

(11) Número de Publicação: **PT 1897546 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/505 (2007.10) **A61K 31/41** (2007.10)
A61K 31/4164 (2007.10) **A61K 31/401**
(2007.10)
A61P 43/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2000.02.01**

(30) Prioridade(s): **1999.02.06 GB 9902591**
1999.02.06 GB 9902594

(43) Data de publicação do pedido: **2008.03.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.10.27**
240/2010

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY 151 85
SÖDERTÄLJE SE
THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY
OF ABERDEEN GB

(72) Inventor(es):

NORMAN EUGENE CAMERON GB
MARY ANNE COTTER GB

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES COMBINADAS COMPREENDENDO ÁCIDO (E)-7-[4-(4-
FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL(METILSULFONIL)AMINO]PIRIMIDIN- 5-IL](3R,5S)-3,5-DI-
HIDROXI-HEPT-6-ENÓICO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM FÁRMACO ESTATINA E OUTROS AGENTES UTILIZADOS PARA TRATAMENTO DA DIABETES OU DAS COMPLICAÇÕES DA DIABETES.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES COMBINADAS COMPREENDENDO ÁCIDO (E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL (METILSULFONIL) AMINO]PIRIMIDIN-5-IL] (3R, 5S)-3,5-DI-HIDROXI-HEPT-6-ENÓICO"

A presente invenção refere-se a combinações farmacêuticas e composições farmacêuticas de um fármaco estatina e outros agentes utilizados para tratamento da diabetes ou das complicações da diabetes.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES COMBINADAS COMPREENDENDO ÁCIDO (E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL (METILSULFONIL) AMINO] PIRIMIDIN-5-IL] (3R, 5S)-3,5-DI-HIDROXI-HEPT-6-ENÓICO"

A presente invenção refere-se a uma nova utilização de um fármaco estatina no melhoramento de neuropatia diabética, especificamente no melhoramento da velocidade de condução nervosa e fluxo sanguíneo aos nervos em doentes que sofrem de diabetes, em particular a combinações farmacêuticas do fármaco estatina e outros agentes conhecidos por melhorarem a neuropatia diabética, tais como um inibidor de aldose redutase (ARI), um inibidor da enzima de conversão da angiotensina II (ACE) ou um antagonista da angiotensina II (AII), combinações essas que são úteis na prevenção e tratamento das complicações da diabetes.

Os inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG Co A) redutase efectivamente inibem a síntese do colesterol no fígado através da estimulação dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Estes fármacos são, actualmente, proeminentes no tratamento de todas as hipercolesterolemias, excepto a hipercolesterolemia familiar homozigótica de ocorrência relativamente rara. A terapia com inibidores de HMG Co A redutase pode resultar em regressão de lesões vasculares ateroscleróticas e vários inibidores de HMG Co A redutase demonstraram reduzir a mortalidade. Estão comercializados vários inibidores de HMG Co A redutase e são conjuntamente referidos como "estatinas".

Constatou-se que fármacos estatinas, em particular o ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacologicamente aceitável (o AGENTE), cujo sal de cálcio está ilustrado na Fig. 1 adiante, produzem um melhoramento na velocidade de condução nervosa (NCV) e fluxo sanguíneo aos nervos num modelo animal de neuropatia diabética. Portanto, os fármacos estatinas podem ser utilizados para melhorar a neuropatia diabética, quer na diabetes de tipo I quer de tipo II.

Conseqüentemente, o AGENTE pode ser utilizado no tratamento de neuropatia num doente que sofre de diabetes.

De um modo preferido, o AGENTE é utilizado numa dose de 5 a 80 mg por dia.

O AGENTE está descrito no Pedido de Patente Europeia, Publicação N° 0521471 e em *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, (1997), 5(2), 437-444 como um inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase). De um modo preferido, é utilizado o sal de cálcio como ilustrado na Figura 1.

O AGENTE pode ser administrado em combinação com outros fármacos utilizados para tratamento da diabetes ou as complicações da diabetes, tais como neuropatia, nefropatia, retinopatia e cataratas.

