(11) Número de Publicação: **PT 2205279 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 45/06 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.09.24**

(30) Prioridade(s): **2007.09.28 US 975905 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.07.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.04.13**
130/2011

(73) Titular(es):
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL **CH**

(72) Inventor(es):
DIETER BECKER **DE**
BURKHARD SCHLÜTERMANN **DE**
CATHERINE CURDY **CH**
SHOUFENG LI **US**
FRÉDÉRIC GERBER **FR**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **ASSOCIAÇÃO FARMACÊUTICA DE ALISCIRENO E VALSARTAN**

(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA ASSOCIAÇÃO DE DOSES FIXAS FARMACÊUTICAS ORAIS COMPREENDENDO A) UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE ALISCIRENO, OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, B) UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE VALSARTAN, OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, EM QUE A ASSOCIAÇÃO DE DOSES FIXAS FARMACÊUTICAS ORAIS APRESENTA UMA DISSOLUÇÃO IN VITRO DO COMPONENTE (A) DE 60% OU MENOS APÓS 10 MINUTOS E 95% OU MENOS APÓS 20 MINUTOS, E UM PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO COMPONENTE (B) DE 25% OU MAIS APÓS 30 MINUTOS, E 45% OU MAIS APÓS 60 MINUTOS A PH 4,5, SENDO A REFERIDA ASSOCIAÇÃO DE DOSES FIXAS FARMACÊUTICAS ORAIS BIOEQUIVALENTE A UMA ASSOCIAÇÃO DE DOSES LIVRES DE ALISCIRENO E VALSARTAN.

RESUMO

"ASSOCIAÇÃO FARMACÊUTICA DE ALISCIRENO E VALSARTAN"

A presente invenção refere-se a uma associação de doses fixas farmacêuticas orais compreendendo a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Aliscireno, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Valsartan, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que a associação de doses fixas farmacêuticas orais apresenta uma dissolução *in vitro* do componente (a) de 60% ou menos após 10 minutos e 95% ou menos após 20 minutos, e um perfil de dissolução do componente (b) de 25% ou mais após 30 minutos, e 45% ou mais após 60 minutos a pH 4,5, sendo a referida associação de doses fixas farmacêuticas orais bioequivalente a uma associação de doses livres de Aliscireno e Valsartan.

DESCRIÇÃO

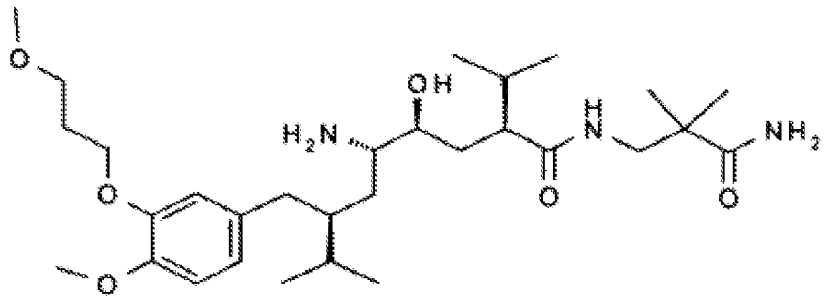
"ASSOCIAÇÃO FARMACÊUTICA DE ALISCIRENO E VALSARTAN"

A presente invenção refere-se a uma associação de doses fixas farmacêuticas orais compreendendo um inibidor de renina activo por via oral, Aliscireno, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um antagonista de angiotensina II, Valsartan, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como os ingredientes activos num veículo adequado. Em particular, a presente invenção proporciona formulações galénicas compreendendo o sal hemifumarato de Aliscireno em associação com Valsartan. A presente invenção também se refere aos processos para a sua preparação e à sua utilização como medicamentos.

A renina libertada a partir dos rins efectua a clivagem da angiotensina na circulação para formar o decapéptido angiotensina I. Este é por sua vez clivado pela enzima de conversão da angiotensina nos pulmões, rins e outros orgãos para formar o octapéptido angiotensina II. O octapéptido aumenta a pressão sanguínea tanto directamente por vasoconstrição arterial como indirectamente por libertação a partir das glândulas suprarrenais da hormona de retenção do ião sódio aldosterona, acompanhada por um aumento do volume de fluido extracelular. Os inibidores da actividade enzimática da renina provocam uma redução da

formação da angiotensina I. Como resultado, é produzida uma quantidade mais pequena de angiotensina II. A concentração reduzida dessa hormona peptídica activa é a causa directa, *e.g.*, do efeito anti-hipertensor dos inibidores de renina. Em conformidade, os inibidores de renina, ou os seus sais, podem ser utilizados, *e.g.*, como anti-hipertensores ou para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

O inibidor de renina Aliscireno, em particular um seu hemifumarato, é conhecido como sendo eficaz no tratamento de redução da tensão arterial independentemente da idade, sexo ou raça e também é bem tolerado. O Aliscireno na forma da base livre é representado pela fórmula seguinte



(I)

e definido quimicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Tal como descrito acima, é mais preferido o seu sal hemifumarato que está especificamente descrito no EP 678503 A como Exemplo 83.

O Valsartan é um bloqueador dos receptores da angiotensina (ARB, antagonista de angiotensina II) e a associação com Aliscireno está descrita, *e.g.* no WO02/40007.

A angiotensina II é uma hormona que causa a constrição dos vasos sanguíneos. Isto, por sua vez, pode resultar em tensão arterial elevada e sobrecarregar o coração. Sabe-se que a angiotensina II interactua com receptores específicos na superfície de células alvo. Até agora foram identificados dois subtipos de receptores para angiotensina II, nomeadamente AT1 e AT2. Em tempos recentes, foram feitos grandes esforços para identificar substâncias que se ligam ao receptor AT1. Sabe-se que os bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARB, antagonistas de angiotensina II) impedem a angiotensina II de se ligar aos seus receptores nas paredes dos vasos sanguíneos, resultando assim em tensão arterial mais baixa. Devido à inibição do receptor AT1, esses antagonistas podem portanto ser utilizados como anti-hipertensores ou para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, entre outras indicações.

A administração desses agentes farmacêuticos por via oral é preferida à administração parentérica porque permite a auto-administração pelos doentes enquanto que as formulações parentéricas têm de ser administradas na maioria dos casos por um médico ou pessoal paramédico.

Contudo, o Aliscireno é uma substância farmacológica difícil de formular devido às suas propriedades físico-químicas e não é trivial preparar formulações orais na forma de comprimidos de um modo fiável e robusto. Por exemplo, o Aliscireno tem um hábito de cristalização em forma de agulha, que tem uma influência negativa nas propriedades em volume da substância farmacológica, *e.g.*, propriedades de fluidez e densidade aparente. O comportamento de compressão da substância farmacológica é fraco, conduzindo a ligações interpartículas fracas e alterações do polimorfismo sob pressão. O Aliscireno tem um componente elástico forte que também leva ao enfraquecimento das ligações interpartículas. A qualidade da substância farmacológica é muito variável com efeito na processabilidade de um comprimido, *e.g.*, distribuição do tamanho das partículas, densidade aparente, fluidez, comportamento de molhagem, área superficial e tendência para a pegajosidade. Além disso, o Aliscireno é altamente higroscópico. Após contacto com água e remoção da água, o polimorfismo da substância farmacológica muda para um estado amorfo, que apresenta estabilidade inferior em comparação com o estado cristalino. Além disso, no caso particular de dose elevada de Aliscireno ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (até 300 mg da base livre por comprimido) torna necessária uma carga elevada de fármaco para se conseguir um tamanho de comprimido razoável.

A combinação destes obstáculos torna um processo de fabrico de comprimidos corrente extremamente difícil.

Uma forma de dosagem oral sólida de Aliscireno está descrita no WO2005/089729.

Por outro lado, o Valsartan tem uma solubilidade dependente do pH pelo que varia de muito ligeiramente solúvel num ambiente ácido até solúvel num ambiente neutro do tracto gastrointestinal. Além disso, o desenvolvimento de uma forma de dosagem oral de Valsartan conveniente para os doentes constitui um desafio devido à sua baixa densidade aparente.

Além disso, em geral o desenvolvimento de formulações de associação de doses fixas orais utilizando determinados ingredientes activos constitui um desafio. Tal como aqui utilizado, "associação de doses fixas" refere-se a uma associação de doses definidas de dois fármacos ou ingredientes activos presentes numa unidade de dosagem individual (*e.g.* um comprimido ou uma cápsula) e administrada como tal; além disso tal como aqui utilizada, "associação de doses livres" refere-se a uma associação de dois fármacos ou ingredientes activos administrados simultaneamente mas como duas unidades de dosagem distintas. Quando se formula associações de doses fixas orais, é vantajoso proporcionar uma forma de dosagem conveniente para os doentes que é bioequivalente à correspondente associação de doses livres dos mesmos ingredientes activos para poupar tempo e custos no desenvolvimento da associação de doses fixas. O desenvolvimento de associações de doses fixas que são bioequivalentes à associação de doses livres

constitui um desafio devido à multiplicidade de obstáculos decorrentes das propriedades farmacocinéticas de farmacêuticas dos fármacos que se procura associar.

Crê-se que as dificuldades encontradas com o Aliscireno para preparar formulações orais na forma de comprimidos de uma forma fiável e robusta são potenciadas quando é utilizado em associação com outros agentes terapêuticos, em particular o Valsartan pelas razões mencionadas acima.

No caso em que as doses terapêuticas de Valsartan e Aliscireno são altas, quando os dois fármacos são associados é altamente desejado que as quantidades de excipientes sejam mantidas num mínimo para evitar formulações excessivamente grandes. Apesar deste facto, a formulação deve ainda preencher todos os requisitos indicados acima.

Por conseguinte, precisa de ser desenvolvida uma formulação galénica adequada e robusta que supere os problemas acima referidos relacionados com as propriedades do Aliscireno, em particular quando formulado conjuntamente com Valsartan.

Surpreendentemente verificou-se que é necessário um determinado perfil de dissolução os dois ingredientes activos para se obter uma formulação galénica robusta da associação que é tão semelhante quanto possível à

correspondente associação de doses livres no que se refere à área sob a curva ("area under the curve", AUC) e preferencialmente também à concentração máxima no plasma (Cmax) de modo a que seja mais preferencialmente bioequivalente à associação livre dos dois ingredientes activos. A partir das propriedades de solubilidade e absorção dos ingredientes activos individuais um especialista na matéria não esperaria que o perfil de dissolução fosse crítico para se aproximar da ou igualar a bioequivalência.

Numa forma de realização, a presente invenção é dirigida a uma associação de doses fixas farmacêuticas orais compreendendo

a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Aliscireno, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,

b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Valsartan, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,

em que a associação de doses fixas farmacêuticas orais apresenta uma dissolução *in vitro* de componente (a) de 60% ou menos, tal como de 60% a 15%, após 10 minutos e de 95% ou menos, tal como de 95% a 40%, após 20 minutos, e um perfil de dissolução do componente (b) de 25 % ou mais, tal como de 30% ou mais, após 30 minutos, e 45% ou mais, tal como de 60% ou mais após 60 minutos a pH 4,5.

