



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 156**

51 Int. Cl.:
A61K 31/64 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06791717 .9**
96 Fecha de presentación : **29.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919483**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Preparado de combinación a base de un diurético de tiazida y un diurético de asa de Henle.**

30 Prioridad: **29.08.2005 DE 10 2005 040 841**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2010

73 Titular/es: **Heinrich Knauf
Rehhagweg 10
79100 Freiburg, DE**

72 Inventor/es: **Knauf, Heinrich y
Mutschler, Ernst**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparado de combinación a base de un diurético de tiazida y un diurético de asa de Henle.

5 El presente invento se refiere a unas formulaciones farmacéuticas, que contienen una combinación preestablecida de un diurético de asa de Henle en baja dosis y de un diurético de tiazida.

10 Ciertas combinaciones libres, de un diurético de asa de Henle y de un diurético de tiazida, se emplearon - y se emplean - con éxito en el caso de unos pacientes que tienen una denominada resistencia frente a diuréticos, es decir en unos pacientes, en los que incluso unas altas dosis de un diurético de asa de Henle no son eficaces o no son lo suficientemente eficaces, así como en el caso de unos pacientes con una insuficiencia renal grave. Así, en 1971 se informó, por primera vez, de que en el caso de unos pacientes gravemente enfermos del corazón, que ya no respondían a una terapia por infusión en alta dosis con diuréticos de asa de Henle (p.ej. con furosemida), después de una administración adicional de un diurético de tiazida (p.ej. clorotalidona), la diuresis se reactivaba otra vez. En el 15 caso de unos enfermos renales graves, mediante la combinación de diuréticos se puede disminuir la muy alta dosis del diurético de asa de Henle, que es necesaria en caso contrario, y de esta manera se puede reducir la tasa de efectos secundarios. En ambos casos, ya se advirtió, sin embargo, muy pronto en la bibliografía (1, 22), que un tal tratamiento, debido al peligro de graves perturbaciones del balance de agua y de electrolitos, se debe de llevar a cabo solamente bajo un intenso control estacionario de los pacientes en unas instalaciones médicas adiestradas especialmente para 20 ello, tal como p.ej. en servicios de cuidados intensivos o en centros nefrológicos.

El tratamiento combinado que se ha descrito, está basado en el principio del bloqueo secuencial de las nefronas. Por este concepto se entiende el ataque de los mencionados diuréticos en diferentes zonas consecutivas del aparato tubular. Los diuréticos de asa de Henle, tal como se desprende de su nombre, desarrollan su acción junto a la rama 25 gruesa ascendente del asa de Henle e inhiben en ésta al transportador concomitante de $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$, por el contrario, las tiazidas bloquean al transportador concomitante de Na^+/Cl^- en una posición más distante junto al túbulo distal precoz. Por medio de la interacción de los diuréticos con los sistemas transportadores del riñón en dos sitios diferentes se refuerza el efecto de un modo superior al proporcional ("efecto superior al aditivo"; 2-27).

30 Mientras que, en el caso del tratamiento agudo, expuesto al principio, de unos estados amenazantes, la terapia comienza con un diurético de asa de Henle en alta dosis, y, tan sólo en el caso de un efecto insuficiente, ésta se continúa con una administración adicional de una tiazida, en el caso del tratamiento permanente de enfermedades cardiovasculares está en predominancia primeramente la administración de una tiazida, puesto que, especialmente en el caso de una hipertonía, las tiazidas, en comparación con los diuréticos de asa de Henle, se han acreditado como 35 más eficaces (28, 29, 30). Ciertamente, un gran número de estudios ha confirmado que mediante un tal tratamiento con tiazidas se disminuye significativamente la mortalidad de enfermos con hipertensión, pero éste tiene también ciertas desventajas, tales como unas pérdidas de potasio y magnesio, así como, en el caso de unas dosis más altas, el empeoramiento del metabolismo de las grasas, de los azúcares y del ácido úrico.

40 En primer lugar, se contrarrestaban las indeseadas pérdidas de electrolitos con una sustitución por vía oral de electrolitos, la cual, sin embargo, era mal tolerada precisamente por los pacientes de edad más avanzada, y más tarde, con la introducción de unas combinaciones preestablecidas de una tiazida y de un anticaliurético, p.ej. la amilorida o el triamteren. No obstante, esta combinación preestablecida se manifestó también como problemática en el caso de un nivel aumentado (así como, en la vejez, un nivel pseudonormal) de creatinina plasmática, debido al peligro de una 45 hipercalcemia. Además de esto, en el caso de una administración de un agente que ahorra potasio, en común con una tiazida, ya no es posible realizar el tratamiento adicional, que es frecuentemente necesario, con un agente inhibidor de la ACE (enzima inhibidora de la angiotensina) o respectivamente con un agente antagonista de AT_1 (de los receptores AT_1).

50 Por fin, se encontró de un modo sorprendente que, mediante la combinación preestablecida de un diurético de tiazida con un diurético de asa de Henle en baja dosis, no sólo se aumenta en total el efecto natriurético/diurético, y que por consiguiente con esta combinación en baja dosis se alcanza también un efecto superior al aditivo, sino que también se disminuyen significativamente los efectos secundarios indeseados en lo que respecta a las pérdidas de potasio y magnesio. En este caso, a pesar de la presencia del diurético de asa de Henle, permanece conservado el 55 deseado efecto hipocalciúrico de la tiazida.

Es objeto del presente invento, por lo tanto, una formulación combinada, que comprende como sustancias activas, en común o separados uno de otro:

- 60 (a) un diurético de tiazida en una cantidad que corresponde a la del efecto de una dosis de 5 a 50 mg de la hidroclorotiazida; y
- (b) un diurético de asa de Henle en una cantidad que corresponde a la del efecto de una dosis de 2,5 a 15 mg de la torasemida.

65 La formulación combinada del presente invento constituye, por lo tanto, una combinación preestablecida de sustancias activas, en cuyo caso están preestablecidas la elección y la dosis de las sustancias activas.

La formulación combinada puede contener las sustancias activas, que habitualmente se presentan en una forma sólida, por lo tanto, en forma de una única unidad de dosificación, o separadas una de otra, es decir en forma de unidades individuales de dosificación para la administración en común.

5 Por el concepto de diuréticos de tiazida, que se pueden utilizar en la formulación combinada conforme al invento, se entienden unos diuréticos, que inhiben al transportador de Na^+/Cl^- en el túbulo distal y aumentan la secreción de los iones de sodio, cloruro, potasio y magnesio. Se cuentan entre ellos ciertas tiazidas y ciertos compuestos análogos a tiazidas. Adecuados diuréticos de tiazida son, por ejemplo, hidroclorotiazida, clorotiazida, benzotiazida, ciclotiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, meticlotiazida, bencil-hidroclorotiazida, etiazida, hidroflumetiazida, politiazida, bendroflumetiazida, clorotalidona, indapamida, mefrusida, metolazona, bemeticida, clopamida, fenquizona, quineta-
10 zona, butizida, xipamida e indapamida, así como unos derivados farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, unas sales, de ellos. Como diurético de tiazida se emplea de manera preferida la hidroclorotiazida.

15 Por el concepto de diuréticos de asa de Henle, que se pueden utilizar en la formulación combinada conforme al invento, se entienden unos diuréticos que, tal como se ha mencionado más arriba, inhiben al transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la rama ascendente del asa de Henle, y, de esta manera, inhiben a la resorción de los iones de sodio, potasio y cloruro. Adecuados diuréticos de asa de Henle son torasemida, furosemida, azosemida, bumetanida, piretanida, tripamida, etozolina, así como su metabolito ozolinona, y cicletanina, así como ciertos derivados farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, sales y ésteres. De manera preferida, como diurético de asa de Henle se emplea
20 la torasemida.

La formulación combinada conforme al invento contiene el diurético de tiazida en la respectiva unidad de dosificación en una cantidad que corresponde al efecto de una dosis de 5 a 50 mg de hidroclorotiazida. De manera especialmente preferida, el diurético de tiazida se presenta en una cantidad que corresponde a una dosis de 5 a 40 mg
25 de hidroclorotiazida, y se prefiere muy especialmente una cantidad que corresponde a una dosis de 10 a 30 mg. Unas cantidades usuales del diurético de tiazida corresponden, por ejemplo, a una dosis de 12,5 y 25 mg de hidroclorotiazida.