Também são conhecidos outros tratamentos que melhoram a NCV na neuropatia diabética e, como tal, estes representam combinações da invenção. A invenção proporciona uma combinação farmacêutica compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il] (3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um inibidor de ACE ou um inibidor de aldose redutase ou um antagonista de AII.

A utilização de inibidores de aldose redutase ou inibidores de ACE no melhoramento da NCV e tratamento da neuropatia diabética está descrita no documento PCT/GB98/01959. A utilização de antagonistas de AII no melhoramento da NCV e no tratamento da neuropatia diabética está descrita no documento W093/20816.

Os inibidores de aldose redutase adequados incluem, por exemplo, epalrestat, tolrestat, ponolrestat, zopolrestat, AD-5467, SNK-860, ADN-138, AS-3201, zenarestat, sorbinil, metosorbinil, imirestat e minalrestat (WAY-121509).

Os inibidores de ACE adequados incluem, por exemplo, benazepril, benazeprilat, captopril, delapril, fentiapril, fosinopril, imidopril, libenzapril, moexipril, pentopril, perindopril, pivopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, spirapril, spiraprilat, trandolapril, zofenopril, ceronapril, enalapril, indolapril, lisinopril, alacepril e cilazapril. Um inibidor de ACE preferido inclui, por exemplo, lisinopril ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os antagonistas de AII adequados incluem, por exemplo, losartan, irbesartan, valsartan e candesartan. Um antagonista de AII preferido é candesartan.

Aspectos independentes da presente invenção incluem uma combinação farmacêutica compreendendo o AGENTE e qualquer um dos inibidores de ACE designados identificados acima, ou qualquer

dos inibidores de aldose redutase identificados acima, ou qualquer dos antagonistas de AII identificados acima. Em conformidade, outros aspectos independentes da presente invenção incluem os seguintes:

- (1) Uma combinação farmacêutica compreendendo o AGENTE e lisinopril;
- (2) Uma combinação farmacêutica compreendendo o AGENTE e candesartan;

A "combinação farmacêutica" pode ser realizada por administração de cada fármaco componente da combinação ao doente separadamente em formas de dosagem individuais administradas conjuntamente ou sequencialmente. Alternativamente a "combinação farmacêutica" pode estar conjuntamente na mesma forma de dosagem unitária.

Conseqüentemente, como um aspecto adicional da invenção, é representado por uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação farmacêutica como aqui descrita acima conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Aspectos independentes da presente invenção incluem uma composição farmacêutica compreendendo o AGENTE, e qualquer dos inibidores de ACE designados identificados acima, ou qualquer dos inibidores de aldose redutase identificados acima, ou qualquer dos antagonistas de AII identificados acima, conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável. Conseqüentemente, outros aspectos independentes da presente invenção incluem os seguintes:

- (1) Uma combinação farmacêutica compreendendo o AGENTE e

lisinopril;

- (2) Uma combinação farmacêutica compreendendo o AGENTE e candesartan; e

conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica preferida da invenção compreende o AGENTE e um inibidor de ACE (incluindo qualquer um dos inibidores de ACE especificamente designados acima, em particular lisinopril), conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica preferida da invenção compreende o AGENTE e um inibidor de aldose redutase (incluindo qualquer um dos especificamente designados acima), conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica preferida da invenção compreende o AGENTE e um antagonista de AII (incluindo qualquer um dos especificamente designados acima e, de um modo preferido, candesartan), conjuntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas de forma corrente, por exemplo, por administração oral ou parentérica, utilizando formas de dosagem sistêmicas convencionais, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas injectáveis estéreis. Estas formas de dosagem vão incluir o necessário material de transporte, excipiente, lubrificante, tampão, agente de volume,

anti-oxidante, dispersante ou semelhantes. Em particular, são preferidas as composições para administração oral.

A dose do AGENTE, de um inibidor de aldose redutase, de um antagonista de AII ou de um inibidor de ACE que pode ser administrada de acordo com a presente invenção depende de vários factores, por exemplo, a idade, peso e gravidade da patologia em tratamento, bem como da via de administração, forma de dosagem e regime e do resultado desejado e, adicionalmente, da potência do AGENTE, inibidor de aldose redutase, antagonista de AII e inibidor de ACE utilizados na composição. Além disso, deve tomar-se em consideração as dosagens diárias máximas recomendadas para os inibidores de ACE.