Essa associação de doses fixas farmacêuticas orais tem uma AUC e preferencialmente também uma Cmax para os respectivos ingredientes activos que é tão semelhante quanto possível a uma associação de doses livres de Aliscireno e Valsartan e essa associação de doses fixas farmacêuticas orais é ainda mais preferencialmente bioequivalente a essa associação livre. Foi surpreendente que os dados de dissolução acima referidos fossem tão cruciais dado que para Aliscireno e Valsartan não devia fazer diferença a que velocidade é que o ingrediente activo é libertado durante os primeiros 20 min e 60 min, respectivamente. Como um composto da classe 3 do BSC ("Biopharmaceutical Classification System", sistema de classificação biofarmacêutica,) (alta solubilidade, baixa permeabilidade), a velocidade de libertação e a velocidade de dissolução subsequente para o Aliscireno da associação de doses fixas não deve ser crítica desde que a velocidade de dissolução seja semelhante ou mais rápida do que a de comprimidos de Aliscireno revestidos com película existentes. De facto, um dos parâmetros farmacocinéticos, a área sob a curva (AUC) é tomada durante um período de 24 h para que a velocidade de libertação e a velocidade de dissolução subsequente durante a primeira 1 h ou menos não deva ser assim tão importante. Contudo, verificou-se que se o perfil de dissolução para pelo menos um dos componentes, *i.e.* Aliscireno ou Valsartan, tipicamente o perfil de dissolução para o Aliscireno, estava fora das gamas acima referidas, não havia semelhança da AUC e/ou Cmax e assim não se encontrava bioequivalência para a associação de

doses fixas em estudos farmacocinéticos humanos. Por exemplo no caso do Aliscireno, uma dissolução mais rápida do que como mencionado acima conduz a uma exposição substancialmente menor da associação fixa em comparação com a da associação livre. É surpreendente verificar que existe uma relação inversa para o Aliscireno entre dissolução e absorção, com o que uma forma de dosagem com uma dissolução mais rápida de Aliscireno tem menor biodisponibilidade.

Ao longo do presente pedido, os vários termos são como definidos a seguir:

Perfil de libertação:

O termo "libertação" tal como aqui utilizado refere-se a um processo através do qual a associação de doses fixas farmacêuticas orais é lavada a contactar com um fluido e o fluido transporta o ou os fármacos para fora da forma de dosagem para dentro do fluido que rodeia a forma de dosagem. A associação da velocidade de administração e duração da administração apresentadas por uma dada forma de dosagem num doente pode ser descrita como o seu perfil de libertação *in vivo*. Os perfis de libertação de formas de dosagem podem apresentar diferentes velocidades e durações de libertação e podem ser contínuos. Os perfis de libertação contínuos incluem perfis de libertação em que um ou mais ingredientes activos são libertados continuamente, quer a velocidade constante quer variável.

Quando dois ou mais componentes que têm perfis de libertação diferentes são associados numa forma de dosagem, os perfis de libertação individuais resultantes dos dois componentes podem ser iguais ou diferentes em comparação com uma forma de dosagem que só tem um dos componentes. Assim, os dois componentes podem afectar o perfil de libertação um do outro, levando a um perfil de libertação diferente para cada componente individual.

Uma forma de dosagem com dois componentes pode apresentar perfis de libertação dos dois componentes que são idênticos ou diferentes um do outro. O perfil de libertação de uma forma de dosagem com dois componentes em que cada componente tem um perfil de libertação diferente pode ser descrita como "assíncrono". Esse perfil de libertação abrange (1) libertações contínuas diferentes em que preferencialmente o componente b) é libertado a uma velocidade mais lenta do que o componente a), e (2) um perfil em que um dos componentes a) e b), preferencialmente o componente b), é libertado continuamente e o outro dos componentes a) e b), preferencialmente o componente a), é modificado para ser libertado continuamente com um atraso de tempo. Também é possível uma associação de dois perfis de libertação para um fármaco *e.g.* 50% do fármaco em contínuo e 50% do mesmo fármaco contínuo com um atraso de tempo.

Libertação imediata:

Para os efeitos do presente pedido, uma formulação de libertação imediata é uma formulação que apresenta uma libertação da ou das substâncias activas, que não é deliberadamente modificada por uma concepção ou método de fabrico especial da formulação.

Libertação modificada:

Para os efeitos do presente pedido, uma formulação de libertação modificada é uma formulação que apresenta uma libertação da ou das substâncias activas que é deliberadamente modificada por uma concepção ou método de fabrico especial da formulação. Esta libertação modificada pode ser tipicamente obtida atrasando o tempo de libertação de um ou de ambos os componentes, preferencialmente o componente a). Tipicamente para os efeitos da presente invenção, uma libertação modificada refere-se a uma libertação durante 5 h, tal como uma libertação durante 3 h ou até mais curta. Libertação modificada tal como aqui utilizada pretende abranger tanto uma libertação contínua diferente ao longo do tempo dos dois componentes, como uma libertação retardada em que um dos componentes, preferencialmente o componente a), só é libertado depois de um tempo de latência. Essa forma de libertação modificada pode ser produzida por aplicação de revestimentos de modificação da libertação, *e.g.* um revestimento de difusão, na ou nas substâncias farmacológicas ou num núcleo contendo

a ou as substâncias farmacológicas, ou por criação de uma matriz modificadora da libertação onde está inserida a substância ou substâncias farmacológicas.

O termo "atraso de tempo" tal como aqui utilizado refere-se ao período de tempo entre a administração de uma forma de dosagem compreendendo a composição da invenção e a libertação do ingrediente activo de um seu componente específico.

O termo "tempo de latência" tal como aqui utilizado refere-se ao tempo entre a libertação do ingrediente activo de um componente da forma de dosagem e a libertação do ingrediente activo de outro componente da forma de dosagem.

Desintegração:

O termo "desintegração" tal como aqui utilizado refere-se a um processo em que a associação de doses fixas farmacêuticas orais, tipicamente por meio de um fluido, se desintegra em partículas separadas e é dispersada. A desintegração é conseguida quando a forma de dosagem oral sólida está num estado em que qualquer resíduo da forma de dosagem oral sólida, excepto fragmentos de revestimento insolúvel ou invólucro da cápsula, se presentes, permanecem no peneiro de um aparelho de ensaios como uma massa mole não tendo um núcleo palpavelmente firme de acordo com a USP <701>. O fluido para determinação da propriedade de

desintegração é água, tal como água da torneira ou água desionizada. O tempo de desintegração é medido por métodos correntes conhecidos pelo especialista na arte, ver o procedimento harmonizado descrito nas farmacopeias USP <701> e EP 2.9.1 e JP.

Erosão:

O termo "erosão" tal como aqui utilizado refere-se a um processo pelo qual a associação de doses fixas farmacêuticas orais pode ser desgastada, diminuída ou dissolvida quando colocada num ambiente externo (*e.g.* meio de dissolução, fluidos corporais etc.). Em contraste com a desintegração, a associação de doses fixas farmacêuticas orais não é dispersada por desintegração, em vez disso torna-se mais pequena com o tempo à medida que decorre o processo de erosão.

Velocidade de dissolução:

O termo "dissolução" tal como aqui utilizado refere-se a um processo pelo qual uma substância sólida, aqui os ingredientes activos, é dispersa em forma molecular num meio. A velocidade de dissolução dos ingredientes activos da associação de doses fixas farmacêuticas orais da invenção é definida pela quantidade de substância farmacológica que se dissolve por unidade de tempo em condições normalizadas de interface líquido/sólido, temperatura e composição do solvente. A velocidade de

dissolução é medida por métodos correntes conhecidos pelo especialista na arte, ver o procedimento harmonizado descrito nas farmacopeias USP <711> e EP 2.9.3 e JP. Para os efeitos desta invenção, o ensaio para medição da dissolução dos ingredientes activos individuais é realizado seguindo a farmacopeia USP <711> a pH 4,5 utilizando um elemento de agitação de pás a 75 rpm (rotações por minuto). O meio de dissolução é preferencialmente um tampão, tipicamente um tampão fosfato, especialmente um como descrito no exemplo "Ensaio de Dissolução". A molaridade do tampão é preferencialmente 0,1 M.

Separadas fisicamente:

O termo "separadas fisicamente" tal como aqui definido refere-se a uma associação de doses fixas farmacêuticas orais contendo ambos os componentes a) e b) formulados para minimizar o contacto físico de tal modo que o perfil de dissolução é tão semelhante quanto possível ao da associação de doses livres de a) e b) em relação à área sob a curva (AUC) e preferencialmente também à concentração máxima no plasma (Cmax) de modo a aproximar-se ou a atingir a bioequivalência. Numa forma de realização, "separadas fisicamente" refere-se a uma associação de doses fixas farmacêuticas orais contendo ambos os componentes a) e b) formulados de tal modo que não estão misturados um com o outro no mesmo veículo, estando antes separados. Esta separação ajuda a minimizar as interacções entre os dois componentes especialmente por libertação dos mesmos.

Tipicamente a separação física significa que os dois componentes a) e b) estão presentes em diferentes compartimentos, tais como camadas, ou estão presentes como entidades diferentes, tais como partículas ou granulados, da formulação. Não é necessário que os dois componentes a) e b) sejam adicionalmente separados por camadas adicionais ou revestimento embora isto possa ser apropriado de caso para caso. Esta separação física dos dois componentes a) e b) numa forma de dosagem pode ser conseguida por vários meios conhecidos na arte.

Numa forma de realização, isto é feito por formulação dos respectivos componentes a) e b) em camadas, revestimentos ou invólucros separados, preferencialmente camadas ou invólucros para obter, *e.g.* uma formulação em multi ou bicamadas, um comprimido revestido a seco (núcleo num invólucro), um sistema de administração moldado, ou um comprimido revestido por aspersão, preferencialmente para obter uma formulação em bicamadas ou uma formulação revestida a seco. Exemplos específicos dessas técnicas de formulação estão aqui descritos adiante.

Noutra forma de realização, isto é feito por utilização de sistemas de partículas (em partículas múltiplas) que compreende partículas de diferentes populações de componente a) e componente b), respectivamente, para obter, *e.g.* cápsulas, saquetas, "stickpacks" cheios com partículas múltiplas, comprimidos obtidos por compressão de partículas múltiplas, e mini comprimidos

obtidos por compressão de partículas múltiplas, tais como grânulos ou contas, que podem ser subsequentemente cheios em cápsulas. Outra forma de uma separação física é uma cápsula cheia com 1) partículas múltiplas de um dos componentes e 2) um comprimido, vários comprimidos ou minicomprimidos obtidos por compressão de partículas múltiplas, tais como grânulos ou contas, do outro componente. Também se pode considerar qualquer combinação das duas abordagens referidas acima tais como partículas múltiplas, como micropastilhas, ou microcomprimidos dotados de uma camada, revestimento ou invólucro em que a camada, revestimento ou invólucro contém um dos componentes a) e b) e as partículas múltiplas ou minicomprimidos contêm o outro dos componentes a) e b).