Por el concepto de “una cantidad de un diurético de tiazida que corresponde al efecto de una dosis de 5 a 50 mg de hidroclorotiazida”, se entiende en este contexto la cantidad del diurético de tiazida que, a lo largo de la duración
30 de la acción de este diurético de tiazida, da lugar a la secreción de la misma cantidad de NaCl que 5 a 50 mg de hidroclorotiazida. En este caso, el concepto de “duración de la acción” del diurético de tiazida significa el período de tiempo en el que la secreción de NaCl, debida a la sustancia activa, está situada por encima de la secreción testigo sin el diurético de tiazida (“línea de base”). Por ejemplo, la cantidad de un diurético de tiazida, que corresponde al efecto de una dosis de 25 mg de hidroclorotiazida, es una cantidad que, a lo largo de la duración de la acción de este
35 diurético de tiazida, da lugar a la secreción de la misma cantidad de NaCl que con 25 mg de hidroclorotiazida. El perfil de acción de los diuréticos se describe detalladamente, por ejemplo, en la cita de Knauf y Mutschler (31).

Conforme a ello, unos diuréticos de tiazida, tales como hidroflumetiazida, benzotiazida, clorotalidona y quineta-
40 zona, se emplean habitualmente, al igual que la hidroclorotiazida, en una cantidad de aproximadamente 5 a 50 mg, de manera especialmente preferida de aproximadamente 5 a 40 mg, y de manera muy especialmente preferida de aproximadamente 10 a 30 mg, por ejemplo, de 12,5 a 25 mg, por unidad de dosificación. La bendroflumetiazida, la metolazona y la meticlotiazida se presentan habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 5 mg, de manera especialmente preferida de aproximadamente 0,5 a 4 mg y de manera muy especialmente preferida de 1 a 3,0 mg. La indapamida se presenta habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,25 a 1,25 mg, de manera especialmente
45 preferida de aproximadamente 0,25 a 2 mg y de manera muy especialmente preferida de 0,5 a 1,5 mg. La politiazida y la triclormetiazida se presentan habitualmente en una cantidad de 0,2 a 2 mg, de manera especialmente preferida de aproximadamente 0,2 a 1,6 mg y de manera muy especialmente preferida de aproximadamente 0,4 a 1,2 mg.

El diurético de asa de Henle está contenido en la formulación combinada conforme al invento, en la respectiva
50 unidad de dosificación, en una cantidad que corresponde al efecto de una dosis de 2,5 a 15 mg de torasemida. De manera preferida, el diurético de asa de Henle se presenta en una cantidad, que corresponde a una cantidad de 2,5 a 14 mg, de manera especialmente preferida en una cantidad de 2,5 a 12,5 mg. Unas usuales cantidades del diurético de asa de Henle corresponden, por ejemplo, a una dosis de 2,5, 5 o 10 mg de torasemida.

55 Por el concepto de “una cantidad de un diurético de asa de Henle que corresponde al efecto de una dosis de 2,5 a 15 mg de torasemida”, se entiende en este contexto la cantidad del diurético de asa de Henle que, a lo largo de la duración de la acción de este diurético de asa de Henle, da lugar a la secreción de la misma cantidad de NaCl que 2,5 a 15 mg de torasemida. En este caso, el concepto de “duración de la acción” del diurético de asa de Henle significa, tal como se ha mencionado más arriba, el período de tiempo, en el que la secreción de NaCl, debida a la sustancia
60 activa, está situada por encima de la secreción testigo sin el diurético de asa de Henle (“línea de base”). Por ejemplo, la cantidad de un diurético de asa de Henle, que corresponde al efecto de una dosis de 10 mg de torasemida, es una cantidad, que, a lo largo de la duración de la acción de este diurético de asa de Henle, da lugar a la secreción de la misma cantidad de NaCl que 10 mg de torasemida (véase también la cita 31).

65 Conforme a ello, unos diuréticos de asa de Henle, tales como la piretanida, se emplean habitualmente, al igual que la torasemida, en una cantidad de aproximadamente 2,5 a 15 mg, de manera especialmente preferida de aproximadamente 2,5 a 14 mg, y de manera muy especialmente preferida de aproximadamente 2,5 a 12,5 mg por unidad de dosificación. La furosemida se presenta habitualmente en una cantidad de aproximadamente 7,5 a 45 mg, de manera

preferida de aproximadamente 7,5 a 42 mg, y de manera muy especialmente preferida de 7,5 a 37,5 mg, y la bumetánida se presenta habitualmente en una cantidad de 0,05 a 0,3 mg, de manera preferida de 0,05 a 0,25 mg y de manera muy especialmente preferida de 0,05 a 0,2 mg.

5 De manera especialmente preferida, el diurético de tiazida y el diurético de asa de Henle se utilizan en una cantidad y en una relación cuantitativa que, a lo largo de la duración de la acción de la combinación, es decir, durante el período de tiempo en el que la secreción de NaCl, debida a las sustancias activas, está situada por encima de la secreción testigo sin la combinación de sustancias activas (la línea de base), da lugar a una relación de la secreción de K^+ a la de Na^+ de $\leq 0,3$. Tal relación de la secreción de K^+ a la de Na^+ se consigue, por ejemplo, mediante una combinación
10 de aproximadamente 20 a 30 mg de hidroclorotiazida y aproximadamente 7,5 a 12,5 mg de torasemida, por ejemplo, mediante una combinación de sustancias activas a base de 25 mg de hidroclorotiazida y de 10 mg de torasemida, o de unas correspondientes cantidades de otros diuréticos de tiazida y de asa de Henle.

15 La formulación combinada conforme al invento puede contener las sustancias activas, tal como se ha mencionado anteriormente, en común o separadas una de otra, es decir en forma de una única unidad de dosificación o de unidades separadas de dosificación. De manera preferida, la formulación combinada conforme al invento se presenta en forma de una única unidad de dosificación, en particular como una composición farmacéutica sólida, que contiene las dos sustancias activas. Ella se adecua para la administración por vía oral, por ejemplo, en forma de polvos, granulados, tabletas, grageas y cápsulas.

20 La formulación combinada conforme al invento puede contener las sustancias activas en común o separadas unas de otras, eventualmente en mezcla con por lo menos una sustancia auxiliar o aditiva farmacéuticamente compatible. Adecuadas sustancias auxiliares o aditivas son, por ejemplo, agentes de relleno, tales como sacarosa, lactosa, celulosas, tales como una celulosa microcristalina, manitol, maltitol, dextrano, almidones, tales como un almidón de maíz, 25 agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatina, caseína, una albúmina, unos polímeros sintéticos o semisintéticos, o unos glicéridos, agentes de deslizamiento tales como estearato de magnesio, agentes conservantes tales como un parabeno o ácido sórbico, agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico, α -tocopherol o cisteína, agentes reguladores de la fluidez y agentes de desecación, por ejemplo, un dióxido de silicio altamente disperso, agentes disgregantes, por ejemplo, un carboximetil-almidón de sodio, agentes aglutinantes, agentes 30 espesantes, agentes edulcorantes o sustancias saboreantes.

La producción de las formulaciones combinadas conformes al invento se puede efectuar de un modo conocido para un experto en la especialidad. Por ejemplo, unas composiciones, que contienen las sustancias activas en común o por separado, se pueden producir mezclando íntimamente unas con otras y reuniendo en una forma pulverulenta a las 35 sustancias activas así como eventualmente a las sustancias auxiliares y aditivas farmacéuticamente compatibles.

La combinación preestablecida conforme al invento de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle se adecua especialmente bien para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como de la hipertensión y de una insuficiencia cardíaca. El presente invento se refiere por lo tanto también a la utilización de un diurético de tiazida y 40 de un diurético de asa de Henle como sustancias activas para la producción de una formulación combinada destinada al tratamiento de la hipertensión o de una insuficiencia cardíaca.

La combinación conforme al invento de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle se adecua en particular para el tratamiento de una hipertensión primaria (esencial). 45

También ciertas hipertensiones secundarias, por ejemplo, la hipertensión renal, en particular en el caso de una perturbación desde sólo ligera hasta moderada de la función renal, con un GFR (caudal de filtración glomerular) ≥ 30 ml/min (de creatinina plasmática ≤ 2 mg/dl), tal como sigue presentándose siempre en el caso de este conjunto de pacientes, pueden ser bien tratadas con la combinación conforme al invento. 50

Además de ello, la combinación conforme al invento de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle se adecua muy bien para el tratamiento de ciertas formas crónicas y subcrónicas de una insuficiencia cardíaca con un volumen efectivo de sangre arterial (EABV) no disminuido, o respectivamente un índice cardíaco (volumen de sangre expulsado por minuto por el corazón por unidad de área de superficie corporal [$l \text{ min}^{-1} \text{ m}^{-2}$]) de $\geq 2 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ (según 55 las citas 32 y 33), así como para la estabilización del corazón después de una recompensación de una insuficiencia cardíaca aguda.