A administração prolongada de um inibidor de ACE numa dose terapêuticamente eficaz pode ser nociva ou dar lugar a efeitos secundários em alguns doentes, por exemplo pode conduzir a deterioração significativa da função renal, induzir hipercalemia, neutropenia, edema angioneurótico, erupção ou diarreia ou dar origem a tosse seca. A administração de um ARI também pode dar origem a efeitos nocivos ou efeitos secundários na dose necessária para inibir suficientemente a enzima aldose redutase de forma a produzir um efeito terapêutico benéfico significativo. A presente invenção diminui os problemas associados à administração de um ARI ou de um inibidor de ACE só e/ou proporciona uma forma de obtenção de um efeito terapêutico que é significativamente maior do que o que seria obtido com os agentes individuais quando administrados sós. Além disso, a neuropatia diabética envolve um mecanismo complexo ou vários mecanismos, que iniciam uma cascata de alterações bioquímicas que, por sua vez, conduzem a alterações estruturais. Estas podem resultar numa população de doentes diversificada. A presente invenção proporciona, assim, a vantagem adicional de permitir

adequar o tratamento às necessidades de uma população de doentes específica.

A combinação do AGENTE com um inibidor de ACE, de um modo preferido, lisinopril, tem um efeito aditivo ou sinérgico no tratamento de neuropatia, em particular, da NCV ou fluxo sanguíneo aos nervos, em doentes diabéticos.

A combinação do AGENTE com um antagonista de AII, de um modo preferido, candesartan, tem um efeito aditivo ou sinérgico no tratamento de neuropatia, em particular NCV ou fluxo sanguíneo aos nervos, em doentes diabéticos.

Uma forma de dosagem unitária, tal como um comprimido ou cápsula, conterà, habitualmente, por exemplo, desde 1 mg a 100 mg do AGENTE, ou/e desde 0,1 mg a 500 mg de um inibidor de aldose redutase, ou/e desde 0,1 mg a 500 mg de um inibidor de ACE. De um modo preferido, uma forma de dosagem unitária conterà 5 a 80 mg do fármaco estatina, ou/e 0,1 a 100 mg de um inibidor de aldose redutase, ou/e 0,1 mg a 100 mg de um antagonista de AII ou/e 0,1 a 100 mg de um inibidor de ACE.

A presente invenção abrange a combinação farmacêutica do AGENTE e um inibidor de aldose redutase, um antagonista de AII ou um inibidor de ACE para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da neuropatia diabética. Num aspecto da presente invenção, o fármaco AGENTE e o inibidor de aldose redutase ou antagonista de AII ou inibidor de ACE é apresentado em mistura íntima numa forma de dosagem farmacêutica. Noutro aspecto, a presente invenção abrange a administração de dosagens unitárias separadas do AGENTE e do inibidor de aldose redutase ou antagonista de AII ou inibidor de ACE de forma a obter o efeito terapêutico desejado. Essas dosagens unitárias separadas

podem ser administradas concorrentemente ou sequencialmente conforme determinado pelo médico. A presente invenção também abrange um agente para o tratamento de neuropatia diabética compreendendo um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável e, como agentes activos, o AGENTE e um inibidor de aldose redutase ou um antagonista de AII ou um inibidor de ACE em quantidades que produzem um efeito terapêutico sinérgico.

Noutro aspecto da invenção, é proporcionada uma combinação de composições farmacêuticas para terapia de combinação de neuropatia diabética, consistindo a combinação numa composição farmacêutica compreendendo o AGENTE e uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de aldose redutase ou uma composição farmacêutica compreendendo um antagonista AII ou uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de ACE.

Quando o doente a ser tratado é normotenso, o inibidor de ACE ou antagonista de AII será, de um modo preferido, administrado em quantidades abaixo das necessárias para provocar uma diminuição da tensão arterial. Quando o doente a ser tratado é hipertenso, o inibidor de ACE ou antagonista de AII, será de um modo preferido, utilizado nas quantidades habitualmente empregues para tratar a hipertensão.