O termo "em partículas" ou "partículas" tal como aqui utilizado refere-se a um estado da matéria que é caracterizado pela presença de partículas discretas, pastilhas, contas ou grânulos independentemente do seu tamanho, forma ou morfologia. Quando está presente uma pluralidade de partículas, estas são referidas como partículas múltiplas. Tipicamente, as partículas têm um tamanho médio inferior a 3 mm, preferencialmente entre 1 µm a 3 mm. Por "tamanho médio das partículas" significa-se que pelo menos 50% das partículas têm um tamanho de partículas inferior a cerca o valor dado, em peso. O tamanho das partículas pode ser determinado com base na média ponderada de tamanhos das partículas medida por técnicas convencionais de medição do tamanho de partículas bem

conhecidas pelos especialistas na matéria. Essas técnicas incluem, por exemplo, fraccionamento por campo e fluxo e sedimentação, espectroscopia de correlação fotónica, dispersão de luz e centrifugação de disco. Se se utiliza o componente a) e o componente b) em partículas múltiplas, as partículas múltiplas do componente a) e b) podem estar na mesma forma (*e.g.* grânulos) e/ou tamanho ou o sistema de partículas múltiplas de um dos componentes pode estar numa forma (*e.g.* partículas) e tamanho e o sistema de partículas múltiplas para o outro componente pode estar numa forma diferente (*e.g.* grânulos) e/ou tamanho.

O termo "comprimidos pequenos" dentro do âmbito deste pedido significa comprimidos com um tamanho global de 3 a 5 mm.

O termo "mini comprimidos" dentro do âmbito deste pedido significa comprimidos pequenos com um peso global de aproximadamente 2 a 30 mg, *e.g.* aproximadamente 4 a 9 mg, *e.g.* aproximadamente 7 mg, na sua forma não revestida. Os mini comprimidos são uma forma específica de partículas múltiplas tal como aqui definidas. Podem ser preparados como aqui descrito, incluindo a preparação a partir de outras partículas múltiplas mais pequenas, tais como grânulos ou contas. Os mini comprimidos podem ter qualquer forma conhecida pelo especialista na matéria para comprimidos, *e.g.* redondos *e.g.* com um diâmetro de 1,25 a 3 mm; cilíndricos *e.g.* com uma fase superior convexa e uma face inferior convexa e *e.g.* com um diâmetro cilíndrico e

altura independentemente um do outro de 1 a 3 mm; ou mini comprimidos biconvexos *e.g.* cuja altura e diâmetro são aproximadamente iguais e são de 1,25 a 3 mm. Preferencialmente, as partículas múltiplas têm um revestimento de libertação modificada. Especificamente, se se utiliza uma mistura de componente a) e componente b) em partículas múltiplas, as respectivas partículas múltiplas compreendem diferentes revestimentos de libertação modificada de modo a proporcionar diferentes perfis de libertação modificados especialmente para o componente a).

Bioequivalência:

O termo "bioequivalência" tal como aqui utilizado está relacionado com a biodisponibilidade como se segue. O termo "biodisponibilidade", tal como aqui utilizado, é definido como uma medida da velocidade e quantidade de ingrediente activo que chega à circulação sistémica inalterado após a administração da forma de dosagem. A biodisponibilidade da associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção é comparada com a das correspondentes associações de doses livres. As formulações de teste (associação de doses fixas) e de referência (associação de doses livres) são administradas oralmente a indivíduos e são colhidas amostras de plasma ao longo do tempo. As amostras de plasma são analisadas quanto à concentração de Valsartan e Aliscireno. São calculadas a concentração máxima no plasma (Cmax) e a área sob a curva da concentração no plasma em função do tempo (AUC).

Analisou-se separadamente a transformada logaritmicamente da AUC0-tfinal (AUC desde o tempo zero até ao tempo da última amostra de concentração mensurável), AUC0-∞ (AUC desde o tempo zero até ao infinito), Cmax de aliscireno e valsartan utilizando um modelo de efeitos mistos lineares, com efeitos fixos de sequência, tratamento e período, e efeitos aleatórios do indivíduo.

Uma estimativa pontual (razão das médias geométricas da Cmax ou AUC da formulação de teste e da formulação de referência) e os correspondentes intervalos de confiança de 90% são utilizados para avaliar a bioequivalência. Para os produtos de teste e de referência serem bioequivalentes, os intervalos de confiança de 90% para as estimativas pontuais de AUC e Cmax devem estar dentro de 0,8-1,25. A obtenção de bioequivalência entre os produtos de teste e de referência constitui um desafio, particularmente para associações de ingredientes activos, e o resultado não pode ser previsto *a priori*.

Sempre que é feita referência a uma AUC se semelhante ao ingrediente activo na associação livre, significa-se que a AUC na associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção tem preferencialmente um intervalo de confiança de 90% que deve estar dentro de 0,8-1,25 para os ingredientes activos.

Numa forma de realização preferida, a associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção tem

um perfil de libertação para um ou ambos os ingredientes activos, em particular para o Aliscireno, tal que as estimativas pontuais da AUC e Cmax estão na gama de 0,8 a 1,3, mais preferencialmente de 0,8 a 1,25, ainda mais preferencialmente de 0,85 a 1,2.

Noutra forma de realização, a associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção tem um perfil de libertação para um ou ambos os ingredientes activos, em particular para o Aliscireno, tal que o intervalo de confiança de 90% para a(s) AUC e Cmax são de 0,7 a 1,43, mais preferencialmente de 0,7 a 1,30, ainda mais preferencialmente de 0,75 a 1,25, mais preferencialmente ainda de 0,8 a 1,25.

Noutra forma de realização, a associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção tem um perfil de libertação para um ou ambos os ingredientes activos, em particular para o Aliscireno, tal que o intervalo de confiança de 90% para a(s) AUC e Cmax são de 0,7 a 1,43, mais preferencialmente de 0,7 a 1,30, ainda mais preferencialmente de 0,75 a 1,25, mais preferencialmente ainda de 0,8 a 1,25.

É preferido que pelo menos a(s) AUC, mais preferencialmente a(s) AUC e a(s) Cmax estejam dentro das gamas acima referidas.

Devido a isto a associação de doses fixas

farmacêuticas orais da presente invenção vai aproximar-se ou preferencialmente atingir a bioequivalência.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o componente (a) está presente numa quantidade que varia de 10 a 45, tal como 25 a 35%, em peso com base no peso total da associação de doses fixas farmacêuticas orais.

Noutra forma de realização preferida da presente invenção o componente (a) está presente numa quantidade de 12 a 45, tal como 12 a 40, numa forma de realização 12 a 35, tal como 12 a 25% em peso com base no peso total da associação de doses fixas farmacêuticas orais.

É preferido que o componente (a) esteja presente numa quantidade que varia de 37,5 mg a 300 mg da base livre por unidade da associação de doses fixas farmacêuticas orais.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o componente (a) está presente numa quantidade que varia de 75 a 300 mg, tal como 75 a 150 mg, da base livre por unidade da associação de doses fixas farmacêuticas orais, em particular 75, 150 ou 300 mg, tal como 150 ou 300 mg.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o componente (b) está presente numa quantidade

que varia de 8 a 45%, tal como 10 a 35%, em particular 12 a 32%, em peso com base no peso total da associação de doses fixas farmacêuticas orais.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o componente (b) está presente numa quantidade de 20 a 40, tal como 20 a 30%, em peso com base no peso total da associação de doses fixas farmacêuticas orais.

É preferido que o componente (b) esteja presente numa quantidade que varia de 10 a 640 mg, tal como 20 a 320 mg, mais preferencialmente 40 mg a 320 mg, tal como 180 a 320 mg, por forma de dosagem unitária, em particular 80, 160 ou 320 mg, tal como 160 ou 320 mg.

A proporção em peso de componente (a) para componente (b) preferencialmente varia de 1:0,001 a 1:5, mais preferencialmente de 1:0,5 a 1:4 ou 1:0,03 a 1:0,07. Mais preferencialmente ainda, a proporção em peso é de 1:1,0 a 1,1; 1:2,1 a 2,2; ou 1:0,005 a 0,006 com base nos ácidos livres de (a) e (b). Mais preferencialmente ainda, os componentes (a) e (b) são utilizados em quantidades de 75/80 mg, 75/160 mg, 150/80 mg, 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg ou 150/320 mg, ainda mais preferencialmente 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg ou 150/320 mg de (a)/(b), com base na base livre de (a) e no ácido livre de (b). Numa forma de realização é preferido utilizar uma carga de fármaco elevada utilizando 300 mg de (a) e/ou 320 mg de (b), ainda mais preferencialmente 300/320 mg de (a) e (b).

Quando se utiliza um sal tal como o hemifumarato como o componente (a), as proporções vão ser adaptadas em conformidade. Para as seguintes proporções, os números referem-se ao componente (a), referindo-se portanto à base livre ou ao sal, em particular o hemifumarato.

Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" referem-se à quantidade do ingrediente ou agente activo que para ou reduz a progressão da patologia a ser tratada ou que de outro modo cura completamente ou parcialmente ou actua paliativamente sobre a patologia. Os termos "fármacos", "substâncias activas", ingredientes activos", "agentes activos" etc. tal como aqui utilizados referem-se aos componentes a) e b) salvo indicação em contrário. Cada um dos componentes a) ou b) pode ser referido como um "fármaco", "substância activa", "ingrediente activo", "agente activo" etc.

No que foi descrito acima e a seguir o termo "Aliscireno", se não estiver definido especificamente, é para ser entendido quer como a base livre quer como um seu sal, especialmente um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um hemifumarato, hidrogeno sulfato, orotato ou nitrato, ainda mais preferencialmente um seu hemifumarato.

O Aliscireno, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode, *e.g.*, ser preparado de um modo conhecido *per se*, especialmente como descrito no EP 678503 A, *e.g.* no Exemplo 83.

No que se segue o termo "Valsartan", se não estiver definido especificamente, é para ser entendido como o ácido livre e um seu sal, especialmente um seu sal farmaceuticamente aceitável, tal como descrito a seguir.