La formulación combinada conforme al invento se administra al sujeto, que debe de ser tratado, en particular a seres humanos, de manera preferida de una vez a dos veces, de manera preferida una vez al día. La dosificación exacta 60 para un paciente depende, por ejemplo, de la edad, del sexo, del peso corporal, de la nutrición y del estado general, y del estado del paciente que debe de ser tratado. La dosificación exacta puede ser determinada sin dificultades por un médico con experiencia, tomando en consideración estos y otros factores adicionales.

La combinación conforme al invento de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle se puede administrar eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacéuticas, que se emplean para el 65 tratamiento de la hipertensión o de una insuficiencia cardíaca. Ejemplos de tales sustancias activas son ciertos agentes inhibidores de la ACE tales como captopril, benazepril y enalapril y ciertos agentes antagonistas del receptor de AT_1 tales como candesartán, irbesatán y valsatán.

Las formulaciones combinadas conformes al invento tienen la ventaja de que no presentan ningún alto pico de efecto (“diuresis de pico”) y de que, al contrario que en el caso de la administración individual de un diurético de asa de Henle, no se llega a ningún efecto pronunciado de rebote (en inglés “rebound”), es decir a una fase post-diurética, en la que la secreción de NaCl está situada por debajo de la secreción testigo. La duración de la acción del diurético de asa de Henle es prolongada por lo tanto por la tiazida para dar un favorable perfil diario, de tal manera que es posible realizar la administración de una vez, que es deseada en particular para los pacientes con hipertensión. La combinación de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle tiene además la ventaja de que, en lo que respecta a las secreciones de potasio y magnesio, normalizadas en cuanto a la secreción de NaCl, de manera sorprendente, es significativamente mejor que la combinación habitual de una tiazida y un agente anticalciurético. En este caso, el deseado efecto hipocalciúrico de la tiazida permanece conservado a pesar de la presencia del diurético de asa de Henle. De este modo, se puede prevenir eficazmente contra una hipocalemia, una hipomagnesemia y/o una hipocalcemia indeseadas, y contra los efectos secundarios, que están vinculados con ellas, tales como una debilidad muscular, un estreñimiento, una degradación ósea y perturbaciones del ritmo cardíaco. Además de esto, en el caso de esta combinación se puede medicar concomitantemente un inhibidor de la ACE o un antagonista de AT_1 .

Con las combinaciones de sustancias activas conformes al invento se ponen a disposición, por lo tanto, unos medicamentos, que, a la vez que producen una natriuresis eficaz, sólo conducen a unas pequeñas pérdidas de potasio y magnesio, y por lo tanto, además de una buena eficacia, conducen a un mejorado perfil de utilidad y de efectos secundarios. La combinación conforme al invento de sustancias activas se adecua, por lo tanto, sobresalientemente para unos tratamientos a largo plazo y permanentes.

El presente invento se describe a continuación más detalladamente con ayuda de Ejemplos y Figuras.

La Fig. 1 muestra la secreción neta (= secreción total menos la secreción testigo determinada el día anterior en el mismo momento del día) de Na^+ (ΔNa^+) a lo largo de la duración de la acción (τ) (= período de tiempo, en el que la secreción inducida por el medicamento está situada por encima de la secreción testigo) como una función de la dosis administrada de triamteren, hidroclorotiazida (HCT) y torasemida;

Las Figs. 2a-d muestran los perfiles cronológicos de secreción de Na^+ (2a) y K^+ (2b), acumulados para diferentes períodos de tiempo después de la administración de la sustancia activa, así como la relación entre las secreciones de K^+ y Na^+ (2c) y de Ca^{2+} y Na^+ (2d) para el respectivo período de tiempo de recogida en la orina;

La Fig. 3 muestra la secreción total acumulada de Na^+ , K^+ y Mg^{2+} , para el período de tiempo comprendido entre las horas 0-12 (columna izquierda de la pareja de columnas) y entre las horas 0-24 (columna derecha) después de la administración de hidroclorotiazida (HCT) y de torasemida (TORA) en comparación con la monoterapia con HCT. Como comparación se indican también los datos, que se obtuvieron con la combinación convencional de HCT y de triamteren (TA). Debajo de las columnas se indica la relación de secreciones de Na^+ y K^+ , determinada para las horas 0-12 (0-24) después de la administración del respectivo régimen.

Ejemplos

1. Métodos

El estudio permitido éticamente se efectuó en 12 voluntarios sanos (de 28 - 48 años de edad, 6 de ellos masculinos y 6 femeninos), que habían comunicado por escrito su aprobación del estudio. Antes de la administración de una sustancia activa, se llevó a cabo una investigación clínica de los participantes. Los participantes recibieron una dieta patrón, realizándose que ellos, tres días antes del comienzo del estudio y durante el estudio completo, ingirieron una cantidad definida de líquido (1,5 l/día) y de sal (6 g de NaCl; 100 mmol de Na^+ /día).

Correspondientemente a unos estudios más tempranos (35), antes del período de tratamiento, es decir, en las horas desde -24 hasta -12 y en las horas desde -12 hasta 0, antes de la administración por vía oral de la sustancia activa (a las ocho de la mañana), se recogió la orina. A partir de entonces, hasta la hora 6, en intervalos de 2 horas, y luego en las horas desde 6 hasta 9, desde 9 hasta 12 y desde 12 hasta 24, después de la administración de la sustancia activa, se recogió la orina. Una parte alícuota del volumen definido del respectivo período de tiempo de recogida se congeló hasta la realización del análisis en cuanto a Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} y creatinina con un aparato analizador “MODULAR” (de Roche Comp., Suiza).

Para todos los datos se indican los valores promedios ($\pm$ S.E.M. = error típico de la media). La “secreción neta” inducida por diuréticos es definida por la diferencia entre la secreción total y la secreción testigo (“línea de base”), que se había obtenido para el respectivo período antes del tratamiento. El efecto de la monoterapia diurética se comparó mediante un ANOVA con la terapia combinada.

2. Resultados

A. Estudios de dosis y efecto

Los estudios de dosis y efecto de la hidroclorotiazida (HCT) y del triamterén (TA) confirman las observaciones, que se conocen de un modo general, de que estas clases de diuréticos alcanzan su efecto natriurético máximo ya con unas dosis usuales de 25 mg de HCT o respectivamente de 50 mg de TA (Fig. 1). Sin embargo, la secreción acumulada de Na^+ , inducida por 25 mg de HCT, en el transcurso de 12 horas (el período de tiempo que se precisa hasta alcanzarse de nuevo la secreción testigo) no se diferenció significativamente de la que se había obtenido con 50 mg. El estrecho intervalo de una relación prácticamente lineal entre la dosis y el efecto caracteriza a estos diuréticos como diuréticos de techo bajo (en inglés “low ceiling”).

Por otro lado, el diurético de asa de Henle de techo alto (en inglés “high ceiling”) torasemida (TORA), en relación con su breve duración de la acción (de 6 horas), tiene un intervalo más amplio de la relación lineal entre la dosis y el efecto. No obstante, es conocido que esta clase de diuréticos es manifiestamente menos eficaz que las tiazidas, cuando el efecto natriurético de una dosis diaria se refiere a las 24 horas (33, 34).

B. Efectos diuréticos sobre la secreción de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+}

1. Monoterapia

El efecto natriurético de unas dosis usuales de los diuréticos se puso en relación seguidamente con las secreciones de K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} , definidas para los diferentes períodos después de la administración de la sustancia activa. La Figura 2a muestra, que 10 mg de TORA durante las primeras 3 horas tuvieron como consecuencia con mucho el mayor aumento de la secreción de Na^+ , seguidos por 25 mg de HCT y luego por 50 mg de TA. Durante el período de tiempo comprendido entre las horas 3 y 6, esta diferencia se perdió, y durante los períodos de tiempo comprendidos entre las horas 6 y 12 y las horas 12 y 24, los diuréticos de asa de Henle mostraron el generalmente conocido efecto de rebote, es decir que la secreción de Na^+ cayó por debajo del valor de antes de la administración del medicamento. La HCT indujo solamente durante las primeras 3 horas una mayor secreción de Na^+ que el TA.

