



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0721167-8 A2



(22) Data de Depósito: 13/12/2007
(43) Data da Publicação: 18/03/2014
(RPI 2254)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/165
A61K 31/445
A61K 31/549
A61K 45/06
A61P 9/12

(54) Título: INIBIDORES DE RENINA PARA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO EM
PACIENTES OBESOS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 15/12/2006 US 60/870,180

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Margaret Forney Prescott

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007087322 de
13/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/074001 de
19/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE RENINA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO EM PACIENTES OBESOS"**.

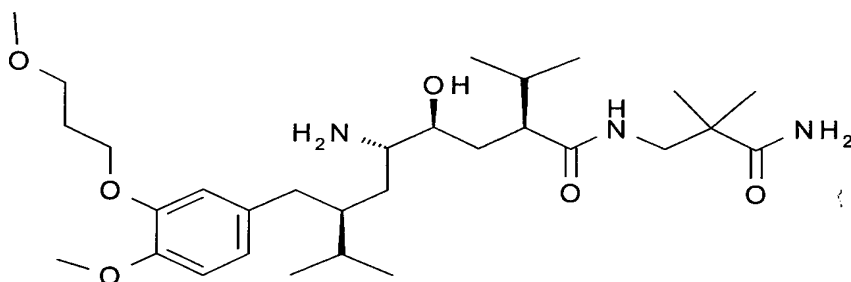
A presente invenção refere-se a métodos terapêuticos que envolvem a administração de inibidores de renina, tal como aliskiren, ou seu sal farmacologicamente aceitável. Em particular, a presente invenção fornece métodos vantajosos para tratar hipertensão que compreendem aliskiren em particular, preferivelmente, um sal de hemifumarato desse.

Introdução

No texto a seguir, a expressão "aliskiren", se não definida especificamente, deve ser entendida como ambos, a base livre e como um sal desses, especificamente um sal farmacologicamente aceitável desse, o mais preferivelmente um hemifumarato desse.

A renina liberada pelos rins cliva o angiotensinogênio na circulação para formar o decapeptídeo angiotensina I. Esse, por sua vez, é clivado pela enzima conversora de angiotensina nos pulmões, rins e outros órgãos para formar o octapeptídeo angiotensina II. O octapeptídeo aumenta a pressão sanguínea tanto diretamente, por vasoconstrição arterial, quanto indiretamente, pela liberação pelas glândulas adrenais do hormônio aldosterona, que retém o íon de sódio, acompanhado por um aumento no volume do fluido extracelular. Os inibidores da atividade enzimática da renina fornecem uma redução na formação de angiotensina I. Como resultado, uma quantidade menor de angiotensina II é produzida. A concentração reduzida do hormônio de peptídeo ativo é a causa direta, por exemplo, dos efeitos anti-hipertensivos de inibidores de renina. Conseqüentemente, inibidores de renina, ou seus sais, podem ser empregados, por exemplo, como anti-hipertensivos ou para tratar a insuficiência cardíaca congestiva e outras complicações de hipertensão tal com acidente vascular encefálico.

O inibidor de renina, aliskiren, em particular seu hemifumarato, é conhecido por ser eficaz como um tratamento para reduzir a pressão sanguínea independente da idade, sexo ou raça e também é bem tolerado. Aliskiren na forma de base livre é representado pela seguinte fórmula V



e quimicamente definido como 2(S), 4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-propóxi]fenil]-octanamida. Como descrito acima, o mais preferido é o seu sal de hemifumarato, que é especificamente descrito em EP 678503 A como exemplo 83.

5 A proporção de pacientes hipertensos que são obesos tem aumentado de forma constante nos anos recentes. Dado que 75% dos pacientes obesos têm hipertensão, mas menos do que 20% têm sua BP controlada para <140/90 mmHg, há uma clara necessidade de novas opções de tratamento anti-hipertensivo para esse grupo de pacientes. Mesmo assim, as di-

10 retrizes atuais não fornecem orientação específica para o tratamento dessa população de pacientes. A pressão sanguínea elevada torna altamente difícil tratar pacientes que se apresentam com obesidade. Para se alcançar as metas de pressão sanguínea alvo em pacientes com fatores ou condições de risco coexistentes, geralmente precisa-se de tratamento especial, já que é

15 obtida uma resposta insuficiente desses pacientes. Se a pressão sanguínea ou outras comorbidades são inadequadamente modificadas, o paciente tem um risco muito maior de eventos adversos sérios tais como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e dano progressivo aos órgãos.

Sumário da Invenção

20 Após intensas investigações, descobriu-se, surpreendentemente, que os inibidores de renina tal como aliskiren fornecem um controle da taxa de pressão arterial inesperadamente bom em pacientes obesos quando usado sozinho ou em combinação com outro anti-hipertensivo, em particular um diurético tal como a hidroclorotiazida.

25 A presente invenção está, portanto, relacionada a um método para a prevenção, retardo da progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos, que compreende administrar a um paciente uma

quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

5 A presente invenção está relacionada também a um método para a prevenção, retardo da progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos, que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse em combinação com um diurético.

10 Um achado particular dessa invenção é que o inibidor de renina, em particular aliskiren, representa uma opção de tratamento altamente eficaz e bem tolerada para pacientes que não são inicialmente responsivos ao tratamento de primeira linha para hipertensão. Em particular, ao observar essa população de pacientes obesos com hipertensão que falharam em obter controle da PA com monoterapia, pode ser mostrado que um inibidor de renina, tal como aliskiren, forneceu reduções significativas na BP comparado com, por exemplo, monoterapia com HCTZ. É possível se obter um controle
15 muito maior da pressão sanguínea do que antes.

Descrição Detalhada da Invenção

20 Abaixo estão listadas algumas das definições das várias expressões adicionais usadas aqui para descrever certos aspectos da presente invenção. Entretanto, as definições usadas aqui são aquelas geralmente conhecidas na técnica, por exemplo, hipertensão, e se aplicam às expressões como elas são usadas através do pedido, a menos que elas sejam limitadas de outra maneira em exemplos específicos.

25 A expressão "prevenção" refere-se à administração profilática a pacientes saudáveis para prevenir o desenvolvimento das condições aqui mencionadas. Além disso, a expressão "prevenção" significa a administração profilática a pacientes existentes em um pré-estágio das condições a serem tratadas. Isso também é referido como uma prevenção primária. Além disso, a expressão "prevenção" abrange também a "prevenção secundária",
30 que se refere à administração a pacientes que já têm uma condição, a fim de prevenir sua recorrência ou piora ou para prevenir as complicações que podem surgir da condição.

A expressão "retardar o início", como usada aqui, refere-se à administração a pacientes existentes em um pré-estágio da condição a ser tratada na qual os pacientes com uma pré-forma da condição correspondente é diagnosticada.

5 A expressão "tratamento" é entendida como o manuseio e cuidado de um paciente com o propósito de combater a doença, condição ou distúrbio.

A expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco ou um agente terapêutico que fará surgir a
10 resposta biológica ou médica desejadas de um tecido, sistema ou animal (incluindo o homem) que está sendo visto por um pesquisador ou clínico.

A expressão "sinérgico", como usada aqui, significa que o efeito obtido com os métodos, combinações e composições farmacêuticas da presente invenção é maior do que a soma dos efeitos que resultam dos métodos e composições individuais que compreendem os ingredientes ativos
15 dessa invenção separadamente.

A expressão "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a um sal não-tóxico comumente usado na indústria farmacêutica que pode ser preparado de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

20 A expressão "hipertensão" refere-se a uma condição onde a pressão do sangue dentro dos vasos sanguíneos é maior do que a normal como ele circula através do corpo. Quando a pressão sistólica excede 140 mmHg ou a pressão diastólica excede 90 mmHg por um período de tempo prolongado, é causada uma lesão ao corpo. Populações com risco aumentado devido a outras condições, tais como diabetes, são recomendadas ter
25 níveis até mais baixos do que os citados acima. A pressão sistólica excessiva pode romper vasos sanguíneos e, quando isso ocorre dentro do cérebro, resulta em acidente vascular encefálico. A hipertensão também pode causar espessamento e estreitamento dos vasos sanguíneos, o que essencialmente
30 pode levar a aterosclerose. A expressão "hipertensão", como usada aqui, é pretendida para abranger vários tipos de hipertensão, tais como aqueles descritos a seguir, isto é, hipertensão severa, hipertensão pulmonar, hiper-

tensão maligna e hipertensão sistólica isolada.

A expressão "hipertensão severa" refere-se à hipertensão caracterizada por uma pressão sanguínea sistólica de ≥ 180 mmHG e uma pressão sanguínea diastólica de ≥ 110 mmHg.

5 A expressão "hipertensão pulmonar" (PH) refere-se a um distúrbio dos vasos sanguíneos do pulmão na qual a pressão na artéria pulmonar sobe acima do nível normal de $\leq 25/10$ (especialmente a PH primária e secundária), por exemplo, por que os pequenos vasos sanguíneos que suprem os pulmões com sangue se contraem ou se estreitam. De acordo com a
10 OMS, PH pode ser dividida em cinco categorias: hipertensão arterial pulmonar (PAH), uma PH que ocorre na ausência de uma causa conhecida é referida como hipertensão pulmonar primária, enquanto que a hipertensão pulmonar secundária é causada por uma condição selecionada, por exemplo, entre enfisema; bronquite; doenças do colágeno vascular, tais como esclerodermia, síndrome de Crest ou lúpus eritematoso sistêmico (SLE); PH associada a distúrbios do sistema respiratório; PH devido à doença trombótica crônica ou embolia; PH devido a distúrbios que afetam diretamente os vasos
15 sanguíneos pulmonares; e hipertensão venosa pulmonar (PVH).

A expressão "hipertensão maligna" é geralmente definida como
20 uma pressão sanguínea muito alta com edema do nervo óptico por trás do olho, chamado de papiledema (retinopatia hipertensiva grau IV de Keith-Wagner). Isso também inclui HTN maligna da infância.

A expressão "hipertensão sistólica isolada" refere-se à hipertensão caracterizada por uma pressão sistólica de ≥ 140 mmHg e uma pressão
25 sanguínea diastólica de < 90 mmHg.

A expressão "hipertensão renovascular" (estenose da artéria renal) refere-se a uma condição onde o estreitamento da artéria renal é significativo, o que leva a um aumento da pressão sanguínea que resulta da secreção de renina pelos rins. Biomarcadores incluem renina, PRA e prorenina.
30

A expressão "controle da pressão sanguínea" refere-se a um controle da pressão sanguínea para o normal. Preferivelmente, a pressão

sanguínea normal é caracterizada por uma pressão sanguínea designada de < 140 mmHg, preferivelmente < 138 mmHg de pressão sistólica e < 90 mmHg de pressão diastólica. Em modalidades preferidas, o efeito anti-hipertensivo refere-se a uma pressão diastólica média, em repouso, abaixo de 89 mmHg, preferivelmente abaixo de 88 mmHg, mais preferivelmente abaixo de 87 mmHg ou menos. Em outras modalidades preferidas, o efeito anti-hipertensivo refere-se a uma pressão sanguínea sistólica média, em repouso, abaixo de 140 mmHg, preferivelmente 139 mmHg, mais preferivelmente 138 mmHg ou menos.

10 A expressão "taxa de controle de pressão sanguínea", como usada aqui, refere-se ao percentual de pacientes que alcançam o controle da pressão sanguínea como descrito acima, tal como < 140/90 mmHg.

A expressão "obesidade" como usada aqui, é uma condição na qual há um excesso de gordura corporal. A definição funcional de obesidade está baseada no Índice de Massa Corporal (IMC), que é calculado como o peso corporal pela altura em metros quadrados (kg/m^2). "Obesidade" refere-se a uma condição na qual um indivíduo saudável sob outras circunstâncias tem um Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, ou uma condição na qual um indivíduo com pelo menos uma comorbidade tem um IMC maior ou igual a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. Um "indivíduo com risco de obesidade" é um indivíduo saudável sob outras circunstâncias com um Índice de Massa Corporal (IMC) de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ a menos do que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ou um indivíduo com, pelo menos, uma comorbidade com um IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ a menos do que $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. Os riscos aumentados associados com obesidade ocorrem em um nível menor de Índice de Massa Corporal (IMC) em asiáticos. Em países asiáticos, incluindo o Japão, "obesidade" refere-se a uma condição na qual um indivíduo com pelo menos uma comorbidade induzida pela obesidade ou relacionada à obesidade, que requer redução de peso ou que poderia ser melhorada pela redução de peso, tem um IMC maior ou igual a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. Em países asiáticos, incluindo o Japão, um "indivíduo obeso" refere-se a um indivíduo com pelo menos uma comorbidade induzida pela obesidade ou relacionada à obesidade, que requer redução de peso ou que poderia ser

melhorada pela redução de peso, tem um IMC maior ou igual a 25 kg/m². Na Ásia-Pacífico, um "indivíduo com risco de obesidade" é um indivíduo com um IMC maior do que 23 kg/m² e menor do que 25 kg/m². Obesidade grau 2 é definida como um IMC de 35 a 39,9 kg/m². Obesidade grau 3 é definida como um IMC ≥ 40 kg/m².

Como usada aqui, a expressão "obesidade" é pretendida para abranger todas as definições de obesidade acima. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao tratamento de pacientes com um IMC ≥ 35 kg/m² isto é, obesidade grau 2 (IMC 35 a 39,9 kg/m²) ou obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m²). Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao tratamento de pacientes com um IMC ≥ 40 kg/m², isto é, obesidade grau 3. A obesidade está associada com mortalidade aumentada comparada com pacientes com peso normal. A hipertensão é prevalente em pacientes obesos, mas o controle da pressão sanguínea (BP) é difícil já que a necessidade de múltiplos anti-hipertensivos aumenta como aumento do IMC. Especificamente, a obesidade grau 3 está associada com mortalidade aumentada também comparada com obesidade grau 1 ou 2. Nesses pacientes, a hipertensão é altamente prevalente (tipicamente > 70%).

Comorbidades induzidas pela obesidade ou relacionadas à obesidade incluem, mas não estão limitadas a diabetes, diabetes mellitus tipo 2 não dependente de insulina, diabetes associado com obesidade, tolerância à glicose prejudicada, glicose de jejum prejudicada, síndrome de resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, hipertensão associada à obesidade, hiperuricemia, gota, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina pectoris, síndrome da apnéia do sono, síndrome de Pickwick, esteatose hepática, infarto cerebral, trombose cerebral, acidente isquêmico transitório, distúrbios ortopédicos, artrite deformante, lombalgia, dismenorréia e infertilidade. Em particular, as comorbidades incluem: hipertensão, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerância à glicose, doença cardiovascular, apnéia do sono, diabetes mellitus e outras condições relacionadas à obesidade.

A expressão "combinação" de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse, com um diurético ou um sal farmacologi-

camente aceitável desse, significa que os componentes podem ser administrados juntos como uma composição farmacêutica ou como parte da mesma forma de dosagem unitária. Uma combinação inclui também administrar um inibidor de renina ou um sal farmacêuticamente aceitável desse, com um diurético ou um sal farmacêuticamente aceitável desse, cada um separadamente, mas como parte do mesmo regime terapêutico. Os componentes, se administrados separadamente, não precisam necessariamente ser administrados essencialmente na mesma hora, embora eles possam ser, se assim desejado. Assim, uma combinação também se refere, por exemplo, a administrar um inibidor de renina ou um sal farmacêuticamente aceitável desse e um diurético ou um sal farmacêuticamente aceitável desse como dosagens ou formas de dosagem separadas, mas ao mesmo tempo. Uma combinação também inclui a administração separada em horários diferentes e em qualquer ordem.

Inibidores de renina adequados incluem compostos que têm diferentes aspectos estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção a compostos que são selecionados do grupo que consiste de ditekiren (nome químico: $[1S-[1R^*,2R^*,4R^*(1R^*,2R^*)]]-1-[(1,1\text{-dimetiletóxi})\text{carbonil}]-L\text{-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidróxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmirtil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N\text{-alfa-metil-L-histidinamida}$); terlakiren (nome químico: $[R-(R^*,S^*)]-N-(4\text{-morfolinilcarbonil})-L\text{-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidróxi-3-(1-metiletóxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteineamida}$); e zankiren (nome químico: $[1S-[1R^*[R^*(R^*)],2S^*,3R^*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3\text{-diidróxi-5-metil-hexil}]-\text{alfa-}[[2-[[[4\text{-metil-1-piperazinil}]sulfonil]metil]-1\text{-oxo-3-fenilpropil}]-\text{amino}]-4\text{-tiazolpropanamida}$), preferivelmente, em cada caso, o sal de hidrocloreto desses, SPP630, SPP635 e SPP800 como desenvolvidos por Speedel.

Os inibidores de renina preferidos da presente invenção incluem RO 66-1132 e RO 66-1168 de fórmulas (I) e (II)

grupo alcóxila, preferivelmente, compreende 1 a 4 e especialmente 1 a 2 átomos de C e o grupo alquila compreende preferivelmente 1 a 4 átomos de C. São exemplos metoximetila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 4-metoxibutila, 5-metoxipentila, 6-metoxiexila, etoximetila, 2-etoxietila, 3-etoxipropila, 4-
5 etoxibutila, 5-etoxipentila, 6-etoxipentila, propiloximetila, butiloximetila, 2-propiloxietila e 2-butiloxietila.

Como um C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquiloxila, R_1 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxila preferivelmente compreende 1 a 4 e especialmente 1 a 2 átomos de C e o grupo alquiloxila compreende preferivelmente 1 a 4 á-
10 tomos de C. São exemplos metoximetiloxila, 2-metoxietiloxila, 3-metoxipropiloxila, 4-metoxibutiloxila, 5-metoxipentiloxila, 6-metoxiexiloxila, etoximetiloxila, 2-etoxietiloxila, 3-etoxipropiloxila, 4-etoxibutiloxila, 5-etoxipentiloxila, 6-etoxiexiloxila, propiloximetiloxila, butiloximetiloxila, 2-propiloxietiloxila e 2-butiloxietiloxila.

15 Em uma modalidade preferida, R_1 é metóxi- ou etóxi- C_{1-4} alquiloxila e R_2 é, preferivelmente, metoxila ou etoxila. São particularmente preferidos os compostos de fórmula (III), em que R_1 é 3-metoxipropiloxila e R_2 é metoxila.

Como uma alquila ramificada, R_3 e R_4 preferivelmente compreende 3 a 6
20 átomos de C. São exemplos i-propila, i- e t-butila e isômeros ramificados de pentila e hexila. Em uma modalidade preferida, R_3 e R_4 em compostos de fórmula (III) são, em cada, caso i-propila.

Como uma cicloalquila, R_5 pode, preferivelmente, compreender 3 a 8 anéis de átomos de carbono, sendo 3 a 5 especialmente preferidos. São
25 alguns exemplos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e ciclooctila. A cicloalquila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidroxila, alcóxila, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterociclila e semelhantes.

Como uma alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado na forma de
30 alquila e, preferivelmente, compreende 1 a 6 átomos de C. Exemplos de alquila estão listados aqui acima. Metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila são preferidos.

Como uma C_{1-6} hidroxialquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e compreende, preferivelmente, 2 a 6 átomos de C. São alguns exemplos 2-hidroxietila, 2-hidroxiopropila, 3-hidroxiopropila, 2-, 3- ou 4-hidroxiobutila, hidroxipentila e hidroxiexila.

5 Como uma C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxila compreende, preferivelmente, 1 a 4 átomos de C e o grupo alquila, preferivelmente, 2 a 4 átomos de C. São alguns exemplos 2-metoxietila, 2-metoxiopropila, 3-metoxiopropila, 2-, 3- ou 4-metoxibutila, 2-etoxietila, 2-etoxiopropila, 3-etoxiopropila e 2-, 3- ou 4-etoxibutila.

10 Como uma C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanoilóxi compreende, preferivelmente, 1 a 4 átomos de C e o grupo alquila, preferivelmente, 2 a 4 átomos de C. São alguns exemplos formiloximetila, acetiloxietila, propioniloxietila e butiriloxietila.

15 Como uma C_{1-6} aminoalquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e compreende, preferivelmente, 2 a 4 átomos de C. São alguns exemplos 2-aminoetila, 2- ou 3-aminopropila e 2-, 3- ou 4-aminobutila.

20 Como uma C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila e C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alquilamino compreende, preferivelmente, grupos C_{1-4} alquila e o grupo alquila tem, preferivelmente, 2 a 4 átomos de C. São alguns exemplos 2-metilaminoetila, 2-dimetilaminoetila, 2-etilaminoetila, 2-dietilaminoetila 3-metilaminopropila, 3-dimetilaminopropila, 4-metilaminobutila e 4-dimetilaminobutila.

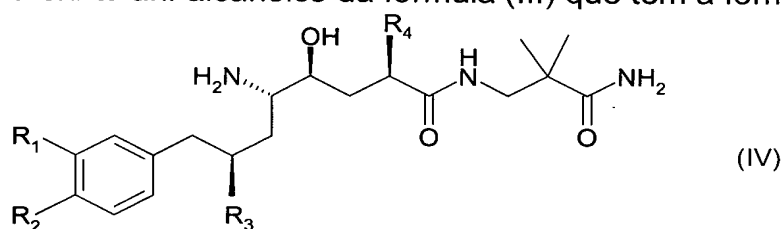
25 Como uma $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e o grupo alquila compreende, preferivelmente, 2 a 4 átomos de C. São alguns exemplos carboximetila, carboxietila, carboxiopropila e carboxibutila.

30 Como uma C_{1-6} alquil-O-(O)C- C_{1-6} alquila, e os grupos alquila preferivelmente compreendem, independentemente um do outro, 1 a 4 átomos de C. São alguns exemplos metoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila, 4-metoxicarbonilbutila, etoxicarbonilmetila, 2-etoxicarboniletila, 3-etoxicarbonilpropila e 4-etoxicarbonilbutila.

Como uma $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e o grupo alquila compreende, preferivelmente, 2 a 6 átomos de C. São

alguns exemplos carbamidometila, 2-carbamidoetila, 2-carbamido-2,2-dimetiletila, 2- ou 3-carbamidopropila, 2-, 3- ou 4-carbamidobutila, 3-carbamido-2-metilpropila, 3-carbamido-1,2-dimetilpropila, 3-carbamido-3-etilpropila, 3-carbamido-2,2-dimetilpropila, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopentila, 4-carbamido-3,3- ou 2,2-dimetilbutila. Preferivelmente, R₅ é 2-carbamido-2,2-dimetiletila.

Consequentemente, são preferidos os derivados amida de ácido δ-amino-γ-hidróxi-ω-aril-alcanóico da fórmula (III) que têm a fórmula



na qual R₁ é 3-metoxipropiloxila; R₂ é metoxila; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um sal farmacologicamente aceitável desses; quimicamente definido como 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propoxi)fenil]-octanamida, também conhecido como aliskiren e representado pela fórmula (V).

A expressão "aliskiren", se não definida especificamente, deve ser compreendida tanto como, a base livre e como um sal desse, especificamente um sal farmacologicamente aceitável desse, o mais preferivelmente um sal de hemifumarato desse.

O inibidor de renina de fórmula (V) está, preferivelmente, na forma de um sal de hemifumarato.

Um diurético, por exemplo, é um derivado tiazídico selecionado do grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida e clortalidona. O diurético mais preferido é a hidroclorotiazida. Um diurético adicional é um diurético poupador de potássio tal como amilorida ou trianteno ou um sal farmacologicamente aceitável desses.

Similarmente, a invenção refere-se a combinações, por exemplo, combinações farmacêuticas, contendo um inibidor de renina sozinho ou em combinação com um diurético e ainda em combinação com, pelo menos, um agente para o tratamento de doenças cardiovasculares e condições e doen-

ças relacionadas como listadas aqui anteriormente ou a seguir, ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desse.

A combinação pode ser feita, por exemplo, com os seguintes agentes, selecionados do grupo que consiste de:

5 (i) um inibidor da HMG-Co-A redutase ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

(ii) um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE) ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

10 (iii) um bloqueador do canal de cálcio ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

(iv) um inibidor da aldosterona sintase ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

(v) antagonista da aldosterona ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

15 (vi) um inibidor duplo da enzima conversora de angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP) ou um sal farmacologicamente aceitável desse,

(vii) antagonista de endotelina ou um sal farmacologicamente aceitável desse, ou

20 (viii) bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARB) ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

25 Inibidores da HMG-Co-A redutase (também chamados de inibidores da β - hidróxi- β -metilglutaril-co-enzima-A redutase) são entendidos como aqueles agentes ativos que podem ser usados para diminuir os níveis de lipídeos incluindo o colesterol no sangue.

30 A classe dos inibidores da HMG-Co-A redutase compreende compostos que têm aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são selecionados do grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, diidrocompactina, fluvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, sinvastatina e velostatina ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

Inibidores da HMG-Co-A redutase preferidos são aqueles agentes que já foram comercializados, os mais preferidos são fluvastatina e pitavastatina ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

5 A interrupção da degradação enzimática de angiotensina I para angiotensina II com os assim chamados inibidores de ACE (também chamados de inibidores da enzima conversora de angiotensina) é uma variante bem sucedida para a regulação da pressão sanguínea e, assim, também torna disponível um método terapêutico para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

10 A classe dos inibidores de ACE compreende compostos que têm aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são selecionados do grupo que consiste em alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxeltopril, perindopril, quinapril, ramipril, 15 espirapril, temocapril e trandolapril ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

Inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que já foram comercializados, os mais preferidos são benazepril e enalapril.

20 A classe de CCBs essencialmente compreende diidropiridinas (DHPs) e não DHPs, tais como CCBs do tipo de diltiazem e do tipo de verapamil.

Um CCB útil nas ditas combinações é, preferivelmente, um representante de DHP selecionado do grupo que consiste de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina e um representante de não DHP preferivelmente selecionado do grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses. Todos 25 esses CCBs são usados terapêuticamente, por exemplo, como fármacos anti-hipertensivos, antiangina pectoris ou antiarrítmicos. CCBs preferidos 30 compreendem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil, ou, por exemplo, dependen-

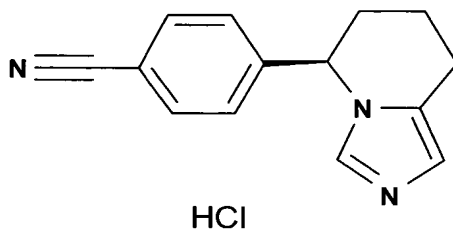
do do CCB específico, um sal farmacologicamente aceitável desse. Especialmente preferido como DHP é a amlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável desse, especialmente o besilato. Um representante de não DHPs especialmente preferido é o verapamil ou um sal farmacologicamente aceitável desse, especialmente o hidrocloreto.

O inibidor da aldosterona sintase é uma enzima que converte a corticosterona em aldosterona pela hidroxilação da corticosterona para formar 18-OH-corticosterona e a 18-OH-corticosterona em aldosterona. A classe dos inibidores de aldosterona sintase é conhecida por ser aplicada no tratamento de hipertensão e aldosteronismo primário e compreende ambos os inibidores esteroidais e não esteroidais de aldosterona sintase, sendo os últimos os mais preferidos.

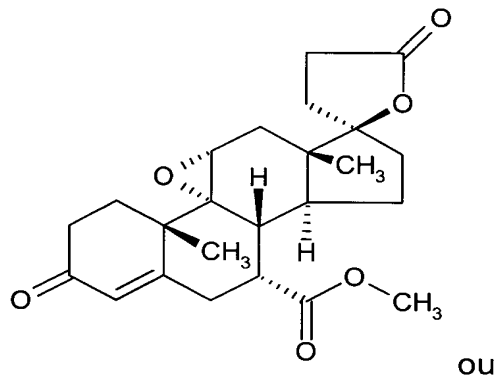
É dada preferência a inibidores de aldosterona sintase comercialmente disponíveis ou aqueles inibidores de aldosterona sintase que tenham sido aprovados pelas autoridades sanitárias.

A classe de inibidores de aldosterona sintase compreende compostos que têm aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são selecionados do grupo que consiste nos inibidores de aromatase não esteroidais anastrozole, fadrozole (incluindo o enantiômero (+) desse), assim como o inibidor de aromatase esteroidealexemestano, ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

O inibidor de aldosterona sintase não esteroide mais preferido é o enantiômero (+) do cloridrato de fadrozol (patentes US 4617307 e 4889861) de fórmula



Um antagonista de aldosterona esteroide preferido é eplerenona da fórmula

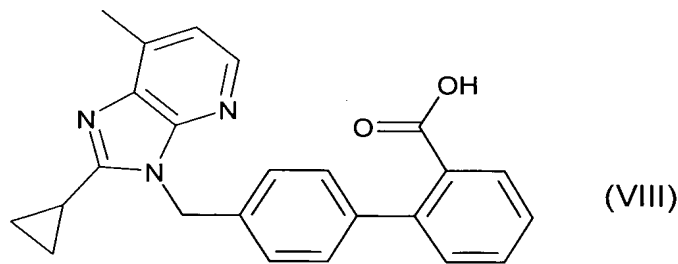


espironolactona.

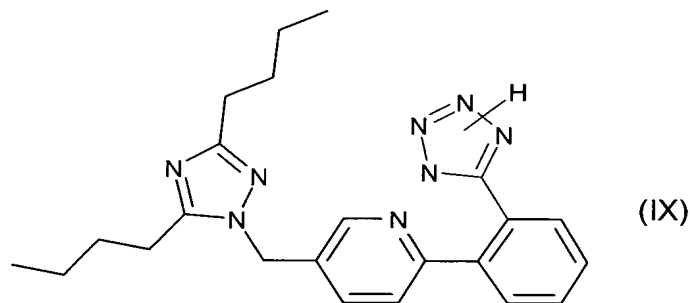
Um inibidor duplo da enzima conversora de angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP) preferido é, por exemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril ou fasidotrilato ou, se apropriado, um sal farmacologicamente aceitável desses.

Um antagonista de endotelina preferido é, por exemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), além desse, tezosentan (cf. WO 96/19459) ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

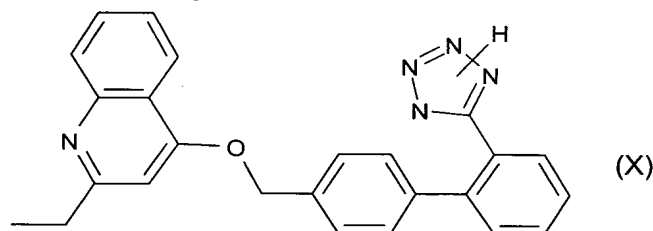
Bloqueadores do receptor de angiotensina II adequados que podem ser empregados na combinação da presente invenção incluem antagonistas do receptor AT₁ que têm aspectos estruturais diferentes, sendo preferidos aqueles com estruturas não peptídicas. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são selecionados do grupo que consiste de valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403 159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tansartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), o composto com a designação E-4177 da fórmula



o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e o composto com a designação ZD-8731 da fórmula



ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável desses.

Antagonistas do receptor AT_1 preferidos são aqueles agentes que já chegaram ao mercado, o mais preferido é valsartan ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

A estrutura dos agentes ativos identificadas pelos nomes genéricos ou comerciais pode ser obtida na edição atual do compendio padronizado "The Merck Index" ou de bancos de dados, por exemplo, de Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O conteúdo correspondente desses está incorporado aqui por referência. Qualquer pessoa versada na técnica está totalmente capacitada para identificar os agentes ativos e, baseado nessas referências, capacitadas da mesma maneira para fabricar e testar as indicações farmacêuticas e propriedades em modelos de teste padronizados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Os ingredientes ativos correspondentes ou sais farmacologicamente aceitáveis desses podem ser usados na forma de um solvato, tal como um hidrato ou incluindo outros solventes, usados para cristalização.

Os compostos podem ser apresentados como sais farmacologicamente aceitáveis. Se esses compostos têm, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição ácidos. Sais de adição ácidos correspondentes também podem ser formados tendo, se desejado, um

centro básico adicionalmente presente. Compostos que têm um grupo ácido (por exemplo COOH) também podem formar sais com bases.

Os compostos podem estar presentes na forma de pró-fármaco. A invenção inclui pró-fármacos para as espécies farmacêuticas ativas da invenção, por exemplo, nas quais um ou mais grupos funcionais são protegidos ou derivatizados mas podem ser convertidos *in vivo* para o grupo funcional, como no caso de ésteres de ácidos carboxílicos conversíveis *in vivo* para o ácido graxo livre ou no caso de aminas protegidas para o grupo amino livre. A expressão "pró-fármaco", como usada aqui, representa compostos particulares que são rapidamente transformados *in vivo* no composto parental, por exemplo, pela hidrólise no sangue. Uma discussão completa é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, Ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987; H. Bundgaard, Ed., Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; e Judkins et al., Synthetic Communications, 26 (23), 4351-4367 (1996), cada um dos quais está incorporado aqui por referência.

Pró-fármacos incluem, portanto, fármacos que têm um grupo funcional que foi transformado em um derivado reversível desse. Tipicamente, tais pró-fármacos são transformados em fármacos ativos pela hidrólise. Como exemplos podem ser mencionados os seguintes:

Grupo Funcional	Derivado reversível
Ácido carboxílico	Ésteres, incluindo, por exemplo, ésteres de aciloxialquila, amidas
Álcool	Ésteres, incluindo, por exemplo, sulfatos e fosfatos assim como ésteres de ácido carboxílico
Amina	Amidas, carbamatos, iminas, enaminas,
Carbonila (aldeído, cetona)	Iminas, oximas, acetais/cetais, ésteres de enol, oxazolidinas e tiazoxolidinas

Pró-fármacos também incluem compostos conversíveis para o fármaco ativo por uma reação oxidativa ou redutiva. Como exemplos podem ser mencionadas:

25 Ativação oxidativa

- 1- N- e O-dealquilação
- 2 - Deaminação oxidativa
- 3 - N-oxidação
- 4 - Epoxidação

5 Ativação redutiva

- 1 - Azo redução
- 2 - Redução de sulfóxido
- 3 - Redução de disulfeto
- 4 - Alquilação bioreductiva
- 10 5 - Redução de nitro

Também podem ser mencionadas como ativações metabólicas de pró-fármacos a ativação de nucleotídeo, ativação por fosforilação e ativação por decarboxilação. Para informações adicionais, veja "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", R.B. Silverman (particularmente o Capítulo 8, páginas 497 a 546), incorporado aqui por referência.

O uso de grupos protetores está amplamente descrito em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) e "Protective Groups in Organic Synthesis". 2ª edição, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Assim, será apreciado por aqueles versados na técnica que, embora derivados protegidos de compostos da invenção possam não possuir atividade farmacológica como tal, eles podem ser administrados, por exemplo parenteralmente ou oralmente, e, portanto, metabolizados no corpo para formar os compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados são, portanto, exemplos de "pró-fármacos". Todos os pró-fármacos dos compostos descritos estão incluídos dentro do escopo da invenção.

As preparações farmacêuticas aqui descritas podem ser, para administração enteral tal como oral, e também retal ou parenteral a homeotérmicos, com as preparações compreendendo o composto farmacológico ativo tanto isolado quanto junto com substâncias farmacêuticas auxiliares costumeiras. Por exemplo, as preparações farmacêuticas consistem de cer-

ca de 0,1% a 90%, preferivelmente cerca de 1% a cerca de 80% do composto ativo. Preparações farmacêuticas para administração enteral ou parenteral, e também ocular estão, por exemplo, em formas de dose unitária, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e também ampolas. Essas são preparadas de uma maneira conhecida por si, por exemplo, usando processos convencionais de mistura, granulação, revestimento, solubilização ou liofilização. Assim, as preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas pela combinação do composto ativo com excipientes sólidos, se desejado, granulando a mistura que foi obtida e, se requisitado ou necessário, processando a mistura ou granulado em comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos após ter adicionado as substâncias auxiliares necessárias.

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tais como modo de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

As dosagens preferidas para os ingredientes ativos da preparação farmacêutica usada de acordo com a presente invenção são as dosagens terapeuticamente eficazes, especialmente aquelas dosagens que estão comercialmente disponíveis.

Normalmente, no caso de administração oral, uma dosagem diária de aproximadamente cerca de 1 mg a cerca de 2 mg é estimada, por exemplo, para um paciente de aproximadamente 75 kg de peso.

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tais como modo de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

A preparação farmacêutica geralmente será fornecida na forma de dosagem unitária adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade apropriada de uma combinação como aqui descrita.

Uma forma de dosagem oral sólida compreende uma cápsula ou, mais preferivelmente, um comprimido ou um comprimido revestido por uma película.

Uma forma de dosagem oral sólida de acordo com a invenção compreende aditivos ou excipientes que são adequados para a preparação da forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção. Auxiliares para compressão de comprimidos, comumente usados na formulação de comprimido, podem ser usados e é feita referência à extensa literatura sobre o assunto, veja em particular "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4ª Edição, ECV Aulendorf 1996, que está incorporada aqui por referência. Esses incluem, mas não são limitados a cargas, ligantes, desintegradores, lubrificantes, agentes de deslizamento, diluentes, tensoativos, formadores de película, amaciantes, pigmentos e semelhantes. Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção compreende uma carga como aditivo.

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção compreende como um aditivo, além de uma carga, um desintegrador.

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção compreende como um aditivo, além de uma carga e um desintegrador, um lubrificante.

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção compreende como um aditivo, além de uma carga, um desintegrador e um lubrificante, um agente de deslizamento.

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral sólida de acordo com a presente invenção compreende como um aditivo, além de uma carga, um desintegrador, um lubrificante e um agente de deslizamento, um ligante.

Como cargas, podem-se mencionar particularmente amidos, por exemplo, amido de batata, amido de trigo, amido de milho, hidroxipropil celulose, hidroetil celulose, hidroxipropil metil celulose (HPMC) e, preferivelmente celulose microcristalina, por exemplo, produtos disponíveis sob as marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN ou PHARMACEL.

Como ligantes para granulação a úmido, podem-se mencionar, particularmente, polivinilpirrolidonas (PVP), por exemplo, PVP K 30, HPMC,

por exemplo, graus de viscosidade 3 ou 6 cps e polietileno glicóis (PEG), por exemplo, PEG 4000. Um ligante mais preferido é PVP K 30.

5 Como desintegradores, podem-se mencionar, particularmente, carboximetilcelulose de cálcio (CMC-Ca), carboximetilcelulose de sódio (CMC-Na), PVP reticulada (por exemplo, CROSPVIDONA, POLYPLAS-
DONE ou KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sódio e goma guar, o mais preferivelmente PVP reticulado (CROSPVIDONE), CMC reticulado (Ac-Di-Sol), carboximetilamido-Na (PIRIMOJEL e EXPLOTAB). Um desinte-
grador mais preferido é CROSPVIDONE.

10 Como agentes de deslizamento podem-se mencionar, particu-
larmente, sílica coloidal, tal como dióxido de sílica coloidal, por exemplo, AEROSIL, trisilicato de magnésio (MG), celulose pulverizada, amido, talco e fosfato de cálcio tribásico ou combinações dessas cargas ou ligantes, por exemplo, celulose microcristalina silicificada (PROSOLV). Um agente de
15 deslizamento mais preferido é o dióxido de silicone coloidal (por exemplo, AEROSIL 200).

Como cargas ou diluentes podem-se mencionar, particularmen-
te, açúcar de confeitiro, açúcar compressível, dextratos, dextrina, lactose, manitol, celulose microcristalina, em particular, que tem uma densidade de
20 cerca de $0,45 \text{ g/cm}^3$, por exemplo, AVICEL, celulose pulverizada, sorbitol, sucrose e talco. Uma carga mais preferida é a celulose microcristalina.

Como lubrificantes pode-se mencionar, em particular, o esteara-
to de MG, estearato de alumínio (Al) ou de Ca, PEG 4000 a 8000 e talco, óleo de mamona hidrogenado, ácido esteárico e sais desse, ésteres de gli-
25 cerol, estearilfumarato de Na, óleo de semente de algodão hidrogenado e outros. Um lubrificante mais preferido é o estearato de Mg.

Aditivos a serem usados como materiais de revestimento com-
preendem polímeros tais como HPMC, PEG, PVP, copolímero de polivinilpir-
rolidona-acetato de vinila (PVP-VA), álcool polivinílico (PVA) e açúcar como
30 formadores de película. O material de revestimento mais preferido é HPMC, especialmente HPMC 3 cps (quantidade preferida 5 a 6 mg/cm^2) e misturas desses com aditivos adicionais, por exemplo, aqueles disponíveis sob a

marca registrada OPADRY. Aditivos adicionais compreendem pigmentos, corantes, lacas, o mais preferido TiO_2 e óxidos de ferro, agentes anti-fixação como talco e amaciantes como PEG 3350, 4000, 6000, 8000 ou outros. Os aditivos mais preferidos são talco e PEG 4000.

5 As doses de inibidor de renina, tais como aquele de fórmula (V) podem ser administradas a um paciente necessitado, especialmente as doses eficazes na inibição da enzima renina, por exemplo, na diminuição da pressão sanguínea podem ser de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 3 g, particularmente entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, por exemplo aproximadamente de 20 mg a 600 mg (por exemplo, 10 150 mg a 300 mg), por pessoa por dia. Doses únicas compreendem, por exemplo, 75, 100, 150, 200, 250, 300 ou 600 mg por paciente adulto. Geralmente, crianças recebem cerca da metade da dose do adulto ou elas podem receber a mesma dose como os adultos. A dose necessária para cada indivíduo pode ser monitorada e ajustada para um nível ótimo. A dose inicial 15 comum recomendada de um inibidor de renina de fórmula (V) é geralmente de 150 mg uma vez por dia. Em alguns pacientes cuja pressão sanguínea não está adequadamente controlada, a dose diária pode ser aumentada para 300 mg. O inibidor de renina de fórmula (V) pode ser usado em uma faixa 20 de dosagem de 150 mg a 300 mg administradas uma vez por dia.

Quando usada em combinação com um diurético, a dose preferida do inibidor de renina é de 75 ou 150 mg, tal como 150 mg.

No caso de diuréticos, as formas de unidade de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas que compreendem, por 25 exemplo, entre cerca de 5 mg a cerca de 50 mg, preferivelmente entre cerca de 6,25 mg a cerca de 25 mg. Uma dose diária de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg de hidroclorotiazida é preferivelmente administrada uma vez por dia.

Quando usada em combinação com um inibidor de renina, a dose preferida do diurético é de 12,5 ou 25 mg, tal como 25 mg.

30 Em última análise, a dose exata do agente ativo e a formulação particular a ser administrada dependem de inúmeros fatores, por exemplo, a condição a ser tratada, a duração desejada do tratamento e a taxa de libera-

ção do agente ativo. Por exemplo, a quantidade do agente ativo necessária e sua taxa de liberação podem ser determinadas com base em técnicas *in vitro* ou *in vivo* conhecidas, que determinam quanto tempo a concentração de um agente ativo particular permanece no plasma sanguíneo em um nível aceitável para um efeito terapêutico.

A descrição acima descreve completamente a invenção, incluindo suas modalidades preferidas. Modificações e melhoramentos das modalidades especificamente descritas aqui estão dentro do escopo das reivindicações a seguir. Com elaboração adicional, acredita-se que aquele versado na técnica pode, usando a descrição precedente, utilizar a presente invenção na sua extensão mais completa. Portanto, os Exemplos são interpretados aqui como meramente ilustrativos e não como uma limitação do escopo da invenção de nenhuma forma.

Exemplo 1:

Composição de comprimidos não revestidos de aliskiren 150 mg (base livre) em mg/unidade.

	Comprimido cilíndrico compacto	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Hemifumarato de Aliskiren	165,750	165,750	165,750	165,750
Celulose microcristalina	220,650	84,750	72,250	107,250
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,000	12,000
Crospovidona	84,000	45,000	44,000	48,200
Aerosil 200	4,800	1,500	1,500	1,800
Estearato de magnésio	4,800	3,000	4,500	5,000
Peso total	480,000	300,000	300,000	340,000

Composição de comprimidos não revestidos de aliskiren 150 mg (base livre) em % do peso.

	Comprimido cilíndrico compacto	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Hemifumarato de Aliskiren	34,53	55,25	55,25	48,75
Celulose microcristalina	45,97	28,25	24,08	31,545
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,53
Crospovidona	17,5	15	14,67	14,175
Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
Estearato de magnésio	1	1	1,5	1,47
Total %	100,00	100,00	100,00	100,00

Composição de comprimidos não revestidos de aliskiren 150 mg (base livre) em mg/unidade (divididos em fase interna/externa).

	Comprimido cilíndrico compacto	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Fase interna	Hemifumarato de Aliskiren	165,75	165,75	165,75
	Celulose microcristalina	220,65	84,75	90,25
	Polivinilpirrolidona K 30	-	12,00	12,00
	Crospovidona	36,00	-	14,20
	Aerosil 200	-	-	-
	Estearato de magnésio	2,40	-	-
Fase externa	Crospovidona	48,00	45,00	34,00

	Comprimido cilíndrico compacto	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Celulose microcristalina	-	-	-	17,00
Aerosil 200	4,80	1,50	1,50	1,80
Estearato de magnésio	2,40	3,00	4,50	5,00
Peso total	480,00	300,00	300,00	340,00

Composição de comprimidos não revestidos de aliskiren 150 mg (base livre) em % do peso (divididos em fase interna/externa).

Componente		Comprimido cilíndrico compacto	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Fase interna	Hemifumarato de Aliskiren	34,53	55,25	55,25	48,75
	Celulose microcristalina	45,97	28,25	24,08	26,545
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,530
	Crospovidona	7,5	-	-	4,175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	0,5	-	-	-
Fase externa	Crospovidona	10	15	14,67	10
	Estearato de magnésio	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
	Estearato de magnésio	0,5	1	1,5	1,47
Total %		100,00	100,00	100,00	100,00

Exemplo 2:

Composição de comprimidos revestidos com película de aliskiren (forma de dosagem 3) em mg/unidade.

Forma de dosagem 3 / Resistência	75 mg (base livre)	150 mg (base livre)	300 mg (base livre)
Componente			
Hemifumarato de Aliskiren	82,875	165,750	331,500
Celulose microcristalina	53,625	107,250	214,500
Polivinilpirrolidona K 30	6,000	12,000	24,000
Crospovidone	24,100	48,200	96,400
Aerosil 200	0,900	1,800	3,600
Estearato de magnésio	2,500	5,000	10,000
Peso total do comprimido	170,000	340,000	680,000
Pré-mistura de Opadry branco	9,946	16,711	23,9616
Pré-mistura de Opadry vermelha	0,024	0,238	1,8382
mistura de Opadry preto	0,030	0,051	0,2002
Peso total do comprimido revestido	180,000	357,000	706,000

Exemplo 3: Estudos Clínicos

O efeito de Aliskiren para tratar hipertensão em pacientes com obesidade foi investigado em um estudo clínico. Esse foi uma análise de pacientes com obesidade grau 3 (n=54) em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego no qual esses pacientes obesos com hipertensão (BP diastólica basal em repouso [DBP] 95-<110 mmHg) que não responderam a 4 semanas (sem) de hidroclorotiazida (HCTZ) 25 mg em estudo simples-cego, foram randomizados para receber um adicional de aliskiren (ALI) 150 mg, irbesartan (IRB) 150 mg, amlodipina (AML) 5 mg ou placebo (PBO) od por 4 semanas em estudo duplo-cego, seguido por 8 semanas com o dobro da dose inicial de ALI, IRB ou AML. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Parâmetro	ALI/HCTZ	IRB/HCTZ	AML/HCTZ	PBO/HCTZ
Obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m ²)				
No. de pacientes	16	10	16	12
Alteração em SBP, mmHg	-14,7 \pm 2,8	-17,3 \pm 3,5	-11,6 \pm 2,8	-7,1 \pm 3,2
Alteração em DBP, mmHg	-13,8 \pm 2,0	-10,6 \pm 2,4	-10,8 \pm 2,0	-5,9 \pm 2,2*
Taxa de controle de BP	68,8%	50,0%	43,8%*	16,7%**

SBP e DBP são mostradas como alterações dos quadrados mínimos médios \pm SEM da linha de base (ANCOVA; população com intenção de tratar) no final da sem. 12. Taxas de controle de BP (<140/90 mmHg) foram comparadas com um modelo de regressão logística. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ e ** $p < 0,01$ vs ALI/HCTZ.

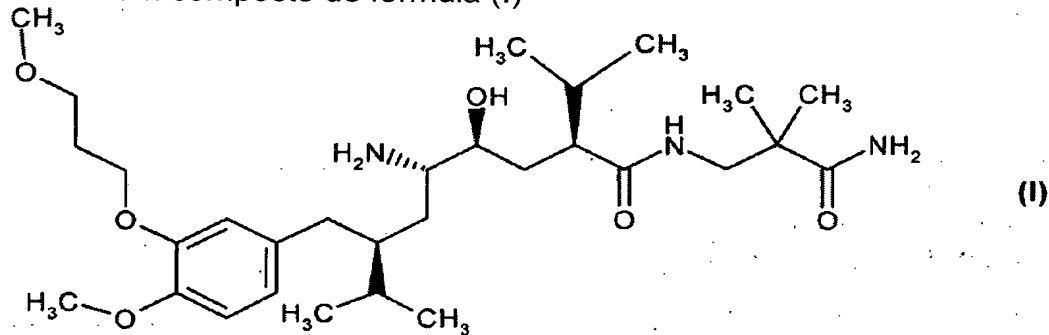
ALI/HCTZ levaram a reduções significativamente maiores em DBP na sem. 12 comparadas com PBO/HCTZ (tabela). ALI/HCTZ forneceram taxas de controle de BP maiores em pacientes com obesidade grau 3, enquanto que PBO/HCTZ, IRB/HCTZ e AML/HCTZ mostraram taxas de controle menores na obesidade grau 3. A taxa de controle de BP com ALI/HCTZ foi significativamente maior do que com AML/HCTZ e PBO/HCTZ.

Isso demonstrou que aliskiren fornece um controle altamente eficaz no grupo de pacientes "difíceis de tratar" com obesidade e hipertensão.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para prevenção, retardo de progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos, que compreende administrar a um paciente obeso uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o inibidor de renina é um composto de fórmula (I)



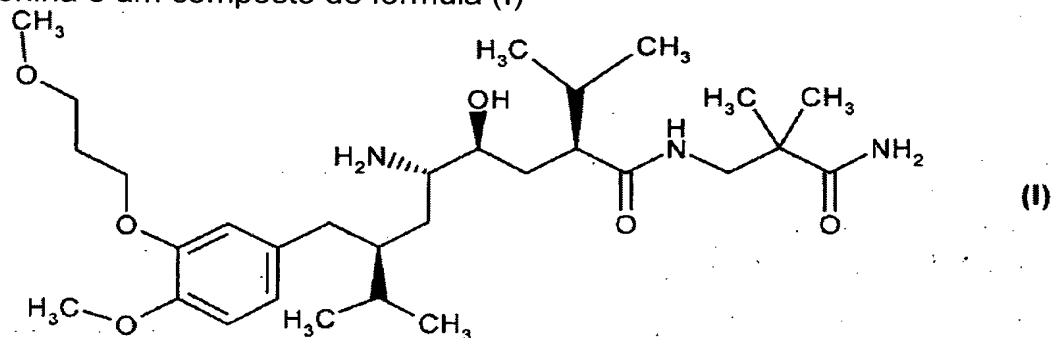
ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual os pacientes tem um IMC de $> 30 \text{ kg/m}^2$.

4. Método de acordo com a reivindicação 3 onde os pacientes têm um IMC de $> 40 \text{ kg/m}^2$.

5. Método para prevenção, retardo de progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos, que compreende administrar a um paciente obeso uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse, em combinação com um diurético.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, no qual o inibidor de renina é um composto de fórmula (I)



ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

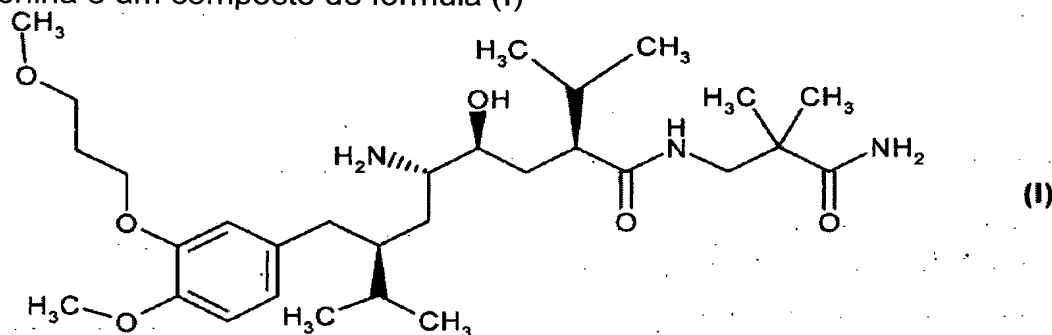
7. Método de acordo com a reivindicação 5 ou 6, no qual o diurético é a hidroclorotiazida.

5 8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, no qual os pacientes tem um IMC de $> 30 \text{ kg/m}^2$.

9. Método de acordo com a reivindicação 8 onde os pacientes tem um IMC de $> 40 \text{ kg/m}^2$.

10. Uso de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse para a preparação de um medicamento para a prevenção, retardo de progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, em que o inibidor de renina é um composto de fórmula (I)



ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

15 12. Uso de acordo com a reivindicação 10 ou 11, no qual os pacientes têm um IMC de $> 30 \text{ kg/m}^2$.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, onde os pacientes têm um IMC de $> 40 \text{ kg/m}^2$.

20 14. Uso de um inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável desse em combinação com um diurético para preparação de um medicamento para a prevenção, retardo de progressão ou para tratamento de hipertensão em pacientes obesos.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o inibidor de renina é um composto de fórmula (I)

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE RENINA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO EM PACIENTES OBESOS"**.

A presente invenção refere-se a métodos para a prevenção, re-
5 tardo de progressão ou para o tratamento de hipertensão em pacientes obe-
sos, que compreende administrar a um animal de sangue quente uma quan-
tidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina tal como aliskiren ou
um sal farmacologicamente aceitável desse. O inibidor de renina pode ser
usado sozinho ou em combinação com outro agente anti-hipertensivo, em
10 particular um diurético tal como hidroclorotiazida.