O Valsartan, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode, *e.g.*, ser preparado de um modo conhecido *per se*. As formas de sal preferidas incluem sais de adição de ácidos. Os compostos que têm pelo menos um grupo ácido (*e.g.*, COOH ou 5-tetrazolilo) também podem formar sais com bases. Os sais adequados com base são, *e.g.*, sais de metais, tais como sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, *e.g.*, sais de sódio, potássio, cálcio ou magnésio, ou sais como amoníaco ou uma amina orgânica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou tri-alquilamina inferior, *e.g.*, etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropil-amina, ou uma mono-, di- ou tri-hidroxi alquilamina inferior, *e.g.*, mono-, di- ou tri-etanol amina. Podem ainda ser formados os correspondentes sais internos. Também estão incluídos os sais que são desadequados para utilizações farmacêuticas mas que podem ser utilizados, *e.g.*, para o isolamento ou purificação de compostos I livres ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais ainda mais preferidos são, *e.g.*, seleccionados do sal monossódico em forma amorfa; sal dissódico do Valsartan em forma amorfa ou cristalina, especialmente na forma do seu

hidrato. Sal monopotássico do Valsartan em forma amorfa; sal dipotássico do Valsartan em forma amorfa ou cristalina, especialmente na sua forma de hidrato. Sal de cálcio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato, sobretudo a sua forma de tetra-hidrato; sal de magnésio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato, sobretudo o seu hexa-hidrato; sal misto de cálcio/magnésio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato; sal de bis-dietilamónio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato; sal de bis-dipropilamónio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato; sal de bis-dibutilamónio do Valsartan em forma cristalina, especialmente em forma de hidrato, sobretudo o seu hemi-hidrato; sal de mono-L-arginina do Valsartan em forma amorfa; sal de bis-L-arginina do Valsartan em forma amorfa; sal de mono-L-lisina do Valsartan em forma amorfa; sal de bis-L-lisina do Valsartan em forma amorfa.

Mais preferencialmente, o Valsartan é utilizado como o ácido livre.

A associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a presente invenção precisa de ser seleccionada apropriadamente para apresentar perfil de dissolução desejado. Tipicamente, a associação de doses fixas farmacêuticas orais é uma forma de dosagem sólida.

A associação de doses fixas farmacêuticas orais

da presente invenção preferencialmente apresenta perfis de libertação de ambos os componentes a) e b), mais preferencialmente do componente a) que são considerados perfis de libertação modificados. A associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção preferencialmente apresenta um perfil de libertação do componente b) que é considerado um perfil de libertação imediata. Numa forma de realização preferida da presente invenção, os perfis de libertação dos dois componentes da associação de doses fixas farmacêuticas orais são assíncronos. Numa forma de realização, ambos os componentes são libertados continuamente com um perfil de libertação assíncrono, com o que um dos componentes, preferencialmente o componente a), é modificado para ser libertado a uma velocidade contínua mais lenta. Noutra forma de realização, um dos componentes, preferencialmente o componente a), é libertado com um atraso de tempo de modo a resultar num tempo de latência do componente a) em comparação com o componente b).

Preferencialmente, a associação de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção é concebida de tal modo que os componentes a) e b) estão fisicamente separados. As tecnologias típicas e princípios de formulação para associação de doses fixas farmacêuticas orais capazes de corresponder ao perfil de dissolução requerido de acordo com a presente invenção incluem sistema de partículas múltiplas.

Assim, a presente invenção está em particular

relacionada com uma associação de doses fixas farmacêuticas orais na forma de sistemas de partículas múltiplas, por utilização de partículas múltiplas tal como aqui definido. Esses sistemas de partículas múltiplas tipicamente compreendem uma mistura de partículas múltiplas, compreendendo partículas de diferentes populações de componente a) e componente b) respectivamente, que proporcionam diferentes perfis de libertação para cada fármaco contendo partículas, *e.g.* que compreendem um revestimento de libertação modificada para as partículas contendo o componente a).

As unidades com partículas múltiplas que sustêm a libertação do componente a podem consistir em sistemas de matriz não revestidos, núcleos revestidos ou sistemas de matriz revestidos. A matriz, o revestimento ou o sistema de matriz revestido podem proporcionar uma libertação contínua ou descontínua do fármaco.

Quando a associação da invenção está na forma de um comprimido ou cápsula, é preferencialmente um comprimido ou cápsula que é capaz de se desintegrar ou dissolver para libertar partículas múltiplas, compreendendo partículas de diferentes populações de componente a) e componente b), *e.g.* partículas múltiplas revestidas de libertação modificada. O comprimido ou cápsula pode desintegrar-se ou dissolver-se na boca, estômago ou intestino delgado. O comprimido ou cápsula pode libertar as partículas múltiplas com propriedades de libertação modificadas. Preferencialmente a composição da invenção está numa forma de par-

tículas múltiplas com revestimento de libertação modificada para o componente a).

Quando a associação da invenção está na forma de mini comprimidos, está preferencialmente inserida em cápsulas ou saquetas tubulares ("stickpacks") de alumínio, que podem proporcionar uma variabilidade elevada de doses administradas com a mesma formulação. Os mini comprimidos preferencialmente também são inseridos em cápsulas ou em saquetas tubulares ou saquetas.

Mais preferencialmente ainda, a associação da presente invenção está na forma de um comprimido compreendendo partículas de diferentes populações de componente a) e componente b) respectivamente.

A composição com libertação modificada de acordo com a invenção pode ser convenientemente revestida com um componente que proporciona uma libertação retardada, contínua, gradual ou prolongada do componente a) e/ou componente b) no organismo, preferencialmente no intestino, *e.g.* um revestimento de libertação modificada, *e.g.* um revestimento de difusão.

Exemplos de componentes desses revestimentos de libertação modificada são *e.g.* derivados de celulose, *e.g.* etilcelulose, *e.g.* Aquacoat® ECD, disponível de FMC; Surelease disponível de Colorcon, etilcelulose de qualidades N, disponível da Dow, copolímeros acrílicos,

preferencialmente copolímeros acrílicos e metacrílicos contendo grupos amónio quaternários, *e.g.* grupos metil-metacrilato de tri(C_{1-4}alquil)-amónio, *e.g.* grupos metil-metacrilato de trimetilamónio, *e.g.* ácido-éster acrílico/metacrílico com diferente proporção de grupos amónio quaternário 20:1 de RL/40:1 de RS, *e.g.* polímeros como os disponíveis comercialmente de Rohm Pharma com as marcas comerciais Eudragit RL®, Eudragit RS® ou Eudragit NE® ou copolímeros; e/ou as suas misturas. É particularmente preferida uma proporção de 75:25, preferencialmente 90:10, preferencialmente 95:5 em peso de Eudragit RS®:Eudragit RL®.

Os componentes do revestimento de libertação modificada podem estar numa dispersão aquosa, *e.g.* como uma dispersão aquosa a 30%, ou solução orgânica, *e.g.* solução orgânica a 12,5%. Por exemplo os componentes do revestimento de libertação modificada são uma mistura de Eudragit RL® e Eudragit RS® numa dispersão aquosa a 30% ou solução orgânica a 12,5%.

A quantidade de componentes do revestimento de libertação modificada pode ser de cerca de 30 a cerca de 100% em peso, mais preferencialmente de cerca de 50 a cerca de 100% em peso, com base no peso total do revestimento.

O polímero filmogénio, *e.g.* revestimento de difusão, preferencialmente compreende 5 a 95% em peso, mais preferencialmente 40-90% em peso, ainda mais preferen-

cialmente 50-85% em peso, do peso total da composição de revestimento com película.

O especialista na matéria ajustaria a natureza e quantidade do polímero de revestimento de libertação modificada para ajustar consoante necessário o perfil de dissolução do componentes a) e/ou b), contidos na composição da invenção.

O revestimento de libertação modificada pode ainda incluir um ou mais componentes ou excipientes adicionais, *e.g.* agentes porogénios, um plastificante, um agente anti-adesivo, um agente molhante, *e.g.* tal como aqui descrito adiante.

Os agentes porogénios adequados podem ser agentes porogénios independentes do pH, tais como HPMC, HPC ou agentes porogénios que são dependentes do pH. Os agentes porogénios dependentes do pH adequados podem ser agentes porogénios entéricos, *e.g.* polímeros de revestimento entéricos. Estes polímeros entéricos também podem ser utilizados como agente filmogénio e estão incluídos na secção referida acima sobre agentes filmogénios.

Tal como aqui definido, um agente porogénio entérico é um agente porogénio que proporciona libertação do fármaco num ambiente com pH > 5, *e.g.* em fluido intestinal, e suprime a libertação do fármaco em ambiente ácido, *e.g.* no estômago. Exemplos de agentes porogénios

entéricos de acordo com a presente invenção são ftalato de HPMC (HPMC-P), *e.g.* HP50, HP55, *e.g.* da ShinEtsu; acetato succinato de HPMC (HPMC-AS), *e.g.* Aqoat LF ou Aqoat MF, *e.g.* da ShinEtsu; copolímero do ácido metilacrílico-ácido etilacrílico, *e.g.* copolímero do ácido metacrílico, *e.g.* Eudragit L, S, L100-55 e/ou L30D de Röhm Pharma, Acryl-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP da BASF; acetato ftalato de celulose, *e.g.* Aquacoat CPD de FMC Biopolymer, ou Polymer da Eastman Kodak; e poli(acetato ftalato de vinilo), *e.g.* Sureteric, Colorcon, ou qualquer mistura destes. Preferencialmente HPMC-P e HPMC-AS podem ser associados com etilcelulose ou copolímeros acrílicos e metacrílicos contendo grupos amónio quaternários, *e.g.* grupos metacrilato de tri(C_{1-4}alquil)amónio, *e.g.* Eudragit RS em soluções de revestimento orgânicas, HPMC-AS dispersa em água também pode ser associada a dispersão aquosa de etilcelulose, *e.g.* Aquacoat ECD, FMC.

Os ftalatos de hidroxipropil metilcelulose tipicamente têm um peso molecular de 20000 a 100000 Daltons *e.g.* 80000 a 130000 Daltons, *e.g.* um teor de hidroxipropilo de 5 a 10%, um teor de metoxi de 18 a 24% e um teor de naftilo de 21 a 35%. Exemplos de ftalatos de hidroxipropil metilcelulose são os produtos comercializados que têm um teor de hidroxipropilo de 6-10%, um teor de metoxi de 20-24%, um teor de ftalilo de 21-27%, um peso molecular de cerca de 84000 Daltons conhecidos com a marca comercial HP50 e disponíveis de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tóquio, Japão, e tendo um teor de hidroxipropilo, um teor de metoxi

e um teor de ftalilo de 5-9%, 18-22% e 27-35% respectivamente, e um peso molecular de 78000 Daltons, conhecidos com a marca comercial HP55 e disponíveis do mesmo fornecedor.

Exemplos de acetato succinato de hidroxipropil-metilcelulose adequado que pode ser utilizado são conhecidos com a marca comercial Aqoat LF ou Aqoat MF e disponíveis comercialmente, *e.g.* de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tóquio, Japão.

A composição da invenção pode ainda incluir um agente porogénio independente do pH, *e.g.* que produz poros solúveis em água, *e.g.* polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, um derivado de celulose, *e.g.* hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC) ou outros derivados de celulose, *e.g.* que são solúveis em meio ácido, *e.g.* como o sal de amónio, ésteres acrilato ou metacrilato, *e.g.* Eudragit E ou Eudragit EPO; ácido poliacrílico; que incham em água, *e.g.* Eudragit RS, RL, NE 30D, que são solúveis em meio alcalino, *i.e.* polímero de revestimento entérico, *e.g.* Eudragit L, S, L100-55 ou qualquer mistura sua. A HPMC também pode actuar como um agente espessante devido à viscosidade da sua solução aquosa. De acordo com a invenção os agentes porogénios podem ser agentes hidrófilos, *e.g.* plastificantes solúveis em água, *e.g.* PEG, triacetina, citrato de trietilo, ou dióxido de silício hidrófilo, *e.g.* Aerosil 200 ou Syloid 244 FP.

O revestimento de libertação modificada da composição da invenção pode compreender 0 a 70% em peso, mais preferencialmente 5 a 50% em peso, ainda mais preferencialmente 5 a 25% em peso de agente porogénio, com base no peso total do revestimento de libertação modificada. Os plastificantes adequados de acordo com a invenção incluem *e.g.*, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, polietilenoglicol 400, 3000, 4000 ou 6000, citrato de acetiltrietilo, citrato de acetiltributilo e ftalato de dietilo, ou as suas misturas. Um plastificante geralmente incha o polímero de revestimento de tal modo que a temperatura de transição vítrea do polímero é reduzida, a sua flexibilidade e resistência aumentadas e a sua permeabilidade alterada. Quando o plastificante é hidrófilo, tal como o polietileno glicol, a permeabilidade à água do revestimento é geralmente aumentada. Quando o plastificante é hidrófobo, tal como o ftalato de dietilo ou o sebacato de dibutilo, a permeabilidade à água do revestimento é geralmente reduzida.

O plastificante está preferencialmente presente numa quantidade de 0 a 50% em peso, preferencialmente 2 a 35%, mais preferencialmente 5-25% com base no peso total do revestimento.

Exemplos de agentes anti-adesivos são dióxido de silício, *e.g.* dióxido de silício coloidal, um ácido silício

amorfo sintético tal como Syloid 244 FP, talco, Aerosil 200 ou monoestearato de glicerina. Preferencialmente o agente anti-adesivo é Aerosil 200 e Syloid 244 FP. Quando o agente anti-adesivo é hidrófilo, tal como Aerosil 200 ou Syloid 244 FP, a permeabilidade à água/dilatação (e portanto também a libertação do fármaco) do revestimento é geralmente aumentada. Quando o agente anti-adesivo é hidrófobo, tal como talco ou monoestearato de glicerol, a permeabilidade à água do revestimento é geralmente reduzida. Os agentes anti-adesivos são opcionalmente incluídos na formulação de revestimento para evitar a aderência dos núcleos do fármaco e garantem uma sua separação elevada.

Preferencialmente o agente anti-aderente está presente numa quantidade de 0 a 50% em peso, mais preferencialmente 5 a 25% em peso, com base no peso total do revestimento.

Os agentes molhantes adequados incluem *e.g.* laurilsulfato de sódio, cetomacrogol, uma cera, monoestearato de glicerol, um éster de sorbitano e um poloxâmero. Os agentes molhantes são opcionalmente incluídos na formulação de revestimento devido às suas propriedades para reduzir as tensões interfaciais e melhorar o contacto de soluções ou suspensões de aspersão com superfícies tratadas.

Preferencialmente o agente molhante está presente numa quantidade de 0 a 20% em peso, mais preferencialmente 1 a 5% em peso, com base no peso seco do revestimento.

A composição da invenção pode adicionalmente ter um revestimento entérico. Por revestimento entérico significa-se um revestimento farmaceuticamente aceitável que impede a libertação do agente activo no estômago e permite a libertação na parte superior do tracto intestinal. O revestimento entérico pode ser adicionado como um revestimento sobre o revestimento de libertação modificada. O revestimento entérico preferido para a composição da invenção compreende um agente filmogénio seleccionado de *e.g.* acetato ftalato de celulose; acetato trimelitato de celulose; copolímeros do ácido metacrílico, *e.g.* copolímeros derivados do ácido metacrílico e seus ésteres, contendo pelo menos 40% de ácido metacrílico; ftalato de hidroxipropil metilcelulose; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose ou poli(acetato ftalato de vinilo).

Os acetatos ftalatos de celulose típicos têm um teor de acetilo de 17-26% e um teor de ftalato de 30-40% com uma viscosidade de cerca de 45-90 cP. Um exemplo de um acetato ftalato de celulose apropriado é o produto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., EUA ou Aquacoat CPD de FMC Biopolymer).

Os acetatos trimelitatos de celulose típicos têm um teor de acetilo de 17-26%, um teor de trimelitilo de 25-35% com uma viscosidade de cerca de 15-20 cS. Um exemplo de um acetato trimelitato de celulose apropriado é o produto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, EUA).

Os copolímeros do ácido metacrílico incluem preferencialmente copolímeros derivados do ácido metacrílico e os seus ésteres, contendo pelo menos 40% de ácido metilacrílico, mais preferencialmente os de peso molecular acima de 100000 Daltons com base em, *e.g.* metilacrilato e metilacrilato de metilo ou etilo numa proporção de cerca de 1:1. Os produtos típicos incluem Eudragit L, *e.g.* L 100-55, L30 D comercializados por Rohm GmbH, Darmstadt, Alemanha ou Acryl-Eze da Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP da BASF.

Os ftalatos de HPMC e o acetato succinato de HPMC são tal como aqui definidos acima. Exemplos de ftalatos de HPMC adequados são HP50 ou HP55. Como exemplos adequados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose pode utilizar-se os conhecidos com a marca comercial Aqoat LF ou Aqoat MF (ambos da Shin-Etsu).

O revestimento entérico pode ainda compreender mais componentes tais como um plastificante, *e.g.* triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dietilo, polietilenoglicol 3000, 4000 ou 6000, citrato de acetiltrietilo, citrato de acetiltributilo, ou ftalato de dietilo, e/ou agentes anti-aderentes, *e.g.* dióxido de silício coloidal, um ácido silícico amorfo sintético tal como Syloid 244 FP, talco ou monoestearato de glicerina. O revestimento pode ainda compreender, especialmente em dispersões aquosas, um ou mais agentes espessantes para evitar a sedimentação de excipientes suspensos, *e.g.* HPMC 3 cps ou HPMC 6 cps.

Preferencialmente o revestimento entérico pode compreender ainda um agente filmogénio, *e.g.* acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, copolímero do ácido metacrílico, ftalato de hidroxi-propilmetilcelulose ou acetato succinato de hidroxi-propilmetilcelulose, poli(acetato ftalato de vinilo). A quantidade do agente filmogénio pode ser de 50 a 95% em peso, com base no peso total do revestimento entérico, mais preferencialmente 60 a 80% em peso. O plastificante e/ou o agente anti-aderente, se presente no revestimento entérico, pode ser *e.g.* como descrito acima para o revestimento de libertação modificada, *e.g.* na quantidade indicada acima para o revestimento de libertação modificada.

De acordo com a invenção, a substância farmacológica está preferencialmente presente na composição da invenção numa quantidade de 1 a 99% em peso, com base no peso total do núcleo (*i.e.* excluindo o revestimento). Em particular quando a composição da invenção está na forma de comprimidos pequenos, mini comprimidos, pastilhas, contas ou grânulos, a substância farmacológica está preferencialmente presente numa quantidade de 1 a 95% em peso, mais preferencialmente 20 a 90%, ainda mais preferencialmente 30 a 80% em peso, com base no peso total do núcleo (*i.e.* excluindo o revestimento). Quando a composição da invenção está na forma de partículas, ou micropartículas, a substância farmacológica está preferencialmente presente numa quantidade de 1 a 95% em peso,

mais preferencialmente de 50-95%, ainda mais preferencialmente de 70-90% em peso, com base no peso total do núcleo (*i.e.* excluindo o revestimento).

A composição da invenção pode conter um ou mais excipientes ou diluentes, *e.g.* tal como aqui descrito adiante.

Um grupo preferido de partículas múltiplas do componente a) e/ou componente b) de acordo com a invenção são as que têm um tamanho médio efectivo das partículas inferior a cerca de 1000 µm, preferencialmente entre cerca de 10 e 800 µm, mais preferencialmente entre 30 e 500 µm. As micropartículas de fármaco são preferencialmente associadas a um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis para formar uma matriz de excipientes do fármaco, *e.g.* com etilcelulose ou um copolímero do ácido metacrílico e um estabilizador, *e.g.* sílica coloidal, para formar o núcleo de fármaco da micropartícula, por exemplo por técnicas de secagem por atomização, secagem em leito fluidizado ou precipitação. As partículas cristalinas, *e.g.* numa gama de tamanhos entre 1 e 200 micrometros (µm), também podem ser preparadas por meio de homogeneização a alta pressão de uma suspensão de cristais de fármaco cristalino não triturados em qualquer fluido em que a substância farmacológica seja fracamente solúvel, tal como solventes orgânicos, *e.g.* ciclo-hexano.

Estas suspensões de fármaco em micropartículas

podem ser revestidas directamente com a ajuda de um polímero, ou inseridas numa matriz polimérica, *e.g.* por adição do polímero e dissolvendo-o na suspensão homogeneizada que é subsequentemente seca por atomização ou estratificada por atomização. Preferencialmente os polímeros utilizados são etilcelulose ou copolímeros acrílicos e metacrílicos contendo grupos amónio quaternários.

As técnicas de precipitação também podem incluir as técnicas de coacervação, *e.g.* para separar uma fase líquida de um material de revestimento a partir de uma solução polimérica e envolver essa fase como uma camada uniforme em torno de partículas do núcleo suspensas. As micropartículas resultantes podem ser recolhidas por filtração ou centrifugação, lavadas com um solvente apropriado e subsequentemente secas por técnicas correntes tais como secagem por atomização ou secagem em leito fluidizado.

Estas partículas de fármacos podem então ser adicionalmente revestidas com ingredientes de revestimento de libertação modificada tal como aqui descrito, e opcionalmente um estabilizador, *e.g.* sílica coloidal. O revestimento de libertação modificada pode ser preparado por exemplo por técnicas de revestimento em leito fluidizado e/ou granulação ou precipitação. A tecnologia de revestimento apropriada pode ser seleccionada por um especialista na matéria.

As partículas de fármaco revestidas resultantes podem opcionalmente ser combinadas com um diluente, *e.g.* tal como aqui descrito adiante, por exemplo lactose, manitol ou sacarose, um lubrificante, *e.g.* tal como aqui descrito adiante, por exemplo estearato de magnésio e inseridas numa cápsula ou numa saqueta ou submetidas a compressão em comprimidos.

Noutra forma de realização o componente a) e/ou o componente b) podem opcionalmente ser combinados com um aglutinante ou opcionalmente com diluente e um aglutinante, *e.g.* tal como aqui descrito adiante, e formados em grânulos, *e.g.* utilizando uma técnica tal como granulação com alta ou baixa tensão de corte ou granulação em leito fluidizado para formar o núcleo de fármaco do grânulo. Os grânulos obtidos podem depois ser revestidos com ingredientes de revestimento de libertação modificada, *e.g.* tal como aqui descrito, e *e.g.* inseridos numa cápsula ou numa saqueta. O núcleo de fármaco do grânulo tipicamente tem uma largura média de diâmetro de 0,05 a 2 mm ou preferencialmente de 0,1 a 2 mm, ou mais preferencialmente de 0,15 a 1,5 mm. A quantidade de substância farmacológica presente no núcleo pode ser de 1 a 95% ou preferencialmente de 20 a 90%, ou mais preferencialmente de 50 a 90% em peso, com base no peso total do núcleo de fármaco do grânulo (*i.e.* excluindo o revestimento).

As partículas de fármaco em que o fármaco está na forma de cristais, partículas amorfas ou uma sua mistura também podem ser utilizadas para revestimento subsequente.

Noutra forma de realização o componente a) e/ou o componente b) podem opcionalmente ser combinados com um ou mais auxiliares de extrusão farmaceuticamente aceitáveis, *e.g.* celulose microcristalina, um amido pré-gelificado de amilose, etc., um ou mais aglutinantes, *e.g.* tal como aqui descrito, ou diluentes, *e.g.* tal como aqui descrito, e formados em pastilhas, *e.g.* utilizando uma técnica tal como extrusão-esferonização, formação directa de pastilhas/granulação com tensão de corte alta ou baixa, granulação em leito fluidizado ou secagem por atomização/coagulação com fusão para formar o núcleo de fármaco da pastilha. As pastilhas obtidas podem ser revestidas com ingredientes de revestimento de libertação modificada, *e.g.* tal como aqui descrito e inseridas numa cápsula ou numa saqueta. O núcleo de fármaco da pastilha tipicamente tem uma largura de diâmetro de 0,2 a 2 mm, preferencialmente de 0,5 a 1,4 mm. A quantidade de substância farmacológica presente no núcleo pode ser de 1 a 95% ou preferencialmente de 20 a 90%, ou mais preferencialmente de 50 a 90% em peso, com base no peso total do núcleo de fármaco do grânulo (*i.e.* excluindo o revestimento).

Noutra forma de realização, o fármaco opcionalmente em associação com um aglutinante farmaceuticamente aceitável, pode ser aplicado em camadas na superfície de uma semente farmaceuticamente aceitável, tipicamente uma partícula (*e.g.* uma esfera) de sacarose, lactose, manitol,

amido, celulose microcristalina ou qualquer associação destas, para formar o núcleo de fármaco da conta. Essa estratificação pode ser estratificação de uma solução ou estratificação de um pó. Essa semente farmaceuticamente aceitável é preferencialmente um non-pareil ou esfera de açúcar/ amido de 18-20 de malha, 25-30 de malha ou 35-40 de malha, ainda mais preferencialmente um non-pareil ou esfera de açúcar e amido de 25-30 de malha ou Cellets, *i.e.* contas de celulose microcristalina *e.g.* de Pharmatrans Sanaq AG, na gama de tamanhos de 100-1000 µm, mais preferencialmente 100-200 e 200-355 µm. As contas obtidas podem ser revestidas com ingredientes de revestimento de libertação modificada, *e.g.* tal como aqui descrito, e inseridas numa cápsula ou numa saqueta ou adicionalmente processadas por estratificação de outro fármaco. O núcleo de fármaco da conta tipicamente tem uma largura de diâmetro de 0,2 a 2 mm, preferencialmente de 0,5 a 1,4 mm. A quantidade de substância farmacológica presente no núcleo pode ser de 1 a 95% ou preferencialmente de 20 a 90%, ou mais preferencialmente de 50 a 90% em peso, com base no peso total do núcleo de fármaco do grânulo (*i.e.* excluindo o revestimento).

Numa forma de realização adicional, partículas de fármaco revestidas ou grânulos revestidos ou núcleos de fármaco das pastilhas revestidos podem opcionalmente ser combinados com ingredientes farmaceuticamente aceitáveis, *e.g.* um diluente, aglutinante, lubrificante, *e.g.* tal como aqui descrito, bem conhecidos por um especialista na

matéria para formar comprimidos e/ou comprimidos pequenos que se desintegram no estômago e libertam as partículas de fármaco revestidas, ou pastilhas revestidas ou grânulos revestidos.

O componente a) e/ou o componente b) podem ser granulados antes da preparação de mini comprimidos ou comprimidos pequenos.

Os comprimidos compreendem o fármaco, *i.e.* o componente a) e/ou o componente b), um aglutinante e um enchimento. Este granulado pode ser submetido a compressão em comprimidos/mini comprimidos opcionalmente com enchimento, aglutinante, desintegrante e lubrificante adicionais.

Exemplos de enchimento, aglutinante, desintegrante e lubrificante são como descritos adiante. Os enchimentos adequados incluem, sem limitação, celulose microcristalina (*e.g.*, Avicel PH 101, PH 102, PH 105), manitol, sacarose ou outros açúcares ou derivados de açúcares, hidrogenofosfato de cálcio, hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição (L-HPC), hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e as suas combinações, preferencialmente, celulose microcristalina, *e.g.* Avicel PH 102, ou produtos semelhantes disponíveis com as marcas comerciais AVICEL, FILTRAK, HEWETEN ou PHARMACEL.

Os aglutinantes adequados incluem, sem limitação, polivinilpirrolidona (PVP), tais como *e.g.*, PVP K 30 ou PVP90, polietilenoglicóis (PEG), *e.g.*, PEG 4000, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, ambas preferencialmente de baixa viscosidade, *e.g.* graus de viscosidade 3 ou 6 cps, amido pré-gelatinizado e as suas combinações.

Os lubrificantes adequados incluem, sem limitação, estearato de magnésio, silicato de alumínio ou cálcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco e as suas combinações, preferencialmente estearato de magnésio.

Os desintegrantes adequados incluem, sem limitação, carboximetilcelulose de cálcio (CMC-Ca), carboximetilcelulose de sódio (CMC-Na), PVP reticulada (*e.g.* CROSPOVIDONE, POLYPLASDONE ou KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sódio e goma de guar, mais preferencialmente PVP reticulada (CROSPOVIDONE), CMC reticulada (Ac-Di-Sol), carboximetilamido-Na (PIRIMOJEL e EXPLOTAB). Um desintegrante muito preferido é PVP reticulada (PVPPXL).

Os agentes deslizantes adequados incluem, sem limitação, dióxido de silício coloidal (*e.g.*, Aerosil 200), trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido, talco e as suas combinações.

A composição da invenção preferencialmente compreende o enchimento numa quantidade de 0 a 50% em peso, com base no peso total da composição do comprimido não

revestido, mais preferencialmente 3 to 30% em peso, ainda mais preferencialmente 5 a 15% em peso.

Preferencialmente a composição da invenção compreende o aglutinante numa quantidade de 0 a 30% em peso, com base no peso total da composição não revestida, mais preferencialmente 1 a 20% em peso, ainda mais preferencialmente 3 a 15% em peso.

A composição da invenção preferencialmente compreende o desintegrante numa quantidade até 20% em peso, com base no peso total da composição não revestida, mais preferencialmente 5 a 15%.

A composição da invenção preferencialmente compreende o deslizante numa quantidade até 5% em peso, com base no peso total da composição não revestida, mais preferencialmente 0,1 a 2%, ainda mais preferencialmente 0,2 a 0,5%.

A composição da invenção preferencialmente compreende o lubrificante numa quantidade até 5% em peso, com base no peso total da composição revestida, mais preferencialmente 0,5 a 2%.

Os procedimentos que podem ser utilizados para preparar e/ou para revestir as composições da invenção podem ser convencionais ou conhecidos na arte ou baseados nesses procedimentos *e.g.* os descritos em L. Lachman *et al.*

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., 1986, H. Sucker *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, *Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) e *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed. (Mack Publ., Co., 1970) ou edições posteriores. Os mini comprimidos podem *e.g.* ser produzidos numa máquina para comprimidos rotativa corrente.

As formulações resultantes de acordo com a presente invenção apresentam as seguintes vantagens:

- Obtém-se formulações que se aproximam ou atingem a bioequivalência em contraste com comprimidos monolíticos;

- É possível a formulação de associações de doses fixas farmacêuticas orais com suficiente dureza, resistência à friabilidade, tempo de desintegração, etc.;

- A tendência para a adesão e fraca fluidez de uma substância farmacológica é reduzida a um mínimo;

- Obtém-se um processo de fabrico robusto;

- Consegue-se um aumento de escala de formulação e processo que resultam num desempenho reprodutível; e

- Consegue-se uma estabilidade suficiente para obter um prazo de validade razoável.

A invenção relaciona-se analogamente a um processo para a preparação da associação de doses fixas farmacêuticas orais tal como aqui descrito acima. Essa associação de doses fixas farmacêuticas orais pode ser produzida por processamento dos componentes tal como aqui definido acima nas quantidades apropriadas, para formar associações de doses fixas farmacêuticas orais unitárias.

As associações de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção são úteis para baixar a tensão arterial, seja sistólica ou diastólica, ou ambas. As patologias para as quais a presente invenção é útil incluem, sem limitação, hipertensão (seja maligna, essencial, reno-vascular, diabética, sistólica isolada, ou outro tipo secundário), insuficiência cardíaca congestiva, angina (seja estável ou instável), enfarte do miocárdio, arteriosclerose, nefropatia diabética, miopatia cardíaca diabética, insuficiência renal, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cognitiva (como a de Alzheimer) e acidente vascular, cefaleia e insuficiência cardíaca crónica.

A presente invenção analogamente refere-se a um método para tratamento da hipertensão (seja de tipo maligno, essencial, reno-vascular, diabética, sistólica isolada ou outro tipo secundário), insuficiência cardíaca congestiva, angina (seja estável ou instável), enfarte do miocárdio, arteriosclerose, nefropatia diabética, miopatia

cardíaca diabética, insuficiência renal, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cognitiva, *e.g.*, de Alzheimer, acidente vascular, cefaleia e insuficiência cardíaca crónica compreendendo a administração a um animal, incluindo um doente ser humano, necessitado desse tratamento de uma associação terapeuticamente eficaz de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a presente invenção.

A presente invenção refere-se analogamente à utilização de uma associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento de hipertensão (seja de tipo maligno, essencial, reno-vascular, diabética, sistólica isolada ou outro tipo secundário), insuficiência cardíaca congestiva, angina (seja estável ou instável), enfarte do miocárdio, arteriosclerose, nefropatia diabética, miopatia cardíaca diabética, insuficiência renal, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cognitiva, *e.g.*, de Alzheimer, acidente vascular, cefaleia e insuficiência cardíaca crónica.