La secreción total de K^+ inducida por la HCT era mayor que la que siguió a la administración del diurético de asa de Henle. Esto fue válido en particular para la duración de la acción de la tiazida (horas 0 - 12), así como durante su período post-diurético (horas 12 - 24). Solamente durante el período de tiempo comprendido entre las horas 0 y 3, el TA indujo una pérdida de K^+ menor que el HCT o la TORA (Fig. 2b).

Cuando la secreción de K^+ - tal como se ha definido más arriba (35, 36) - se puso en relación con la secreción de Na^+ , se puso de manifiesto que la relación de secreciones de K^+ y Na^+ de la HCT, durante las primeras tres horas después de la administración de la sustancia activa, constituyó casi el triple de la del diurético de asa de Henle (Fig. 2c). La relación de secreciones de K^+ y Na^+ de la TORA fue la más grande tan sólo después de la duración de la acción del diurético de asa de Henle (horas 6 - 24), puesto que la secreción de Na^+ estaba situada entonces por debajo del valor de base. Sorprendentemente, el diurético TA, que ahorra potasio, no era mejor que el diurético de asa de Henle en lo que se refiere a la secreción de K^+ en total (horas 0 - 24) (Fig. 2b), así como a la secreción de K^+ referida a la secreción de Na^+ (horas 0 - 6) (Fig. 2c).

La secreción de Mg^{2+} en relación con la de K^+ no se modificó significativamente después de una administración de una tiazida y del diurético de asa de Henle (Fig. 3). En otras palabras, el diurético de asa de Henle es menos magnesiuurético que la tiazida. Por otra parte, la secreción de Ca^{2+} , puesta en relación con la secreción de Na^+ , coincidiendo con ciertas observaciones más tempranas (35, 36), fue mayor en el caso del diurético de asa de Henle que en el caso de la tiazida (Fig. 2d).

2. Combinaciones de diuréticos

La administración combinada de HCT con el diurético de asa de Henle o con el diurético que ahorra potasio, aumentó significativamente el efecto natriurético para el período de tiempo comprendido entre las horas 0 y 6 (Fig. 2a). La combinación de HCT y TORA proporcionó un efecto natriurético superior al aditivo, es decir que la secreción neta de Na^+ (la secreción total menos el valor de base), en el caso de la administración en común de la combinación de diuréticos, era significativamente más alta que la suma de cada una de las clases de diuréticos administrados a solas. En combinación con el diurético, que ahorra potasio, HCT indujo - si acaso - solamente un efecto natriurético aditivo.

La más sorprendente fue la secreción de K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} en relación con la eficacia natriurética de la combinación de diuréticos. Como se ha mostrado en la Fig. 3, la secreción total de K^+ y Mg^{2+} , tanto para la duración de la acción (horas 0 - 12) como también en el transcurso de las horas 0 - 24, en el caso de una administración en común con TORA, era más pequeña que con HCT a solas. Esta modificación se puede cuantificar de la mejor manera poniendo en relación la secreción de K^+ con la secreción de Na^+ , que había sido disminuida por 5 mg de TORA, desde 0,40 (0,43) hasta 0,25 (0,27) ($p < 0,01$). Este “efecto ahorrador de K^+ ” de la TORA era todavía más pronunciado en el caso de una administración en común de 10 mg de TORA con HCT (Fig. 3).

La adición de TORA disminuyó también la secreción de Mg^{2+} inducida por la HCT ($p < 0,01$). Además, a partir del transcurso cronológico de la secreción de electrolitos representada en la Fig. 2, se puede ver que el efecto hipocalciúrico de la HCT permaneció conservado, cuando ésta era combinada con el diurético de asa de Henle (Fig. 2d).

Mediante una comparación de la combinación de HCT y TORA con la combinación habitual de HCT y TA (Fig. 3) se pone de manifiesto que el diurético de asa de Henle es superior al diurético que ahorra potasio, con respecto a una administración a solas de tiazidas, y ciertamente, tanto en lo que se refiere al deseado efecto natriurético así como a las indeseadas pérdidas de K^+ y Mg^{2+} .

Bibliografía citada

1. **Black WD, Shiner PT, Roman J.** (1978) Severe electrolyte disturbances associated with metolazone and furosemide (Perturbaciones graves de los electrolitos, asociadas con metolazona y furosemida). *South Med J* 71: 381-385

2. **Leiter L** (1970) Combinations of diuretics in the treatment of edema (Combinaciones de diuréticos en el tratamiento de edemas). *Am Heart J* 80: 422

3. **Gunstone RF, Wing AJ, Shani HGP, Njemo D, Sabuka EMW** (1971) Clinical experience with metolazone in fifty-two African patients: synergy with furosemide (Experiencias clínicas con metolazona en cincuenta y dos pacientes africanos: sinergia con la furosemida). *Postgrad med J* 47: 789-793

4. **Olesen KH** (1971) The natriuretic effect of addition of quinethazone and furosemide in congestive heart failure (El efecto natriurético de la adición de quinetazona y furosemida en una insuficiencia cardíaca congestiva). *Acta Med Scand* 190:229

5. **Olesen KH, Sigurd B** (1971) The supra-additive natriuretic effect by addition of quinethazone or bendroflumethiazide during long-term treatment with furosemide and spironolactone: permutation trial tests in patients with congestive heart failure (El efecto natriurético superior al aditivo de la adición de quinetazona o bendroflumetiazida durante un tratamiento a largo plazo con furosemida y espironolactona: ensayos de pruebas por permutación en pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva). *Acta Med Scand* 199: 233-240

6. **Asscher AW** (1974) Treatment of frusemide resistant oedema with metolazone (Tratamiento del edema resistente frente a frusemida con metolazona). *Clin Trials J* 4: 134-138

7. **Sigurd B, Olesen KH, Wennevold A** (1975) The supra-additive natriuretic effect of addition of bendroflumethiazide and bumetanide in congestive heart failure (El efecto natriurético superior al aditivo de la adición de bendroflumetiazida y bumetanida en una insuficiencia cardíaca congestiva). *Am Heart J* 86: 163-170

8. **Ram CVS, Reichgott MJ** (1977) Treatment of loop diuretic resistant edema by the addition of metolazone (Tratamiento del edema resistente a diuréticos de asa de Henle con la adición de metolazona). *Curr Ther Res* 22: 686-691

9. **Epstein M, Lepp BA, Hoffman DS, Levinson R** (1977) Potentiation of furosemide by metolazone in refractory edema (Potenciación de la furosemida por metolazona en un edema refractario). *Current Therapeutic Research* 21: 656-667

10. **Furrer J, Hess OM, Kuhlmann U, Satz N, Siegenthaler W** (1980) Furosemid und Metolazon: eine hochwirksame Diuretikakombination (Furosemida y metolazona: una combinación altamente eficaz de diuréticos). *Schweiz Med Wschr* 110: 1.825-1.829

11. **Garin EH, Richard GA** (1981) Edema resistant to furosemide and metolazone (Un edema resistente a furosemida y metolazona). *Int J Pediatr Nephrol* 2: 181-184

12. **Ghose RR, Gupta SK** (1981) Synergistic action of metolazone with loop diuretics (Acción sinérgica de metolazona con diuréticos de asa de Henle). *Br Med J* 282: 1.825-1.829

13. **Wollam G., Tarazi R., Bravo E. y Dustan H.** (1982) Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia (Potencia diurética de la terapia combinada con hidroclorotiazida y furosemida en pacientes con azotemia). *Am J Med* 72, 929-938

14. **Oster JR, Epstein M, Smoller S** (1983) Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention (Terapia combinada con agentes diuréticos del tipo de tiazida y diuréticos de asa de Henle para una retención resistente de sodio). *Ann Intern Med* 99: 405-406

15. **Arnold WC** (1984) Efficacy of metolazone and furosemide in children with furosemid resistant edema (Eficacia de metolazona y furosemida en niños con un edema resistente frente a furosemida). *Pediatrics* 74: 872-875

16. **Marone C., Muggli F., Lahn W., y Frey F.J. (1985)** Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between furosemide and metolazone in man (Interacción farmacocinética y farmacodinámica entre furosemida y metolazona en seres humanos). *Eur J Clin Invest.* 15: 253-257
- 5 17. **Garin EH (1987)** A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema (Una comparación de combinaciones de diuréticos en un edema nefrótico). *AJDD* 141: 769-771
18. **Channer KS, Richardson M, Crook R, Jones JV (1990)** Thiazides with loop diuretics for severe congestive heart failure (Tiazidas con diuréticos de asa de Henle para una insuficiencia cardíaca congestiva grave). *Lancet* 335: 922-923
- 10 19. **Oimomi M, Takase S, y Saeki S (1990)** Combination diuretic therapy for severe refractory nephrotic syndrome (Terapia diurética combinada para el síndrome nefrótico refractario grave). *Lancet* 336: 1.004-1.005
- 15 20. **Knauf H, Mutschler E (1993)** Low dose segmental blockade of the nephron rather than high dose diuretic monotherapy (El bloqueo segmentario en baja dosis de las nefronas en vez de una monoterapia diurética en alta dosis). En "Diuretics IV. Chemistry Pharmacology and Clinical Applications" (J. Puschett y A. Greenberg, compiladores), páginas 449-456. Elsevier Amsterdam.
- 20 21. **Channer KS, McLean K., Lawson-Matthew P, y Richardson M (1994).** Combination diuretic treatment in severe heart failure: A randomised controlled trial (Tratamiento diurético combinado en una insuficiencia cardíaca grave: un ensayo controlado aleatorizado). *Br Heart J* 71: 146-150
22. **Fliser D, Schroter M, Neubeck M, y Ritz E. (1994)** Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure (Una administración en común de tiazidas aumenta la eficacia de los diuréticos de asa de Henle incluso en pacientes con una insuficiencia renal avanzada). *Kidney Int.* 46: 482-488
- 25 23. **Knauf H, Mutschler E (1995)** Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure (Eficacia diurética de la hidroclorotiazida y la furosemida a solas y en combinación en una insuficiencia renal crónica). *J Cardiovasc Pharmacol* 26: 394-400
- 30 24. **Ellison DH (1991)** The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance (La base fisiológica del sinergismo diurético: su cometido en el tratamiento de la resistencia diurética). *Ann Int Med.* 114: 886-894
- 35 25. **Brater DC (1994)** Diuretic Resistance: Mechanisms and Therapeutic Strategies (Resistencia diurética: mecanismos y estrategias terapéuticas). *Cardiology* 84 (suppl 2): 57-67
- 40 26. **Kaissling B, Bachmann S, y Kriz W (1985)** Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment (Adaptación estructural del túbulo contorneado distal a un tratamiento prolongado con furosemida). *Am J Physiol* 248, F374-F381
27. **H. Knauf y colaboradores (1997)** Therapieempfehlungen für Patienten mit "diuretikaresistenten" hydropischen Zuständen (Recomendaciones terapéuticas para pacientes con estados hidróticos "resistentes frente a diuréticos". *Notabene Medici* 7, 350-351
- 45 28. **Anderson J, Godfrey BE, Hill DM, Munro-Faure AD, Sheldon J (1971)** A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and of furosemide in the treatment of hypertensive patients (Una comparación de los efectos de la hidroclorotiazida y de la furosemida en el tratamiento de pacientes con hipertensión). *Quarterly Journ of Med* XL: 541-560
- 50 29. **Bariso CR, Hanenson IB, Gaffney TE (1970)** A comparison of the antihypertensive effects of furosemide and chlorothiazide (Una comparación de los efectos antihipertensivos de la furosemida y la clorotiazida). *Curr Ther Res* 12: 333-340
- 55 30. **McMahon FG (1990)** Management of essential hypertension. The once-a-day era (Tratamiento de la hipertensión esencial. La era de una vez al día). *Futura*, New York, págs. 287-378
- 60 31. **Knauf H y Mutschler E (1996)** Das Wirkprofil von Diuretika. Nieren- und Hochdruckkrankheiten (El perfil de acción de los diuréticos. Enfermedades renales y de hipertensión) (4): 162-170
32. **Roskamm H, Reindel H (1982)** Herzkrankheiten (Enfermedades cardíacas) Springer Verlag Berlin, p. 361
- 65 33. **Buchwalsky R (1985)** Einschwemmkatheter (Catéter de inmersión). En: Beiträge zur Kardiologie (contribuciones a la cardiología) tomo 29, p. 143, perimed Fachbuchverlagsgesellschaft Erlangen

34. **Leary** WP y **Reyes** AJ (1993) Low-dose segmental blockade of the nephron rather than high diuretic monotherapy (El bloqueo segmentario en baja dosis de la nefrona es mejor que la monoterapia con diuréticos en alta dosis). En: Diuretics IV. Chemistry Pharmacology, and Clinical Applications. Puschett J, Greenberg A (compiladores) Elsevier, Amsterdam, págs. 449-456

35. **Knauf** H y **Mutschler** E (1990) Saluretic effects of the loop diuretic torasemid in chronic renal failure. Interdependence of electrolyte excretion (Efectos saluréticos del diurético de asa de Henle torasemida en una insuficiencia renal crónica. Interdependencia de la secreción de electrolitos). *Eur J Clin Pharmacol* 39: 337-343

36. **Velazquez** H, **Knauf** H y **Mutschler** E (1995) Thiazide diuretics (Diuréticos de tiazida). En: Diuretics. Greger RF, Knauf H, Mutschler E (compiladores), Springer, Berlin, New York, S.275-334

REIVINDICACIONES

5 1. Formulación combinada, que comprende, en común o separados uno de otro, un diurético de tiazida y un diurético de asa de Henle, estando escogido el diurético de tiazida entre:

hidroclorotiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;
hidroflumetiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;
10 benzotiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;
clorotalidona en una cantidad de 5 a 50 mg;
quinetazona en una cantidad de 5 a 50 mg;
15 bendroflumetiazida en una cantidad de 0,5 a 5 mg;
meticlotiazida en una cantidad de 0,5 a 5 mg;
indapamida en una cantidad de 0,25 a 1,25 mg;
20 politiazida en una cantidad de 0,2 a 2 mg; y
triclorometiazida en una cantidad de 0,2 a 2 mg;

25 y estando escogido el diurético de asa de Henle entre:

torasemida en una cantidad de 2,5 a 15 mg;
piretanida en una cantidad de 2,5 a 15 mg;
30 furosemida en una cantidad de 7,5 a 37,5 mg;
y
bumetanida en una cantidad de 0,05 a 0,3 mg.

35 así como unos derivados farmacéuticamente compatibles de estos diuréticos de tiazida y de estos diuréticos de asa de Henle.

40 2. Formulación combinada de acuerdo con la reivindicación 1, estando escogido el diurético de tiazida entre:

hidroclorotiazida en una cantidad de 10 a 30 mg;
hidroflumetiazida en una cantidad de 10 a 30 mg;
45 benzotiazida en una cantidad de 10 a 30 mg;
clorotalidona en una cantidad de 10 a 30 mg;
quinetazona en una cantidad de 10 a 30 mg;
50 bendroflumetiazida en una cantidad de 1 a 3,0 mg;
meticlotiazida en una cantidad de 1 a 3,0 mg;
indapamida en una cantidad de 0,5 a 1,5 mg;
55 politiazida en una cantidad de 0,4 a 1,2 mg;
y
60 triclorometiazida en una cantidad de 0,4 a 1,2 mg;

y estando escogido el diurético de asa de Henle entre:

65 torasemida en una cantidad de 2,5 a 12,5 mg;
piretanida en una cantidad de 2,5 a 12,5 mg;

ES 2 339 156 T3

furosemida en una cantidad de 7,5 a 37,5 mg;

y

bumetanida en una cantidad de 0,05 a 0,2 mg.

así como unos derivados farmacéuticamente compatibles de estos diuréticos de tiazida y de estos diuréticos de asa de Henle.

3. Formulación combinada de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, realizándose que el diurético de tiazida es hidroclorotiazida y el diurético de asa de Henle es torasemida.

4. Formulación combinada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de una composición farmacéutica sólida, que comprende el diurético de tiazida y el diurético de asa de Henle.

5. Formulación combinada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, realizándose que el diurético de tiazida y el diurético de asa de Henle se presentan por separado uno de otro.

6. Formulación combinada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende por lo menos una sustancia auxiliar o aditiva farmacéuticamente compatible.

7. Formulación combinada de acuerdo con la reivindicación 6, realizándose que la sustancia auxiliar o aditiva farmacéuticamente compatible se escoge entre el conjunto que se compone de agentes de relleno, agentes de deslizamiento, agentes conservantes, antioxidantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes o sustancias saboreantes.

8. Formulación combinada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de polvos, granulados, tabletas, grageas o cápsulas.

9. Utilización de un diurético de tiazida y de un diurético de asa de Henle para la producción de una formulación combinada para el tratamiento de la hipertensión o una insuficiencia cardíaca, estando escogido el diurético de tiazida entre:

hidroclorotiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;

hidroflumetiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;

benzotiazida en una cantidad de 5 a 50 mg;

clorotalidona en una cantidad de 5 a 50 mg;

quinetazona en una cantidad de 5 a 50 mg;

bendroflumetiazida en una cantidad de 0,5 a 5 mg;

metolazona en una cantidad de 0,5 a 5 mg;

meticlotiazida en una cantidad de 0,5 a 5 mg;

indapamida en una cantidad de 0,25 a 1,25 mg;

politiazida en una cantidad de 0,2 a 2 mg; y

triclorometiazida en una cantidad de 0,2 a 2 mg;

y estando escogido el diurético de asa de Henle entre:

torasemida en una cantidad de 2,5 a 15 mg;

piretanida en una cantidad de 2,5 a 15 mg;

furosemida en una cantidad de 7,5 a 45 mg;

y

bumetanida en una cantidad de 0,05 a 0,3 mg,

así como unos derivados farmacéuticamente compatibles de estos diuréticos de tiazida y de estos diuréticos de asa de Henle.

ES 2 339 156 T3

10. Utilización de acuerdo con la reivindicación 9 para la producción de una formulación combinada destinada al tratamiento de la hipertensión primaria.

5 11. Utilización de acuerdo con la reivindicación 9 para la producción de una formulación combinada para el tratamiento de la hipertensión renal con creatinina plasmática ≤ 2 mg/dl.

12. Utilización de acuerdo con la reivindicación 9 para la producción de una formulación combinada destinada al tratamiento de una insuficiencia cardíaca con un volumen efectivo de sangre arterial (EABV) no disminuido.

10 13. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12 para la producción de una formulación combinada destinada al tratamiento de la hipertensión o de una insuficiencia cardíaca en combinación con un agente inhibidor de la ACE o un agente antagonista del receptor de AT_1 .

15 14. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13 para la producción de una formulación combinada destinada a la terapia a largo plazo o permanente.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

RELACIÓN ENTRE LA DOSIS Y EL EFECTO

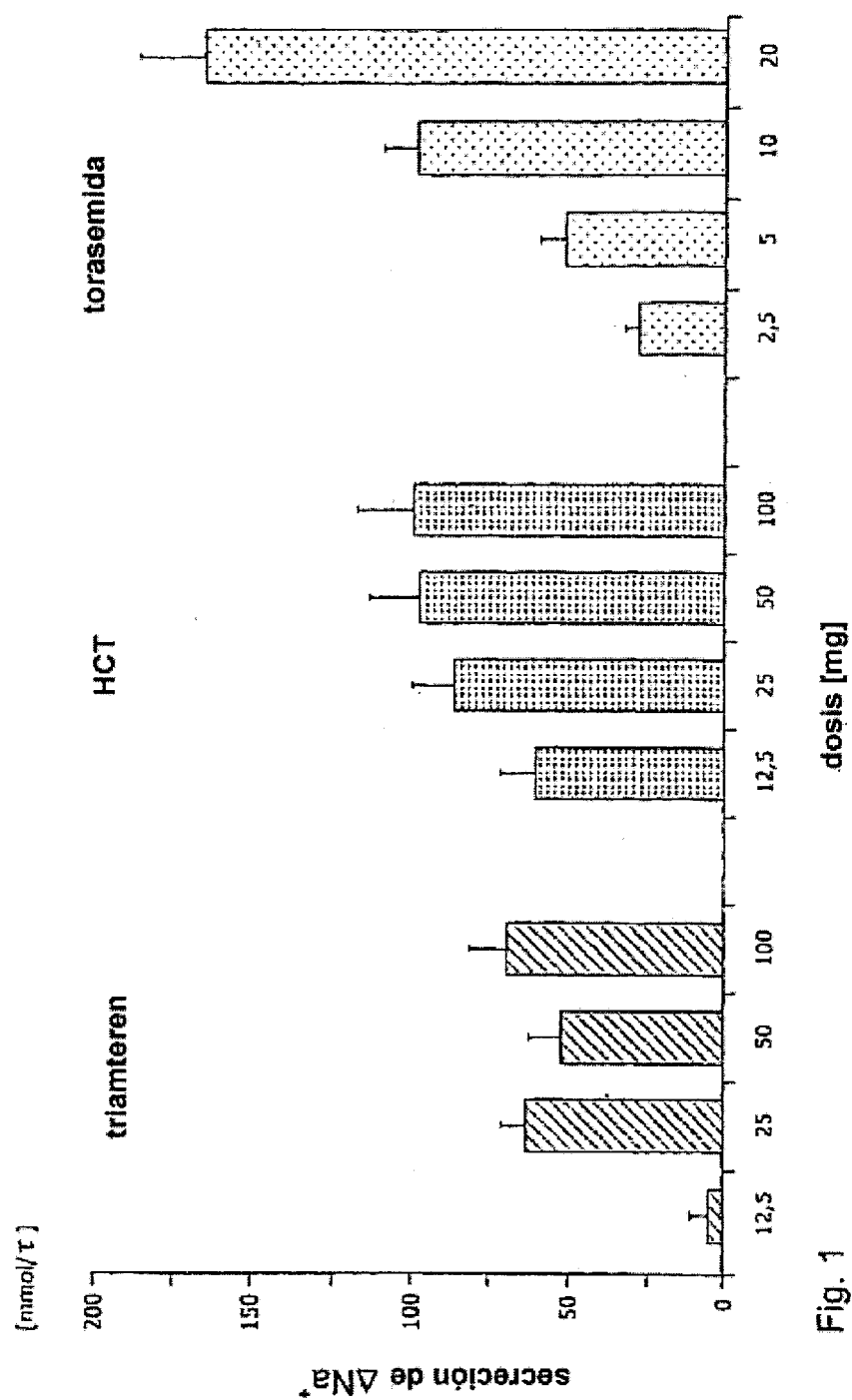


Fig. 1

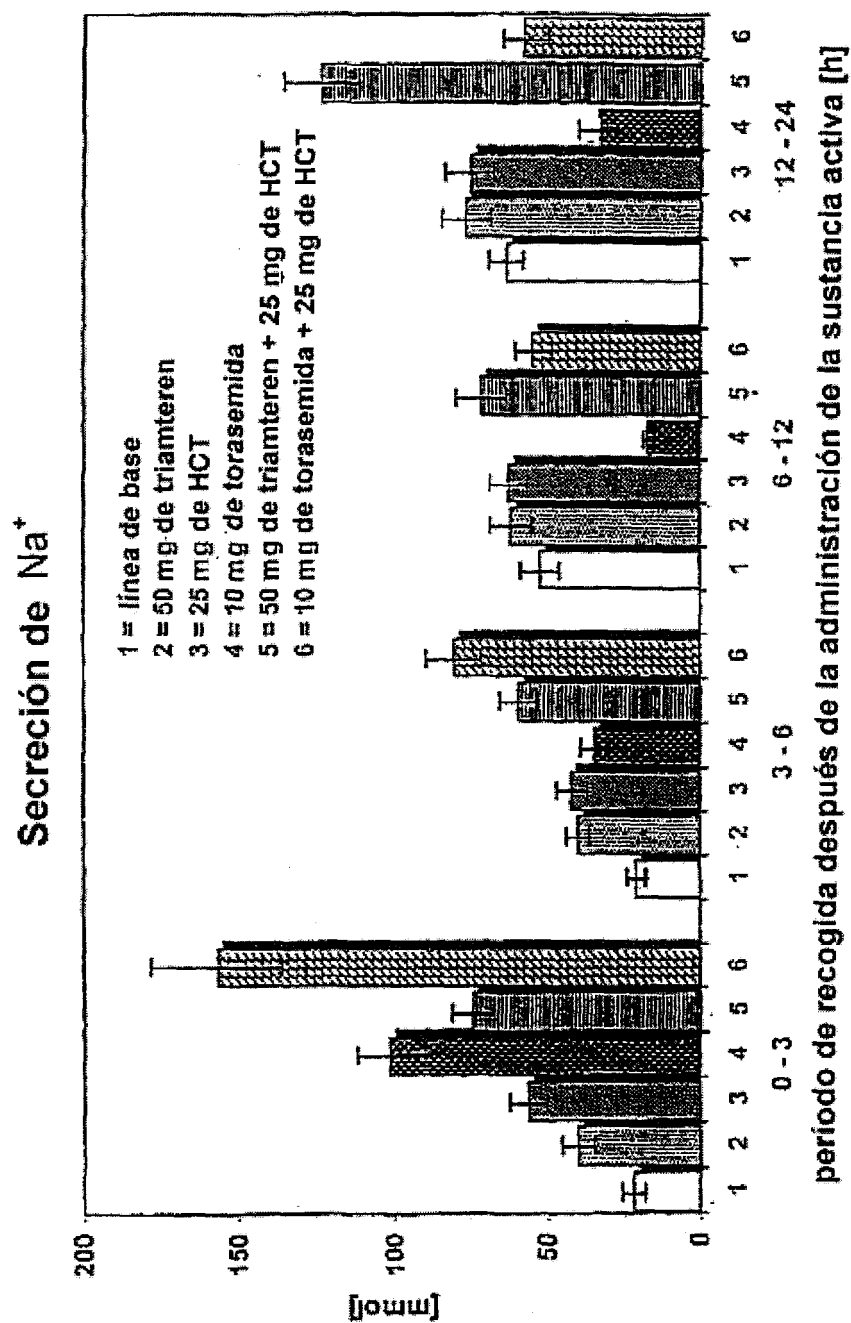


Fig. 2a

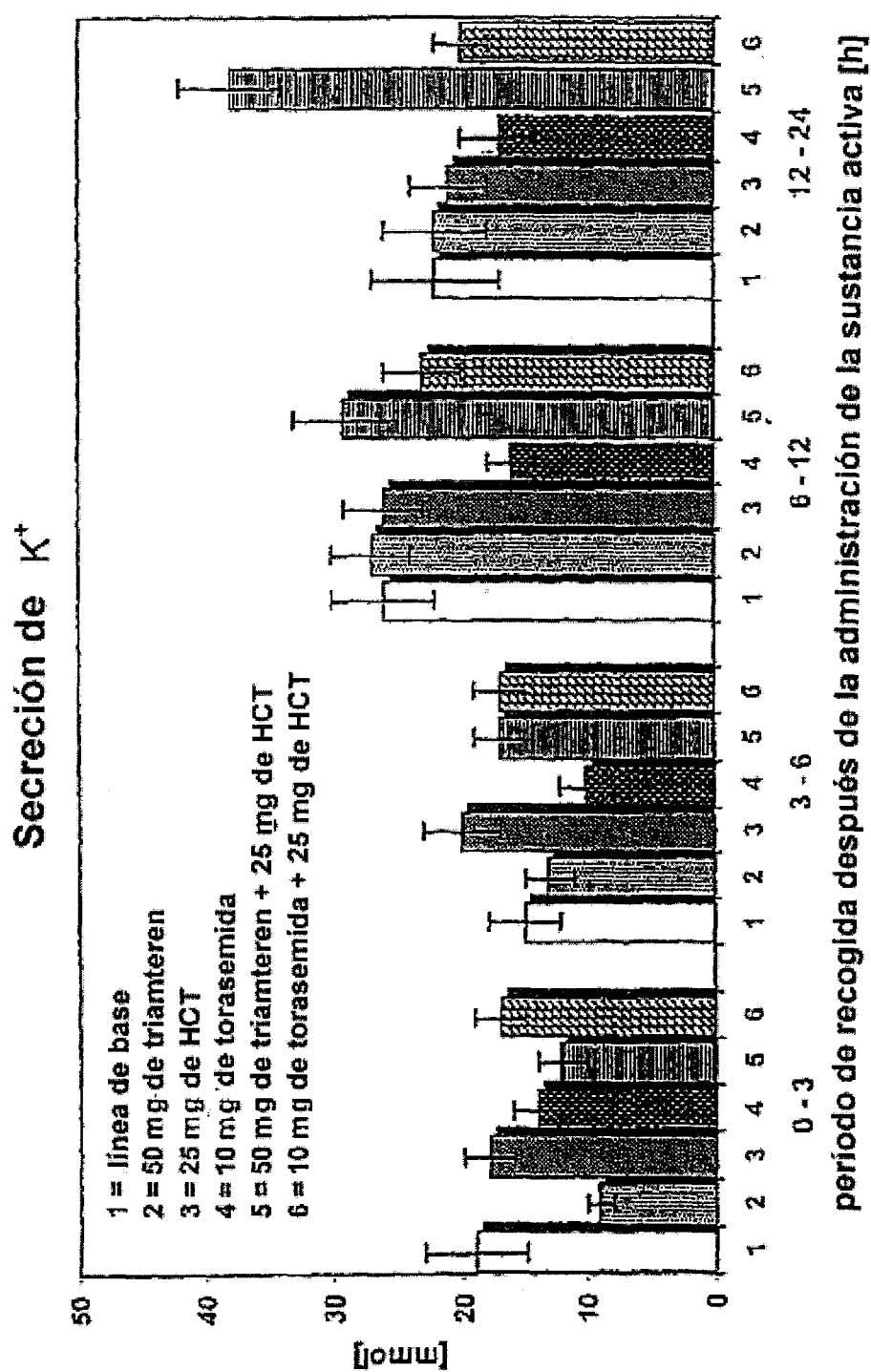


Fig. 2b

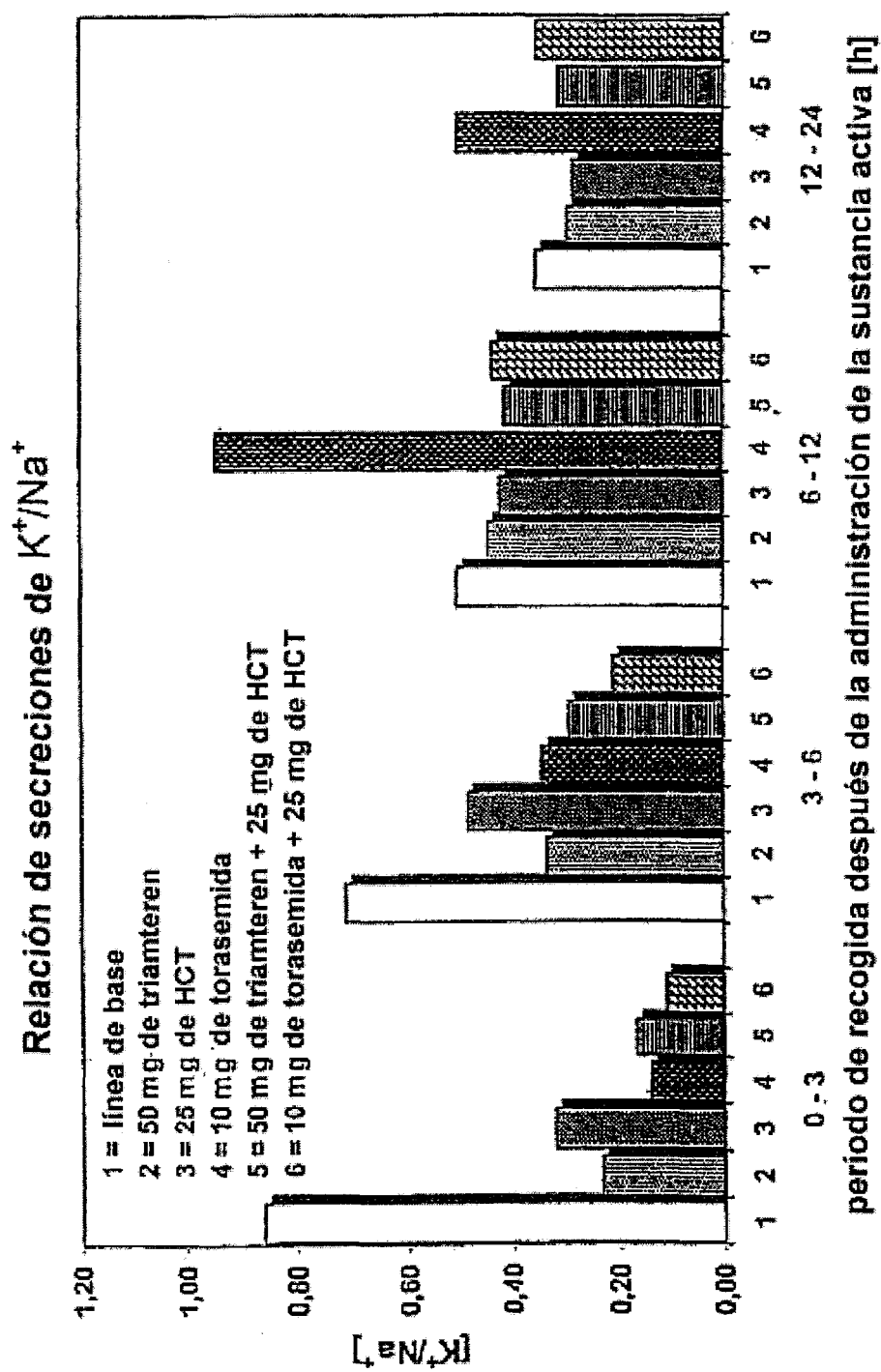


Fig. 2c

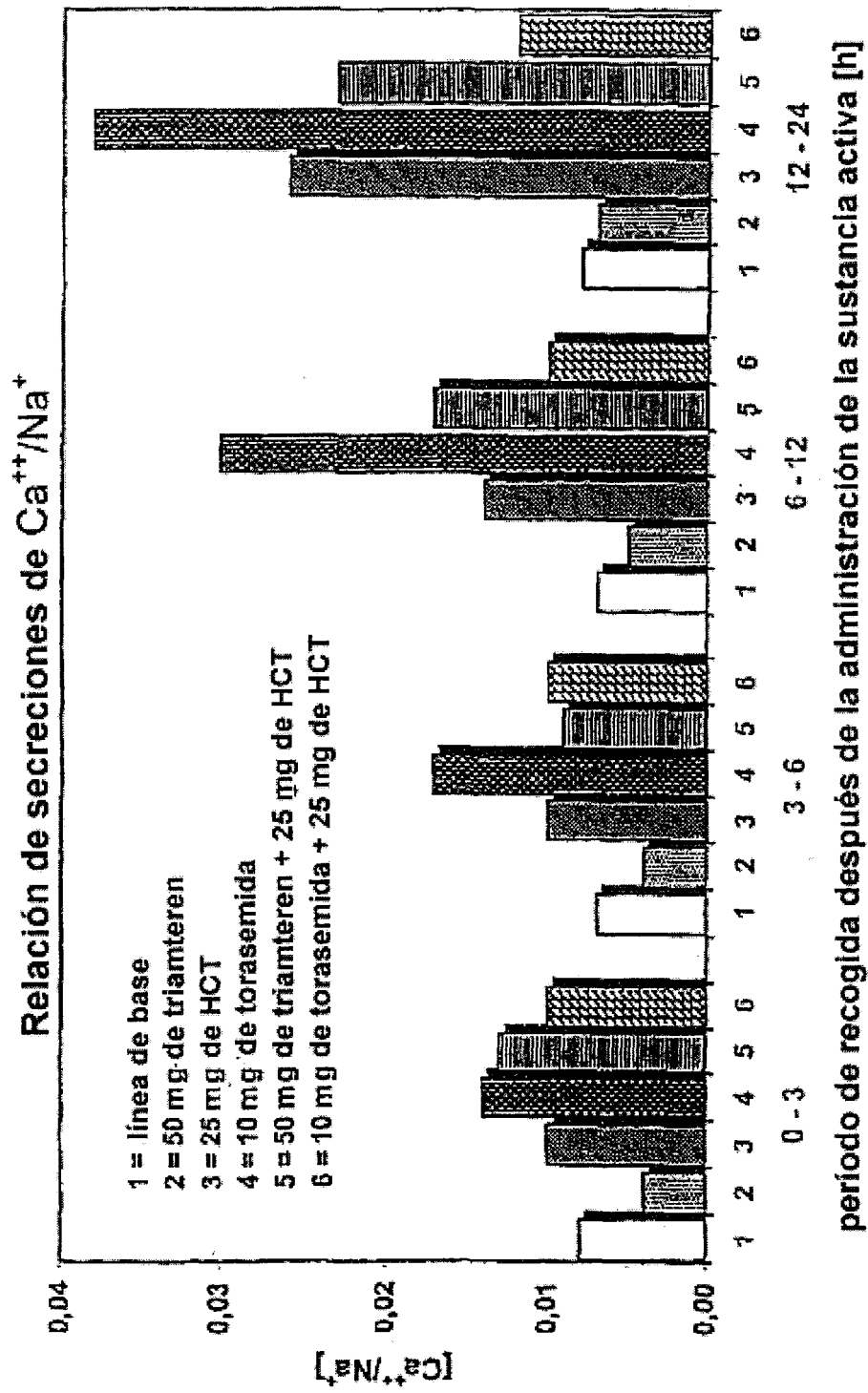


Fig. 2d

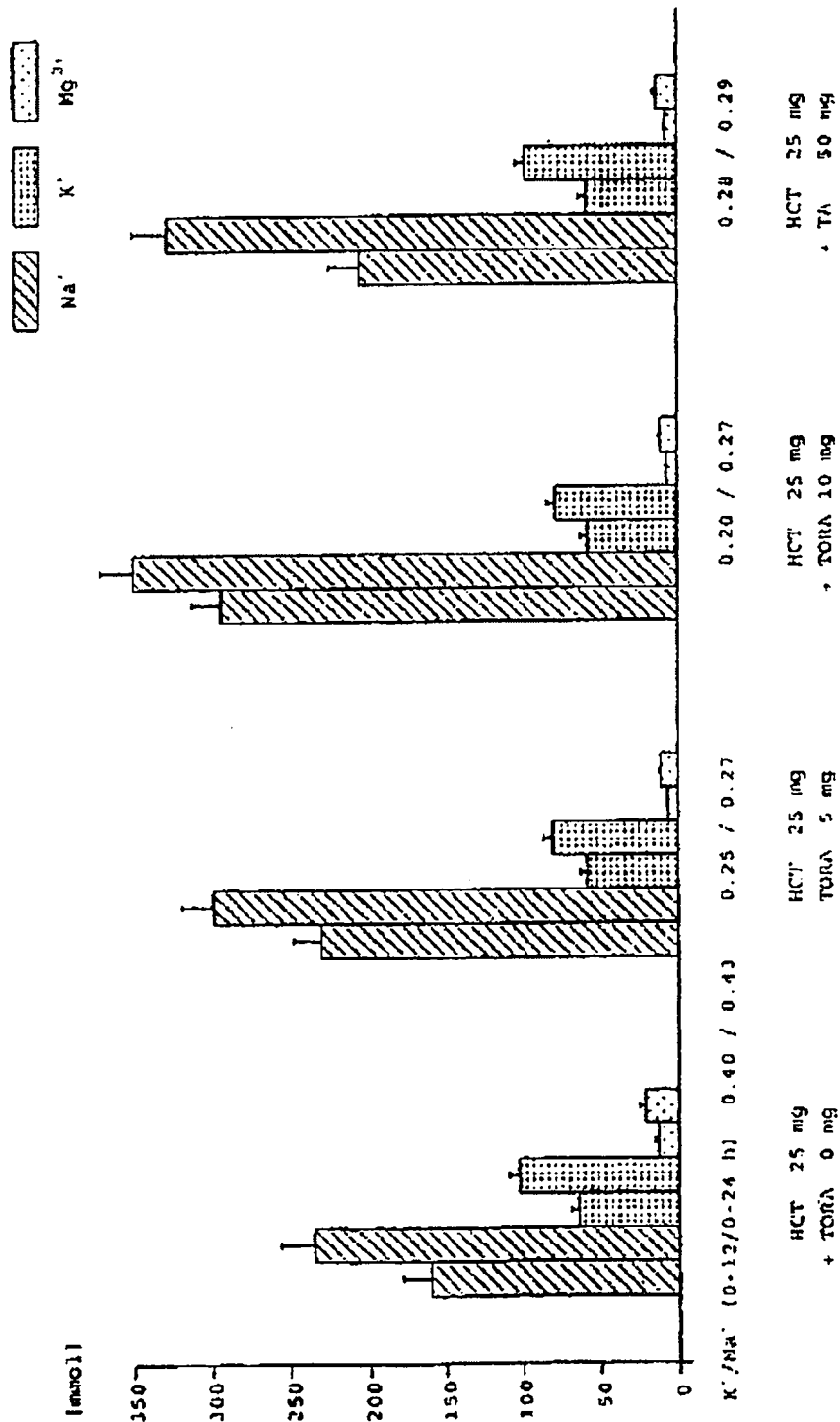


Fig. 3