O efeito de uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser analisado por utilização de um ou mais dos modelos publicados de neuropatia diabética bem conhecidos na técnica. As composições farmacêuticas da presente invenção são particularmente úteis para a prevenção de, redução do desenvolvimento de reduzir o desenvolvimento de, ou inversão de, défices da função nervosa encontrados em doentes diabéticos e, portanto, particularmente úteis no tratamento de neuropatia diabética. Isto pode ser demonstrado, por exemplo, por medição

de marcadores, tais como velocidade de condução nervosa, fluxo sanguíneo aos nervos, amplitude do potencial evocado nervoso, ensaios sensoriais quantitativos, ensaio da função autonómica e alterações morfométricas. Experimentalmente, podem ser realizados estudos análogos aos descritos em *Diabetologia*, 1992, Vol. 35, páginas 12-18 e 1994, Vol. 37, páginas 651-663.

As dosagens do AGENTE podem ser administradas, de acordo com o efeito desejado de diminuição do colesterol, numa gama desde 5-80 mg por dia em qualquer número de dosagens unitárias.

As dosagens adequadas do AGENTE, inibidores de ACE, inibidores de aldose redutase ou antagonistas de AII aqui referidos são as que estão disponíveis comercialmente e que podem ser adicionalmente reduzidas como aqui sugerido, ou como aconselhado em publicações como *Monthly Index of Medical Specialities* (P.O. BOX 43, Ruislip, Middlesex, RU).

Os seguintes Exemplos não limitativos servem para ilustrar a presente invenção.

Exemplo 1

Composições farmacêuticas adequadas de um inibidor de aldose redutase (ARI) incluem as seguintes:

	<u>Comprimido 1</u>	<u>mg/comprimido</u>
ARI		100
Lactose Ph. Eur.		182,75
Croscarmelose de sódio		12,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)		2,25
Estearato de magnésio		3,0

Comprimido 2

ARI	50
Lactose Ph. Eur.	223,75
Croscarmelose de sódio	6,0
Amido de milho	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

Comprimido 3

ARI	1,0
Lactose Ph. Eur.	93,25
Croscarmelose de sódio	4,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)	0,75
Estearato de magnésio	1,0

Cápsula 1

ARI	10
Lactose Ph. Eur.	488,5
Estearato de magnésio	1,5

Exemplo 2

Composições farmacêuticas adequadas de um inibidor de ACE incluem as seguintes:

Comprimido 1

Inibidor de ACE	100
Amido de milho	50
Gelatina	7,5
Celulose microcristalina	25
Estearato de magnésio	2,5

Comprimido 2

Inibidor de ACE	20
Amido pré-gelatinizado	82
Celulose microcristalina	82
Estearato de magnésio	1

Exemplo 3

Cápsula	mg
O AGENTE	50
Lactose	42,5
Amido de milho	20,0
Celulose microcristalina	32,0
Amido pré-gelatinizado	3,3
Hidrotalcite	1,1
Estearato de magnésio	1,1

Podem ser obtidas, analogamente, cápsulas contendo 2,5 ou 10 mg do Agente utilizando mais ou menos lactose consoante apropriado, para se obter um peso de enchimento de 105 mg.

Exemplo 4

Composições farmacêuticas adequadas contendo o AGENTE e um inibidor de ACE numa forma de dosagem individual incluem as seguintes:

Cápsula	mg
O AGENTE	5,0
Lisinopril	10,0
Lactose	42,5
Amido de milho	20,0
Celulose microcristalina	32,0
Amido pré-gelatinizado	3,3
Hidrotalcite	1,1
Estearato de magnésio	1,1

Exemplo 5

Um doente necessitado de tratamento de neuropatia diabética é tratado com o AGENTE (10 mg) e lisinopril (10 mg). O lisinopril é administrado duas vezes por dia e o AGENTE é administrado uma vez por dia.

