depresión, pérdida de memoria, adicción a las drogas, síndrome de abstinencia relacionado con las drogas y daño cerebral.

5 44. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno relacionado con el sistema músculo-esquelético.

45. El procedimiento de la Reivindicación 44, en el que dicho trastorno relacionado con el sistema músculo-esquelético se selecciona del grupo constituido por
10 osteoporosis y debilidad muscular.

46. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno relacionado con el metabolismo.

15 47. El procedimiento de la Reivindicación 46, en el que dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo constituido por diabetes, obesidad, Síndrome X y caquexia.

48. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno
20 patológico es un trastorno relacionado con el sistema endocrino.

49. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno patológico es un trastorno relacionado con la dermatología.

25 50. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho trastorno

924

patológico es un trastorno relacionado con enfermedades proliferativas.

51. El procedimiento de la Reivindicación 50, en el que dicho trastorno relacionado con enfermedades proliferativas es el cáncer.

5

52. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona y el inhibidor de la HMG CoA reductasa se administran de un modo secuencial.

10

53. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona y el inhibidor de la HMG CoA reductasa se administran de un modo sustancialmente simultáneo.

15

54. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona de tipo epoxi-esteroídico caracterizado por tener un resto epoxi sustituido en $9\alpha,11\alpha$.

20

55. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona.

56. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo espironolactona.

57. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que el antagonista del receptor de aldosterona es espironolactona.

25

58. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, 5 pitavastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

59. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, 10 simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

60. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina. 15

61. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

62. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la 20 HMG CoA reductasa es simvastatina.

63. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pravastatina.

25 64. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la

HMG CoA reductasa eslovastatina.

65. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es cerivastatina.

5

66. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

67. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa esrosuvastatina.

10

68. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pitavastatina.

69. El procedimiento de la Reivindicación 36, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se administran en un intervalo de relaciones de pesos de aproximadamente diez a uno a aproximadamente uno a dos, de dicho antagonista del receptor de aldosterona a dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa.

15

70. El procedimiento de la Reivindicación 69, en la que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente cinco a uno a aproximadamente uno a uno.

20

71. El procedimiento de la Reivindicación 69, en la que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente dos a uno a aproximadamente uno a uno.

25

72. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicha segunda cantidad de dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa está entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 100 mg.

5 73. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicha primera cantidad de dicho antagonista del receptor de aldosterona está entre aproximadamente 0,75 mg y aproximadamente 200 mg.

74. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del
10 receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

15

75. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y
20 profármacos de los mismos.

76. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina.

25

178

77. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

5 78. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

10 79. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pravastatina.

15 80. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es lovastatina.

20 81. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es cerivastatina.

82. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

25 83. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del

129

receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es rosuvastatina.

84. El procedimiento de la Reivindicación 36, en la que dicho antagonista del
5 receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pitavastatina.

85. Un kit que comprende una primera cantidad de un antagonista del
receptor de aldosterona y una segunda cantidad de un inhibidor de la HMG CoA
10 reductasa.

86. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo epoxi-esteroídico caracterizado por tener un resto epoxi sustituido en $9\alpha,11\alpha$.

15 87. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona.

88. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es un compuesto de tipo espironolactona.

20

89. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es espironolactona.

90. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA
25 reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina,

pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

5 91. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

10 92. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina.

 93. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

15

 94. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

 95. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA
20 reductasa es pravastatina.

 96. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es lovastatina.

25 97. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA

731

reductasa es cerivastatina.

98. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

5

99. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es rosuvastatina.

100. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pitavastatina.

10

101. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa están presentes en dicha composición en un intervalo de relaciones de pesos de aproximadamente diez a uno a aproximadamente uno a dos, de dicho antagonista del receptor de aldosterona a dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa.

15

102. El kit de la Reivindicación 101, en el que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente cinco a uno a aproximadamente uno a uno.

103. El kit de la Reivindicación 101, en el que dicho intervalo de relaciones de pesos es de aproximadamente dos a uno a aproximadamente uno a uno.

20

104. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicha segunda cantidad de dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa está entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 100 mg.

25

105. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicha primera cantidad de dicho antagonista del receptor de aldosterona está entre aproximadamente 0,75 mg y aproximadamente 200 mg.

5

106. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmacéuticamente
10 aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

107. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo constituido por atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, y las sales
15 farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.

108. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es mevastatina.

20 109. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina.

110. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

25

133

111. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pravastatina.

112. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de
5 aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es lovastatina.

113. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es cerivastatina.

10 114. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es fluvastatina.

115. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es rosuvastatina.

15

116. El kit de la Reivindicación 85, en el que dicho antagonista del receptor de aldosterona es eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es pitavastatina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/22896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/585 A61K31/44 A61K31/40 A61K31/365
 A61K31/22 //(A61K31/585, 31:44), (A61K31/585, 31:40), (A61K31/585,
 31:365), (A61K31/585, 31:22)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"CONTROVERSIES IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY IN AFRICA" SAMJ. SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL - SAMT. SUID-AFRIKAANSE MEDIESE TIDSKRIF, PINELANDS, SA, vol. 91, no. 4, April 2001 (2001-04), page 290,292,294,296 XP001118752 'Art 46 ISSN: 0256-9574 page 292 page 294 --- -/--	1-116

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2002

Date of mailing of the international search report

03/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brück, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/22896