A presente invenção analogamente refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de hipertensão (seja de tipo maligno, essencial, reno-vascular, diabética, sistólica isolada ou outro tipo secundário), insuficiência cardíaca congestiva, angina (seja estável ou instável), enfarte do miocárdio, arteriosclerose, nefropatia diabética, miopatia cardíaca diabética, insuficiência renal, doença

vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cognitiva, *e.g.*, de Alzheimer, acidente vascular, cefaleia e insuficiência cardíaca crónica, compreendendo uma associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a presente invenção.

Finalmente, a dose exacta do agente activo e da formulação específica a ser administrada dependem de vários factores, *e.g.*, a patologia a ser tratada, a duração desejada do tratamento e a velocidade de libertação do agente activo. Por exemplo, a quantidade do agente activo necessária e a sua velocidade de libertação podem ser determinadas com base em técnicas *in vivo* ou *in vitro* conhecidas, determinando porquanto tempo permanece uma concentração específica do agente activo no plasma sanguíneo num nível aceitável para um efeito terapêutico.

A descrição apresentada acima descreve de modo completo a invenção incluindo as suas formas de realização preferidas. As modificações melhoramentos das formas de realização especificamente aqui descritas estão dentro do âmbito das reivindicações anexas. Sem mais elaboração, crê-se que um especialista na matéria pode, utilizando a descrição anterior, utilizar a presente invenção na sua totalidade. Consequentemente, os Exemplos aqui apresentados devem ser entendidos como meramente ilustrativos e não como uma limitação do âmbito da presente invenção por qualquer forma.

Exemplos:

Exemplo 1: Produto farmacológico

Tabela 1. Composição da associação de doses fixas de Aliscireno e Valsartan como comprimido de 300/320 mg revestido com película

Ingrediente	**Quantidade mg**	**Função**	**Referência a padrões**
Pastilhas de Aliscireno			
Hemifumarato de Aliscireno	331,5*	Ingrediente activo farmacêutico	Novartis
Celulose microcristalina	19,6	Veículo	Ph.Eur./celulose microcristalina NF
Etilcelulose	42,4	Agente filmogénio	Ph.Eur./NF
Etanol anidro/álcool desidratado**	---	solvente	Ph.Eur./USP
Hidroxipropilcelulose	8,3	Agente porogénio	Ph.Eur./NF
Peso das pastilhas de Aliscireno: 402			
Pastilhas de Valsartan			
Valsartan	320,0	Ingrediente activo farmacêutico	Novartis
Celulose, microcristalina/ celulose microcristalina	32,0	Aglutinante	Ph.Eur./NF
Crospovidona	48,0	Desintegrante	Ph.Eur./NF
Água, purificada/água purificada**	--	Fluido de granulação	Ph.Eur./USP
Peso das pastilhas de Valsartan: 400			
Núcleo de comprimido			
Pastilhas de Aliscireno***	402		
Pastilhas de Valsartan***	400		
Celulose, microcristalina/ celulose microcristalina****	85	Diluente	Ph.Eur./NF

(continuação)

Ingrediente	**Quantidade mg**	**Função**	**Referência a padrões**
Crospovidona	100,0	Desintegrante	Ph.Eur./NF
Sílica, anidra coloidal/ di-óxido de silício coloidal NF	3,0	Deslizante	Ph.Eur.
Estearato de magnésio	10,0	Lubrificante	Ph.Eur./NF
Peso do núcleo de comprimido: 1000,0			
Revestimento			
Pré-mistura de revestimento básica - Branco*****	36,80	Polímero de revesti-mento com película	Monografia da Novartis
Pré-mistura de revestimento básica - Vermelho*****	0,09	Polímero de revesti-mento com película	Monografia da Novartis
Pré-mistura de revestimento básica - Preto*****	0,11	Polímero de revesti-mento com película	Monografia da Novartis
Água, purificada/Água purificada**	---	Solvente	Ph.Eur./USP
Peso total do comprimidos revestido com película: 1037,0			
* Corresponde a 300 mg de base ** Removido durante o processamento *** A quantidade real adicionada baseia-se num doseamento do valor do teor do ingrediente farmacêutico activo das pastilhas para assegurar que a quantidade correcta (indicação do rótulo) de fármaco está presente no comprimido. As quantidades apresentadas presumem que o doseamento do teor é de 100% **** A celulose, microcristalina compensa a quantidade variável de pastilhas para manter a quantidade total de pastilhas e celulose, microcristalina em 887,00 mg ***** A pré-mistura de revestimento é um material disponível comercialmente (Opadry, Colorcon Ltd., UK) contendo um ou mais óxidos de ferro e/ou dióxido de titânio como o ou os agentes corantes. Os componentes individuais cumprem normas de farmacopeias e/ou internacionais consoante aplicável.			

O processo de fabrico pode ser dividido em duas partes. A primeira parte é a produção de 2 intermediários farmacêuticos, pastilhas revestidas com Aliscireno e criação de pastilhas a partir de Valsartan. O segundo passo

é a mistura dos 2 intermediários com outros excipientes para comprimidos, compressão dos núcleos de comprimidos e subsequente revestimento destes núcleos com uma película.

Tabela 2. Fórmula de fabrico para um sublote de aproximadamente 1300 g de pastilhas de Aliscireno com uma só camada

Ingrediente	**Quantidade por lote (g)**
Núcleo	
Celulose, microcristalina	300,0
Revestimento**	
Hemifumarato de Aliscireno	997,5*
Etilcelulose	52,5
Etanol anidro	4200,0***

* Factor de sal de 1,105. Peso teórico da substância farmacológica com base na substância seca (100%) e valor do doseamento de 100%

** Incluindo (5)% de excesso para compensar perdas durante o processo de revestimento

*** Removido durante o processamento

Tabela 3. Fórmula de fabrico para um sublote de aproximadamente 1300 g de pastilhas de Aliscireno com camada dupla

Ingrediente	**Quantidade por lote (g)**
Núcleo	

(continuação)

Ingrediente	**Quantidade por lote (g)**
Pastilhas de Aliscireno com uma só camada	300,0
Revestimento*	
Hemifumarato de Aliscireno	997,5
Etilcelulose	52,5
Etanol anidro	4200,0**

* Incluindo (5)% de excesso para compensar perdas durante o processo de revestimento

** Removido durante o processamento

Tabela 4. Fórmula de fabrico para um sublote de aproximadamente 1144,5 g de pastilhas de Aliscireno

Ingrediente	**Quantidade por lote (g)**
Núcleo	
Pastilhas de Aliscireno com camada dupla	1050,0
Revestimento*	
Etilcelulose	74,4
Hidroxipropilcelulose	24,8
Etanol anidro	1885,3**

* Incluindo (5)% de excesso para compensar perdas durante o processo de revestimento

** Removido durante o processamento

Tabela 5. Fórmula de fabrico para um sublote de aproximadamente 2500 g de pastilhas de Aliscireno

Ingrediente	**Quantidade por lote (g)**
Granulado	
Valsartan	2000,0
Crospovidona	300,0
Celulose, microcristalina	200,0
Água, purificada	2000,0*,**
Granulado, total	2500,0
Esferonização	
Água, purificada	2000,0*,**
Peso total do lote	2500,0

* Preparado em excesso, quantidade real documentada

** Removido durante o processamento

Processo de fabrico

Pastilhas de Aliscireno

1. Carregar uma máquina de revestimento de leito fluidizado adequada com Cellets de celulose microcristalina.

2. Preparar fluido de revestimento carregando um recipiente com etanol anidro. Enquanto se agita até se dissolver, adicionar subsequentemente etilcelulose e depois hemifumarato de Aliscireno.

3. Revestir por aspersão as Cellets pré-aquecidas com solução de revestimento preparada no passo 2, seguida por um passo de secagem. Estas Cellets revestidas são peneiradas e secas de novo (pastilhas com uma só camada de Aliscireno).

4. Preparar fluido de revestimento carregando um recipiente com etanol anidro. Enquanto se agita até se dissolver, adicionar subsequentemente etilcelulose e depois hemifumarato de Aliscireno.

5. Carregar uma máquina de revestimento de leito fluidizado adequado com pastilhas de uma só camada de Aliscireno (passo 3).

6. Revestir por aspersão as pastilhas de uma só camada de Aliscireno pré-aquecidas com solução de revestimento preparada no passo 4, seguida por um passo de secagem. Estas pastilhas revestidas são peneiradas e secas de novo (pastilhas com camada dupla de Aliscireno).

Os passos 4 a 6 podem ser repetidos 3 a 4 vezes.

7. Preparar fluido de revestimento carregando um recipiente com etanol anidro. Enquanto se agita até se dissolver, adicionar subsequentemente etilcelulose e depois hidroxipropilcelulose.

8. Carregar uma máquina de revestimento de leito

fluidizado adequado com pastilhas de camada dupla de Aliscireno (passo 6).

9. Revestir por aspersão as pastilhas de camada dupla de Aliscireno pré-aquecidas com solução de revestimento preparada no passo 7, seguida por um passo de secagem. Estas pastilhas revestidas são peneiradas e secas de novo.

Os passos 7 a 9 podem ser repetidos para revestir cada lote do passo de revestimento anterior.

10. Misturar os sublotes utilizando uma misturadora adequada.

Pastilhas de Valsartan

1. Carregar um granulador adequado com celulose microcristalina, crospovidona e Valsartan e misturar.

2. Granular a mistura do passo 1 enquanto se asperge com água.

3. Transferir o granulado do passo 2 para uma máquina de revestimento de leito fluidizado adequada e granular até se atingir um tamanho das partículas adequado.

4. As pastilhas do passo 3 são secas e subsequentemente peneiradas.

Os passos 1 a 4 podem ser repetidos.

5. Misturar os sublotes utilizando uma misturadora adequada.

Compressão e revestimento

1. Carregar uma quantidade suficiente (com base no ensaio do teor de ingrediente activo) de pastilhas de Aliscireno e pastilhas de Valsartan numa misturadora adequada.

2. Adicionar celulose microcristalina, crospovidona e dióxido de silício anidro coloidal pré-peneirados.

3. Misturar os ingredientes do passo 1 e 2.

4. Adicionar estearato de magnésio pré-peneirado e continuar a misturar.

5. Comprimir a mistura final utilizando uma prensa de comprimidos adequada para obter os núcleos de comprimidos.

6. Preparar a suspensão de revestimento aquosa por adição das pré-misturas de revestimento disponíveis comercialmente a água com agitação, e revestir com uma película os comprimidos utilizando uma máquina de revestimento com película adequada.

As pastilhas de Aliscireno e as pastilhas de Valsartan são intermediários farmacêuticos e são controlados por regulação de equipamentos de monitorização e em controlos de processo. Os resultados da determinação analítica do teor de uma substância farmacológica nos respectivos intermediários são utilizados para calcular a quantidade correcta de intermediário a ser adicionado à matriz do comprimido para assegurar o teor correcto de ingrediente activo no comprimido revestido com película final.

Os resultados seguintes descrevem a qualidade do produto:

Tabela 6. Resultados analíticos do Exemplo 1

Intermediários		
Teor de Aliscireno nas pastilhas	408,5	mg
Teor de Valsartan nas pastilhas	399,6	mg
Dureza do núcleo de comprimidos	139-156	mg
Peso médio do núcleo de comprimidos	993-1006	N
Friabilidade do núcleo de comprimidos	> 0,4	%
Tempo de desintegração do núcleo de comprimidos	< 20	min
Largura*amplitude do núcleo de comprimidos	18,8*9,5	mm
Espessura do núcleo de comprimidos	Aprox. 7,6	mm
Forma do núcleo de comprimidos	Oblongo	--

(continuação)

Comprimido revestido com película		
Teor de Aliscireno	102,4	%
Teor de Valsartan	98,0	%
Soma dos produtos de degradação do Aliscireno e do Valsartan	0,2	%
Uniformidade do teor de Aliscireno	99,6±4,6	%
Uniformidade do teor de Valsartan	97,4±1,8	%
Dissolução de Aliscireno pH 4,5 após 10 min	35	%
Dissolução de Aliscireno pH 4,5 após 20 min	60	%
Dissolução de Valsartan pH 4,5 após 30 min	55	%
Dissolução de Aliscireno pH 4,5 após 60 min	69	%
A dissolução a pH 4,5 é realizada como descrito no Exemplo 2.		

O ensaio de estabilidade desta formulação mostrou que este produto é estável a 30°C/65% HR durante pelo menos 6 meses. Se fosse testado durante um período mais longo do que 6 meses, muito provavelmente podia esperar-se um prazo de validade superior a 6 meses.

Exemplo 2: ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Confirmou-se a propriedade de dissolução das formulações de acordo com a presente invenção como se segue.

Para o método das pás a pH 4,5:

A montagem consiste no seguinte: um recipiente

coberto feito de vidro ou outro material transparente e inerte; um motor, e uma pá formada a partir de uma lâmina e um veio como o elemento de agitação. O recipiente está parcialmente imerso num banho de água adequado de qualquer tamanho conveniente ou colocado numa camisa de aquecimento. O banho de água ou a camisa de aquecimento permite manter a temperatura dentro dos recipientes a 37 ± 0,5° durante o ensaio e manter o fluido do banho em movimento suave constante. Nenhuma parte da montagem, incluindo o ambiente em que a montagem é colocada, contribui com movimento, agitação ou vibração significativa para além da que é devida ao elemento de agitação a rodar suavemente. O aparelho que permite a observação da amostra e do elemento de agitação durante o ensaio tem as seguintes dimensões: a altura é de 160 mm a 210 mm e o seu diâmetro interno é de 98 mm a 106 mm. Os seus lados têm rebordos no topo. Pode utilizar-se uma tampa adequada para retardar a evaporação.

O veio está posicionado de modo que o seu eixo não esteja a mais do que 2 mm em qualquer ponto em relação ao eixo vertical do recipiente e rode suavemente sem abanar significativamente. A linha central vertical da lâmina passa através do eixo do veio de modo que a parte de baixo da lâmina está à medida da parte de baixo do veio. o desenho da pá é tal como ilustrado na USP <711>, Fig. 2. A distância de 25 ± 2 mm entre a lâmina e o fundo do interior do recipiente é mantida durante o ensaio. A lâmina metálica rígida adequadamente inerte e o veio constituem uma única entidade. Pode ser utilizado um desenho adequado com duas

peças destacáveis desde que a montagem fique firmemente encaixada durante o ensaio. A lâmina da pá e o veio podem estar revestidos com um revestimento inerte adequado. A unidade de dosagem é deixada afundar até ao fundo do recipiente antes de se iniciar a rotação da lâmina. Uma pedaço pequeno e solto de material não reactivo tal como não mais do que algumas voltas de hélice de arame pode ser fixado a unidades de dosagem que de outro modo flutuariam. Pode utilizar-se outros dispositivos de imersão validados.

1 L do Meio de Dissolução* é colocado no recipiente do aparelho, o aparelho é montado, o Meio de Dissolução é equilibrado a 37 ± 0,5° e o termómetro é retirado. Coloca-se 1 forma de dosagem (*e.g.* comprimido ou cápsula) no aparelho, tomando cuidado para excluir bolhas de ar da superfície da forma de dosagem unitária, e imediatamente liga-se o aparelho a uma velocidade de 75 ± 3 rpm ou 100 ± 3 rpm dependendo do pH. Dentro do intervalo de tempo especificado (*e.g.* 10, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min), ou em cada um dos tempos estabelecidos, uma a mostra (> 1 mL) é retirada de uma zona a meio entre a superfície do Meio de Dissolução e o topo da lâmina em rotação, não a menos de 1 cm da parede do recipiente. [NOTA - as alíquotas retiradas para análise são substituídas por iguais volumes de Meio de Dissolução fresco a 37° ou, quando pode ser demonstrado que a substituição do meio não é necessária, a alteração de volume é corrigida nos cálculos. O recipiente é mantido tapado enquanto dura o ensaio, e a temperatura da mistura em teste é verificada a tempos adequados.]. A

amostra é filtrada através de um filtro adequado, *e.g.* um filtro PVDF (Millipore) de 0,45 µm e os primeiros mililitros (2 a 3 mL) do filtrado são eliminados. A análise é realizada por HPLC ou detecção com UV. O ensaio é repetido pelo menos 6 vezes, com formas de dosagem unitárias adicionais.

* Meio de dissolução para pH 4,5: 1 L de uma solução aquosa tamponada, ajustada para pH 4,5 ± 0,05 (solução tampão fosfato 0,1 M obtida por dissolução de 13,61 g de hidrogenofosfato de potássio em 750 mL de água desionizada e diluída para 1 L com água desionizada).

Os exemplos de sistemas de partículas múltiplas preparados de acordo com a presente invenção tinham todos as características de dissolução necessárias tal como descrito nas reivindicações da presente invenção. Os resultados estão apresentados no Exemplo 1.

Exemplo 3: ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

A biodisponibilidade das associações de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção foi comparada com a das correspondentes associações de doses livres. As formas de dosagem de teste (associação de doses fixas) e de referência (associação de doses livres) foram administradas oralmente aos indivíduos, e foram colhidas amostras de plasma ao longo de período de tempo de 48 horas. As amostras de plasma foram analisadas quanto à

concentração de Valsartan e Aliscireno. Foi feita uma comparação estatística da concentração máxima no plasma (Cmax) obtida com o teste e a referência e da área sob a curva (AUC) da curva da concentração no plasma em função do tempo.

Os exemplos de associações de doses fixas farmacêuticas orais da presente invenção de Valsartan e Aliscireno (320/300 mg) preparadas de acordo com a presente invenção foi comparado com a associação de doses livres de comprimidos de 320 mg de Valsartan (2 vezes cápsulas de 160 mg) e 300 mg de Aliscireno num estudo cruzado, de três períodos, de dose individual, randomizado, aberto, em voluntários humanos saudáveis. A biodisponibilidade dos comprimidos de associação de doses fixas de Valsartan e Aliscireno foi comparada com a associação de doses livres. Os resultados estão apresentados na tabela a seguir.

Referência:

- Comprimido de 300 mg de Aliscireno
- Valsartan: cápsula de gelatina dura de 160 mg (são administradas 2 cápsulas como uma dose única aos indivíduos)

Ambos os produtos de referência são produtos comercializados pela Novartis Pharma AG, Suíça.

Teste: Formulação descrita no Exemplo 1

Número de indivíduos: 42 inscritos

Tabela 7. Resultados do estudo farmacocinético de Aliscireno em seres humanos

Parâmetro	**Tratamento**	**Média geométrica**	**Razão das médias geométricas**	**IC de 90%**
AUC0-inf (ng.h/mL)				
	Exemplo 1	1090	0,82	(0,69, 0,98)
	Referência	1325	--	--
AUC0-tfinal (ng.h/mL)				
	Exemplo 1	997	0,81	(0,69, 0,96)
	Referência	1225	--	--
Cmax (ng/mL)				
	Exemplo 1	156	0,60	(0,46, 0,78)
	Referência	260	--	--

Tabela 7. Resultados do estudo farmacocinético de Valsartan em seres humanos

Parâmetro	**Tratamento**	**Média geométrica**	**Razão das médias geométricas**	**IC de 90%**
AUC0-inf (ng.h/mL)				
	Exemplo 1	37636	1,07	(0,96, 1,18)
	Referência	35259	--	--

(continuação)

Parâmetro	Tratamento	Média geométrica	Razão das médias geométricas	IC de 90%
AUC0-tfinal (ng.h/mL)				
	Exemplo 1	37288	1,07	(0,97, 1,19)
	Referência	34823	--	--
Cmax (ng/mL)				
	Exemplo 1	4999	1,09	(0,95, 1,26)
	Referência	4580	--	--

Lisboa, 4 de Julho de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Associação de doses fixas farmacêuticas orais compreendendo

a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Aliscireno, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,

b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de Valsartan, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,

em que a associação de doses fixas farmacêuticas orais apresenta uma dissolução *in vitro* do componente (a) de 60% ou menos após 10 minutos e 95% ou menos após 20 minutos, e um perfil de dissolução do componente (b) de 25% ou mais após 30 minutos, e 45% ou mais após 60 minutos a pH 4,5.

2. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a reivindicação 1, que tem um perfil de libertação assíncrono do componente (a) e do componente (b).

3. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que tem uma libertação contínua de ambos os componentes (a) e (b).

4. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores,

em que a libertação do componente (a) é modificada por atraso do tempo de libertação ou por abrandamento da velocidade de libertação.

5. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o componente (b) apresenta libertação imediata.

6. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a associação de doses fixas farmacêuticas orais é uma forma de dosagem sólida.

7. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que componente (a) está fisicamente separado do componente (b).

8. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, na forma de partículas múltiplas, compreendendo partículas de diferentes populações do componente a) e/ou componente b) respectivamente.

9. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a reivindicação 8, em que o componente a) contendo partículas contém um revestimento de libertação modificada.

10. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com a reivindicação 8 ou 9 na forma de um comprimido ou de um comprimido revestido com película.

11. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o componente (a) está presente numa quantidade que varia de 75 a 300 mg da base livre por forma de dosagem unitária.

12. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o componente (b) está presente numa quantidade que varia de 80 a 320 mg por forma de dosagem unitária.

13. Associação de doses fixas farmacêuticas orais de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para utilização no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, angina, enfarte do miocárdio, arteriosclerose, nefropatia diabética, miopatia cardíaca diabética, insuficiência renal, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cognitiva, acidente vascular, cefaleia e insuficiência cardíaca crónica, em particular hipertensão.

Lisboa, 4 de Julho de 2011

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- EP 678503 A
- WO 0240007 A
- WO 2005089729 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **L. Lachman et al.** The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 1968
- **H. Sucker et al.** Pharmazeutische Technologie. Thieme, 1991
- Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, 1971
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publ. Co, 1970