Exemplo 6

Ratos Sprague-Dawley machos, com 19 semanas de idade no início do estudo, foram divididos em animais não diabéticos (grupo de controlo normal) e animais tornados diabéticos por administração intraperitoneal de estreptozotocina (40-45 mg/kg, dissolvidos de fresco em soro fisiológico estéril). A diabetes

foi verificada 24 horas mais tarde por estimativa da hiperglicemia e glicosuria (Visidex II e Diastix; Ames, Slough, RU). Os ratos diabéticos foram testados semanalmente e pesados diariamente. Os animais foram rejeitados se a concentração de glucose no plasma era <20 mM ou se o peso corporal aumentou consistentemente ao longo de 3 dias. Foram colhidas amostras da veia da cauda ou artéria carótida após as experiências finais para determinação da glucose no plasma (método de GOD-Perid; Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemanha). Após 6 semanas de diabetes não tratada, grupos de ratos foram tratados durante mais 2 semanas com o AGENTE, dissolvido na água de beber.

No final do período de tratamento, os ratos foram anestesiados com tiobutabarbitona por injeção intraperitoneal (50-100 mg/kg). A traqueia foi canulada para ventilação artificial e uma cânula de carótida foi utilizada para monitorizar a tensão arterial sistémica média.

A velocidade motora de condução nervosa foi determinada (como descrito anteriormente por Cameron et al., *Diabetologia*, 1993, Vol. 36, páginas 299-304) entre a chanfradura ciática e o joelho no ramo nervoso para o músculo tibial anterior, que é representativo de todo o nervo ciático em termos de susceptibilidade à diabetes e efeitos de tratamentos.

A velocidade de condução sensorial no nervo safeno foi determinada entre a virilha e o tornozelo (como descrito anteriormente por Cameron et al., *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 1989, vol. 74, páginas 917-926).

O fluxo sanguíneo ciático foi determinado por polarografia com micro-eléctrodo por eliminação de hidrogénio (como descrito por Cameron et al., *Diabetologia*, 1994, vol. 37, páginas

651-663). O nervo foi exposto entre a chanfradura ciática e o joelho e a pele em torno da incisão foi suturada a um anel de metal para formar um reservatório que foi cheio com óleo de parafina que foi mantido a 35-37 °C por calor radiante. Um micro-eléctrodo de platina isolado com vidro foi inserido na parte média do nervo ciático e polarizado a 250 mV em relação a um micro-eléctrodo de referência subcutâneo. Adicionou-se 10% de hidrogénio ao gás inspirado, sendo as proporções de azoto e oxigénio ajustadas para 70% e 20% respectivamente. Quando a corrente de hidrogénio registada pelo eléctrodo tinha estabilizado, indicando equilíbrio com o sangue arterial, o fornecimento de hidrogénio foi cortado e o fornecimento de azoto foi aumentado apropriadamente. A curva de eliminação de hidrogénio foi registada até à linha de base, definida como a ausência de declínio sistemático na corrente do eléctrodo durante 5 minutos. Para calcular o fluxo sanguíneo, as curvas de eliminação foram digitadas e curvas exponenciais foram ajustadas aos dados por computador utilizando regressão não linear. O expoente de melhor ajustamento deu uma medida do fluxo sanguíneo aos nervos.

Dados

Todos os dados expressos como média do grupo \pm SEM (número de ratos utilizados entre parênteses).

Velocidade de Condução Motora do Nervo Ciático

Valores de Controlo

Controlo não diabético	64,04 m/s \pm 0,46 (10)
diabético 8 semanas + veículo	50,53 m/s \pm 0,93 (6)

Atorvastatina

Diabético + 2 semanas de administração a 20 mg/kg 61,53 m/s ± 0,76 (6)

Diabético + 2 semanas de administração a 50 mg/kg 63,59 m/s ± 0,69 (6)

O AGENTE

Diabético + 2 semanas de administração a

20 mg/kg 63,34 m/s ± 0,61 (8)

Determinação da resposta à dose 5 grupos de 8 ratos - a dose variou desde 0,3-20 mg/kg - ED₅₀ = 2,3 mg/kg

Velocidade de Condução Sensorial do Nervo Safeno

Valores de Controlo

Controlo não diabético 61,09 m/s ± 0,67 (10)

diabético 8 semanas + veículo 52,77 m/s ± 0,79 (6)

Atorvastatina

Diabético + 2 semanas de administração

a 20 mg/kg 59,77 m/s ± 0,93 (6)

Diabético + 2 semanas de administração

a 50 mg/kg 60,72 m/s ± 0,94 (6)

O AGENTE

Diabético + 2 semanas de administração

a 20 mg/kg 60,57 m/s ± 0,83 (8)

Determinação da resposta à dose 5 grupos de 8 ratos - a dose variou desde 0,3-20 mg/kg - ED₅₀ = 0,9 mg/kg

Fluxo Sanguíneo ao Nervo Ciático

Valores de Controlo

Controlo não diabético	17,98 mL/min/100 g (tecido nervoso) ± 0,65 (10)
diabético 8 semanas + veículo	8,82 mL/min/100 g ± 0,56 (10)

Atorvastatina

Diabético + 2 semanas de administração a 50 mg/kg	16,96 ± 1,39 mL/min/100 g (6)
--	-------------------------------

O AGENTE

Diabético + 2 semanas de administração a 20 mg/kg	16,19 ± 0,51 mL/min/100 g (8)
--	-------------------------------

Lisboa, 9 de Dezembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

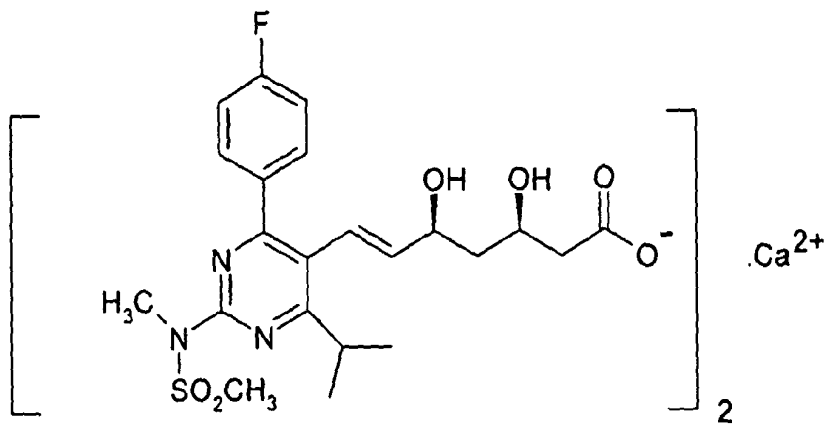
1. Combinação farmacêutica compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um inibidor de ACE ou um inibidor de aldose redutase ou um antagonista de AII.
2. Combinação farmacêutica como reivindicado na reivindicação 1, compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um antagonista de AII.
3. Combinação farmacêutica como reivindicado na reivindicação 2, em que o antagonista de AII é candesartan.
4. Combinação farmacêutica como reivindicado na reivindicação 1, que é uma combinação farmacêutica compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um inibidor de ACE.
5. Combinação farmacêutica como reivindicado na reivindicação 4, em que o inibidor de ACE é lisinopril.
6. Combinação farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 5, em que cada fármaco componente é doseado separadamente em formas de dosagem individuais administradas conjuntamente.

7. Combinação farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 5, adequada para administração oral.
8. Combinação farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 5, adequada para administração parentérica.
9. Combinação farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, compreendendo o sal de cálcio do ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico.
10. Composição farmacêutica compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um inibidor de ACE ou um inibidor de aldose redutase ou um antagonista de AII, conjuntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
11. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 10, compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um antagonista de AII e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
12. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 11, em que o antagonista de AII é candesartan.

13. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 10, compreendendo ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, um inibidor de ACE e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
14. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 13, em que o inibidor de ACE é lisinopril.
15. Composição farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações 10 a 14, compreendendo o sal de cálcio do ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico.
16. Formulação de dosagem unitária compreendendo uma combinação farmacêutica como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 5.
17. Formulação de dosagem unitária como reivindicado na reivindicação 16, em que a referida formulação contém 5 a 80 mg de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; e 0,1 a 100 mg de um inibidor de aldose redutase, ou 0,1 mg a 100 mg de um antagonista de AII ou 0,1 a 100 mg de um inibidor de ACE.
18. Formulação de dosagem unitária como reivindicado na reivindicação 17, na forma de um comprimido ou cápsula.

Lisboa, 9 de Dezembro de 2010

Figura 1.



O AGENTE