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GARNETT W R: "INTERACTIONS WITH HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS" AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, XX, XX, vol. 52, 1 August 1995 (1995-08-01), pages 1639-1645, XP002941324 $\Delta + 46$ ISSN: 1079-2082 page 1643	1-116
A	--- "HERZINSUFFIZIENZ. THERAPIEKONZEPTE-WANDEL DURCH ERKENNTNISZUWACHS" THERAPIEWOCHE SCHWEIZ, THERAPIEWOCHE VERLAG AG, SENNWALD, CH, vol. 11, no. 10, 1995, page 482,484 XP000672381 ISSN: 0256-6869 page 484	1-116
A	--- FOX K F: "A CRITICAL EVALUATION OF THE NICE GUIDELINES FOR POST-MYOCARDIAL INFARCTION PROPHYLAXIS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 2, no. 12, 2001, pages 2079-2084, XP001117850 ISSN: 1465-6566 page 2080 page 282 -page 283	1-116
A	--- WO 00 62775 A (BERT N DU ;UNIV MICHIGAN (US); COUNSEL RAYMOND (US); BILLECKE SCOT) 26 October 2000 (2000-10-26) claims 4,6; examples 1,2	1-116
A	--- WO 98 47509 A (CONNOLLY DANIEL T ;SEARLE & CO (US); SEIBERT KAREN (US); RONIKE B) 29 October 1998 (1998-10-29) page 29	1-116
A	--- PITT B ET AL: "THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 341, no. 10, 2 September 1999 (1999-09-02), pages 709-717, XP001069207 ISSN: 0028-4793 the whole document	1-116
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/US 02/22896

125

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAMRINI R ET AL: "EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES HYPOLIPEMIANTS ADVERSE EFFECTS AND INTERACTION OF HYPOLIPIDAEMIC DRUGS" LYON PHARMACEUTIQUE, ELSEVIER, FR, vol. 48, no. 3, 1997, pages 142-151, XP001118757 ISSN: 0024-7804 the whole document ----	1-116
A	WO 99 11260 A (PFIZER ;SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) the whole document ----	1-116
A	ALBERT M A ET AL: "EFFECT OF STATIN THERAPY ON C-REACTIVE PROTEIN LEVELS THE PRAVASTATIN INFLAMMATION/CRP EVALUATION (PRINCE): A RANDOMIZED TRIAL AND COHORT STUDY" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 286, no. 1, 4 July 2001 (2001-07-04), pages 64-70, XP001119192 ISSN: 0098-7484 the whole document ----	36-84
A	GENTILE S ET AL: "COMPARATIVE EFFICACY STUDY OF ATORVASTATIN VS. SIMVASTATIN, PRAVASTATIN, LOVASTATIN AND PLACEBO IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLAEMIA" DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 2, 2000, pages 355-362, XP001094835 ISSN: 1462-8902 the whole document ----	36-84
A	MEIER C R ET AL: "HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS AND THE RISK OF FRACTURES" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 283, no. 24, 28 June 2000 (2000-06-28), pages 3205-3210, XP001119579 ISSN: 0098-7484 the whole document ----	36-84

-/--

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/22896

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MUNDY G ET AL: "STIMULATION OF BONE FORMATION IN VITRO AND IN RODENTS BY STATINS" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 286, no. 5446, 3 December 1999 (1999-12-03), pages 1946-1949, XP000999135 ISSN: 0036-8075 the whole document ----	36-84
A	JICK H ET AL: "Statins and the risk of dementia" LANCET, XX, XX, vol. 356, no. 9242, 11 November 2000 (2000-11-11), pages 1627-1631, XP004264153 ISSN: 0140-6736 the whole document -----	36-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US 02/22896

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 36-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/22896

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0062775	A	26-10-2000	AU 4348200 A WO 0062775 A1	02-11-2000 26-10-2000
WO 9847509	A	29-10-1998	AU 745797 B2 AU 7466298 A BG 103803 A BR 9808932 A CN 1253502 T EE 9900517 A EP 0979077 A1 HU 0001777 A2 JP 2001527542 T NO 995077 A NZ 500141 A PL 337098 A1 SK 138799 A3 TR 9902545 T2 WO 9847509 A1 US 2002035156 A1 ZA 9803249 A	28-03-2002 13-11-1998 31-05-2000 01-08-2000 17-05-2000 15-06-2000 16-02-2000 28-05-2001 25-12-2001 17-12-1999 31-05-2002 31-07-2000 18-01-2001 21-01-2000 29-10-1998 21-03-2002 19-04-1999
WO 9911260	A	11-03-1999	AU 740424 B2 AU 8458998 A BG 104075 A BR 9811556 A CN 1268053 T EP 1009400 A1 HR 980474 A1 HU 0004318 A2 WO 9911260 A1 JP 2001514223 T NO 20000996 A NZ 502280 A PL 339091 A1 SK 1432000 A3 TR 200000563 T2 US 2002099046 A1 ZA 9807839 A	01-11-2001 22-03-1999 29-09-2000 22-08-2000 27-09-2000 21-06-2000 30-06-1999 28-05-2001 11-03-1999 11-09-2001 27-04-2000 26-11-2002 04-12-2000 11-12-2000 21-07-2000 25-07-2002 28-02-2000

137

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

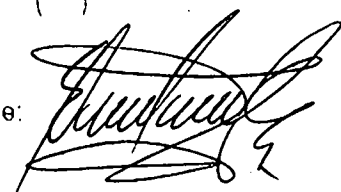
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04002848 00000000

Folios: 136

Fecha (AMD): 2004-01-19 09:02:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES