



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

(21) PI 0719969-4 A2



(22) Data de Depósito: 10/10/2007

(43) Data da Publicação: 11/02/2014
(RPI 2249)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/22
A61K 31/4184
A61K 9/12
A61P 9/12

(54) Título: PREPARAÇÃO COMBINADA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM BASE EM TEORIA DE CRONOTERAPIA.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2006 KR 10-2006-0098438, 09/10/2007 KR 10-2007-0101492, 09/10/2007 KR 10-2007-0101492, 10/10/2006 KR 10-2006-0098438

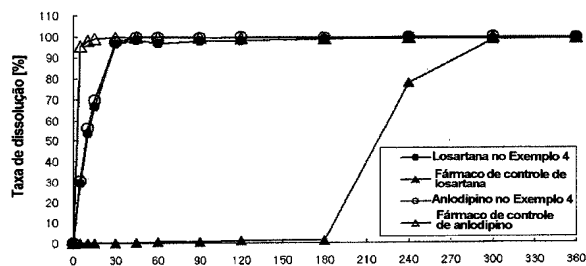
(73) Titular(es): Hanall Pharmaceutical Co., Ltd.

(72) Inventor(es): Ja-Seong Koo, Sang Ouk Sun, Sung Soo Jun, Sung Wuk Kim, Young Gwan Jo

(74) Procurador(es): Isabella Cardozo

(86) Pedido Internacional: PCT KR2007004929 de 10/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/044862de 17/04/2008



“PREPARAÇÃO COMBINADA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM BASE EM TEORIA DE CRONOTERAPIA”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção se refere às formulações de combinação farmacêutica que compreendem um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina tal como anlodipino e um ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) tal como losartana. Em particular, a presente invenção se refere às formulações de combinação cronoterapeuticamente designadas para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, que são formuladas com base em xenobióticos e cronoterapia para permitir que os dois fármacos sejam cronoterapeuticamente liberados, desse modo melhorando a atividade terapêutica quando comparado à co-administração de cada fármaco na forma de um comprimido único, ao mesmo tempo em que reduzindo efeitos colaterais e mantendo a atividade terapêutica tão elevada quanto possível durante o período de tempo de um dia quando o risco de uma complicação de doença cardiovascular é mais alto.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Embora numerosos agentes anti-hipertensivos com eficácias excelentes tenham sido desenvolvidos e prescritos recentemente, ainda permanece 50% das normas com respeito ao tratamento de hipertensão. Isto é, somente 50% dos pacientes de hipertensão reconhecem que eles têm o sintoma, e somente 50% desses que reconhecem seu distúrbio recebem cuidado clínico onde somente 50% deles são submetidos ao tratamento médico apropriado. Isto significa que somente 12,5% dos pacientes de hipertensão recebem tratamento médico apropriado.

Em particular, a terapia anti-hipertensiva concentra os esforços para não somente abaixar a pressão sanguínea, porém também prevenir complicações tais como infarto miocárdico, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte precoce ou para controlar a sua impropriedade médica, desse modo garantindo vida longa e saudável desses pacientes.

Para alcançar os objetivos acima mencionados, os agentes anti-hipertensivos deveriam ser também melhorados para facilitar a instrução de medicamento e aumentar a compliance do paciente.

Amplios relatos clínicos durante os últimos 30 anos (por exemplo, HOT, UKPOS) provaram que uma prescrição de combinação pode prevenir as complicações ou pode suprimir sua agravação quando prescrita a pacientes que sofrem de uma hipertensão menor ou moderada [Normas para controle de hipertensão emitido por Joint National Committee (JNC VI & VII), WHO-ISH (1999)].

Há várias causas para hipertensão. Cada causa pode ser responsável por hipertensão inicial de um paciente, porém causas múltiplas podem estar envolvidas na hiperten-

são do paciente no fim. Desse modo, é difícil de escolher um certo fármaco anti-hipertensivo que seja adequado para a causa patofisiológica incumbida de um paciente hipertensivo. [Journal of human hypertension 1995: 9: S33-S36]. Por esta razão, uma terapia de combinação de agentes anti-hipertensivos tem sido preferida e está em ascensão, em particular, com base em fármacos de ARB (Bloqueadores de Receptor de Angiotensina-2) tal como losartana.

Uma terapia de combinação tem sido freqüentemente foi reportada quando necessário pelas seguintes razões [J. Hum. Hypertens. 1995: S33-S36].

1) Hipertensão é agravada eventualmente por causas e fatores múltiplos, embora possa ser ativada por uma única causa.

2) Um único ingrediente ativo não é adequado para causas patofisiológicas múltiplas de hipertensão.

3) Um único ingrediente ativo é somente efetivo em menos do que 50% dos pacientes.

4) Uma prescrição de combinação é efetiva para mais do que 80% dos pacientes.

5) Em particular, prescrevendo-se somente uma pílula única, é difícil tratar hipertensão com complicações tais como diabetes, e mais difícil ainda prevenir a agravação de complicações.

6) Quando a dose é aumentada porque uma pílula única não é satisfatória em eficácia, o efeito colateral pode ser aumentado. Uma prescrição de combinação pode reduzir os efeitos colaterais.

7) Uma prescrição de combinação pode remover as várias causas de doenças ao mesmo tempo em que prevenindo complicações e reduzindo os efeitos colaterais. Então, American Heart Association também enfatiza que uma prescrição de combinação pode ser recomendada preferivelmente para uma prescrição de pílula única para começar o tratamento de hipertensão

8) Em particular, a pressão sanguínea deveria ser muito baixa da em pacientes com complicações do que aqueles sem. Uma terapia combinada é essencial neste caso. Não obstante, uma pílula única pode ser efetiva somente para 26% de pacientes. Uma preparação de combinação pode ser efetiva para tanto quanto 74% de pacientes prevenindo complicações mantendo-se pressão sanguínea apropriada [Teste Clínico de Grande-Escala, HOT].

9) FDA reconheceu durante 30 anos a necessidade de uma preparação combinada de acordo com uma terapia de combinação de dose fixa. De acordo com este princípio, é requerido que os fármacos com atividades farmacêuticas diferentes sejam combinados para conter as mesmas quantidades, como se fossem tomados em cada pílula única. Isto é chamada uma preparação de combinação de dose fixa, e foi aprovado sem dados experi-

mentais adicionais se a eficácia e segurança das pílulas únicas são completamente avaliadas e tal terapia de combinação foi prescrita amplamente por doutores.

10) Sabe-se bem que uma combinação de dose fixa de agentes anti-hipertensivos tem efeito excelente na redução de pressão sanguínea.

5 11) A dose de cada ingrediente não é aumentada, e assim os efeitos colaterais de cada ingrediente são muito reduzidos.

12) Os agentes anti-hipertensivos causam efeitos colaterais principalmente relacionados ao sistema circulatório. Tais efeitos colaterais podem ser mais agravados aumentando-se a dose de um único agente ao invés de por terapia de combinação de dois fármacos sem aumentar a dose de cada fármaco.

13) Uma preparação de combinação pode melhorar a complacência do medicamento, e economizar uma metade do tempo requerido para doutores educarem os pacientes com a instrução de medicamento.

14) uma preparação de terapia de combinação pode reduzir o risco de complicações circulatórias, e reduzir as despesas a longo prazo a serem incorridas para o controle da doença.

15) Um produto de combinação pode reduzir significativamente as despesas e tempo requeridos para embalagem comparado com aqueles para dois de cada produto sozinho.

Em geral, a pressão sanguínea aumenta com a idade. Cerca de 63% das pessoas
20 anciãs com idade acima de 60 sofrem de hipertensão. Em particular, a hipertensão sistólica isolada ocorre em cerca de 60 anos quando a pressão sanguínea sistólica aumenta ao mesmo tempo em que a pressão sanguínea diastólica diminui o que é chamada como hipertensão geriátrica.

Enquanto isso, a função renal de pacientes hipertensivos diminui com a idade. Por
25 esta razão, a produção de fator de elevação de pressão sanguínea (angiotensina II) aumenta, desse modo também elevando a pressão sanguínea. Neste caso, uma pílula única pode não trazer os resultados satisfatórios, e uma terapia de combinação do anlodipino e da losartana efetiva na proteção do rim foi reportada como um medicamento efetivo [Clin. Ther.
25 de maio de 2003 (5): 1469-69; Nephrol Dial Transplant vol. 18(2003): p1806-1813; J.
30 American Society of Nephrology, vol. 12 (2001) p. 822- 827].

Um nível constante de pressão sanguínea é requerido ser mantido durante 24 horas em hipertensão geriátrica. Além disso, também é necessário prevenir ataque cardíaco súbito que pode ocorrer durante o sono e acidente vascular cerebral hipertensivo causado por tensão durante o princípio do dia.

35 Cada agente anti-hipertensivo mostra uma única atividade biorrítmica circadiana. Losartana, um fármaco de ARB, mostra um efeito anti-hipertensivo notável que ocorre da meia-noite até o amanhecer quando RAAS é ativado fortemente. Anlodipino, um bloqueador

de canal de cálcio com base em diidropiridina, favoravelmente suprime a hipertensão causada por vasoespasmo por tensão quando um paciente está acordado.

Então, a atividade terapêutica pode ser também aumentada por combinação destes fármacos [Clin. Hypertension 5(1): 17-23, 30, 2003].

- 5 Uma terapia de combinação pode ser ideal porque a atividade farmacêutica de cada fármaco é diferente como apresentado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Atividade Farmacológica de Anlodipino e Losartana

	Anlodipino	Losartana
Vasodilatação	Relaxa o vaso sanguíneo diminuindo-se o influxo de íons de cálcio em células do músculo liso vasculares	Relaxa o vaso sanguíneo suprimindo-se a atividade de aldosterona e bloqueando-se a atividade de angiotensina-2
Ação Biorrímica Circadiana	Favoravelmente efetivo no vasoespasmo devido à tensão durante o dia ao despertar	Mais fortemente suprimindo RAAS mais ativado após a meia noite e mais favoravelmente efetivo em hipertensão não depressiva *
Influência sobre eletrólito	Causa a perda de K ⁺	Suprime a perda de K ⁺
Ação sobre resina	Muito efetivo em paciente de hiporenina	Muito efetiva em paciente de hiperrenina
Influência em diabéticos	Favoravelmente atuante em insulinemia da diabetes tipo 2 e melhorando o metabolismo de glicose	Útil no aumento de sensibilidade à insulina de diabetes
Impacto sobre aterosclerose e hiperlipidemia (e complicação)	- Supressão da proliferação aterômica na parede do vaso sanguíneo - Supressão da superprodução de tecido conjuntivo na parede do vaso sanguíneo - Supressão da peroxidação de LDL - Redução dos triglicerídeos do plasma	- Inibição da proliferação de células patogênicas suprimindo-se os estímulos de angiotensina-2 na parede do vaso sanguíneo
Função endotelial vascular	Estimulação da regeneração e conservação de células endo-	Estimulação da regeneração e conservação de células endote-

	teliais vasculares	liais vasculares
Ação de vasodilatação na artéria glomerular	Ação no vaso aferente	Ação no vaso aferente
Albuminúria	Reduzida	Reduzida
Proliferação de célula mesangial do rim	Suprimida	Suprimida
* RASS (Sistema de Renina e Angiotensina): Um dos mecanismos para regular a pressão sanguínea em um corpo * Hipertensão não depressiva: Hipertensão onde a pressão sanguínea não diminui durante o sono de alguém, diferente de uma pessoa normal. Frequentemente encontrada em pessoas mais velhas e pacientes sofrendo de diabetes ou hipertrofia cardíaca. Risco relativamente elevado de complicações tal como acidente vascular cerebral.		

Isto é, quando dois fármacos são administrados em certos intervalos de tempo, uma terapia de combinação dos dois fármacos pode mostrar um efeito sinérgico no controle de hipertensão para um paciente, para quem a eficácia de fármaco único é insuficiente, porque os dois fármacos são diferentes um do outro no mecanismo em redução de pressão sanguínea e na hora de atividade máxima. Além disso, os dois fármacos têm ação complementar pelo fato de que a losartana compensa a perda de íon de potássio induzida por anlodipino. Além disso, as formulações farmacêuticas de combinação cronoterapêuticas com liberação controlada pode reduzir a resistência de insulina, o que frequentemente ocorre para pacientes que sofrem de diabetes tipo 2.

Anlodipino, isto é, 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-diidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato, é um bloqueador de canal de cálcio de longa ação. Sua efetividade e segurança podem ser provadas pelo fato de que anlodipino é o fármaco mais amplamente prescrito para o tratamento de hipertensão [Publicação de Pedido de Patente Européia No. 89.167 e Patentes U.S. Nos. 4.572.909, 4.879.303 e 5.115.120].

Losartana, isto é, 2-butil-4cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil] imidazol-5-metanol, suprime o aumento em pressão sanguínea inibindo-se a angiotensina II (AII) de ligação com o receptor de AII (receptor de parede de vaso sanguíneo). A angiotensina-II induz o aumento em pressão sanguínea, hipertrofia de ventrículo esquerdo ou vaso sanguíneo, aterosclerose, insuficiência renal e acidente vascular cerebral [Patente U.S. No. 5.138.069].

Devido à atividade de redução de pressão sanguínea, Losartana é amplamente usada para prevenção ou tratamento de várias doenças tais como insuficiência cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca com aterosclerose, complicações relacionadas com a diabetes, acidente vascular cerebral, aterosclerose e distúrbios circulatórios cardiovasculares, ou

para atividade de anti-plaqueta, ou para a inibição de atividade prejudicial de aldosterona ou influência de síndrome metabólica [Clin. Exp. Hypertens., vol. 20 (1998), pág. 205-221; J. Hypertens., vol. 13 (8) (1995), pág. 891-899; Kidney Int., vol. 57(2)(2000), pág. 601-606; Am. J. Hypertens., vol. 10 (12PT2) Suppl. (1997), pág. 325-331; Circulation, vol. 101 (14) (2000), pág. 1653-1659; J. Hypertension, vol. 17 (7) (1999), pág. 907-716; Circulation, vol. 101 (2000), pág. 2349].

Anlodipino e losartana agem amplamente e complementarmente como mostrado na Tabela 1, e desse modo são considerados como um alvo de uma prescrição ou terapia de combinação. A prescrição ou terapia de combinação de anlodipino e losartana também são
10 efativas para várias doenças. Por estas razões, uma terapia de combinação (co-administração de cada pílula única dos dois fármacos), tem sido amplamente tentada.

Porém, os dois fármacos agem com padrão biorrímico circadiano diferente, e é conhecido pelos xenobióticos que os dois fármacos podem ser afetados por ou podem agir sobre uma certa enzima de uma maneira oposta quando liberados e absorvidos no fígado
15 ao mesmo tempo [Cytochrome P450 Drug Interaction Table, Department of Medicine, Indiana University atualizado em 11 de março de 2004].

Os chamados xenobióticos são o estudo científico para desenvolver uma eficácia de fármaco para cada individual examinando-se o processo de metabolismo de fármacos em um corpo para determinar o tempo de medicamento apropriado, para prevenir o antago-
20 nismo de fármacos fazendo-se a diferenciação no tempo de absorção dos fármacos, e investigar o metabolismo de enzima de cada indivíduo.

Neste respeito, os seguintes problemas podem ser causados quando anlodipino e losartana são co-administrados em duas formas de dosagem diferentes.

Losartana é absorvida e transportada para o fígado. Alguma quantidade de losartana propriamente dita como forma ativa é imediatamente liberada do fígado para o sangue, alcançando o nível máximo como sua forma em uma hora. Porém, todos os compostos de losartana restantes são metabolizados principalmente através de duas enzimas no fígado (citocromo P450 2C7 e 3A4), para ser convertido na forma ativada (carboxilato de losartana). A concentração máxima de plasma pode ser alcançada dentro de 3-4 horas depois da
30 conversão. Isto é, uma mistura de losartana e carboxilato de losartana mostra a atividade farmacêutica total de losartana.

Enquanto isso, anlodipino inibe a geração de citocromo P450 3A4 no fígado. Anlodipino é por si só uma forma ativa, e na presença de citocromo P450 3A4, uma parte de anlodipino no fígado é metabolizada, porém a maioria de anlodipino está inibindo a geração
35 adicional de citocromo P450 3A4. Então, 60-90% de anlodipino em sua forma ativa podem mostrar concentração de plasma máxima na hora de 6-12 horas.

Então, quando anlodipino é absorvido no fígado ao mesmo tempo com losartana ou

em 3-4 horas antes de losartana ser absorvida, a conversão de losartana em seu metabólito ativo (carboxilato de losartana) pode ser inibida. Em particular, a pressão sanguínea sistólica isolada em uma pessoa mais velha pode causar acidente vascular cerebral, até mesmo embora tal pressão sanguínea sistólica isolada esteja ligeiramente elevada. Então a pressão sanguínea deveria ser mantida ao nível normal estritamente durante 24 horas para prevenir complicações. Porém, nenhuma preparação de combinação que possa superar as desvantagens clínicas acima mencionadas foi reportada.

Osvaldo Kohlmann e outros reportaram a necessidade de terapia de combinação e resultado experimental com base no resultado que comparou a terapia única de anlodipino ou losartana com uma prescrição de co-administração de anlodipino e losartana. Porém, isto é diferente da presente invenção que é uma previsão de combinação tecnicamente formulada para lidar com as diferenças funcionais. [Evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension, J. Cardiol. 2006].

Publicação Pedido de Patente U.S. 2005-0209288 descreve que a terapia de administração combinada de anlodipino tipo (S) e telmisartana (isto é, fármaco de ARB tal como losartana Patente U.S. No. 5.591.762) pode alcançar a mesma eficácia mesmo em uma dose mais baixa quando comparada com a administração separada de cada fármaco. Porém, esta publicação não considera o fato que uma formulação deveria compreender um agente básico para concentração de plasma efetiva e atividade terapêutica devido à propriedade física de telmisartana [Publicação de Patente Coreana No. 2005-0053690]. Além disso, esta publicação considera somente necessária a co-administração de pílula única (isto é, um método de prescrição de co-administração), e não tenta preparar um produto de combinação que seja eficaz em terapias de doenças cardiovasculares.

A Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2003-0158244 descreve uma formulação que compreende losartana que permanece no estômago depois de administração oral e é liberada gradualmente, uma preparação que compreende esta formulação, e uma preparação combinada que também compreende um agente anti-hipertensivo. Esta publicação descreve que a formulação ou preparação podem reduzir os efeitos colaterais causados por overdose induzindo uma absorção apropriada de fármaco, retardando o tempo em concentração máxima de plasma e reduzindo a concentração máxima de plasma. Porém, esta técnica pode não alcançar a eficácia terapêutica aqui porque o princípio desta técnica é o oposto daquele da presente invenção (xenobióticos e cronoterapia).

A Publicação Patente Coreana No. 2004-0078140 descreve uma preparação de combinação anti-hipertensiva que compreende valsartana (fármaco de ARB) e bloqueador de canal de cálcio. Porém, o efeito que dois fármacos são liberados em certos intervalos de tempo pode não ser alcançado nesta invenção.

WO 06/048208 descreve um comprimido de bicamadas que compreende telmisartana e anlodipino. Esta publicação selecionou um comprimido de bicamadas como uma formulação para melhorar a estabilidade de um ingrediente ativo, e a formulação é designada de forma que ambos os ingredientes possam ser desintegrados rapidamente. Esta técnica é totalmente diferente da presente invenção onde a liberação de bloqueador de canal de cálcio tal como anlodipino é atrasada de acordo com xenobióticos e cronoterapia. Além disso, é óbvio que não há nenhuma etapa inventiva na técnica anterior porque não são consideradas as características do fármaco.

DESCRIÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

Para superar os problemas acima mencionados, os presentes inventores mostraram pesquisa extensa e finalmente desenvolveram um produto de combinação funcional onde um fármaco de ARB tal como losartana é absorvido do intestino delgado imediatamente após a administração ao mesmo tempo em que um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina tal como anlodipino é absorvido do intestino delgado 3-4 horas após a administração, desse modo é possível manter a pressão sanguínea constante durante 24 horas e inibir as complicações e outros efeitos colaterais pela administração uma vez por dia ao entardecer. A preparação de combinação funcional de acordo com a presente invenção tem as vantagens como na Tabela 2.

Tabela 2: Vantagens da preparação de combinação funcional de acordo com a presente invenção sobre a prescrição de co-administração convencional

- | |
|---|
| <p>1) Excelente em redução de pressão sanguínea (15% mais elevada do que a preparação comercialmente disponível, Exemplo Experimental 2 de Hanall Pharmaceutical Co., Ltd.)</p> <p>2) Excelente na inibição de efeitos colaterais</p> <p>3) Atividade maximizada pelo tempo de um dia quando o risco de uma complicação é mais elevado.</p> <p>4) Adequado para pacientes que mostram hipertensão não depressiva, cujo risco de complicações é comparativamente mais elevado.</p> <p>5) Redução em tempo requerida para instruções de medicamento</p> |
|---|

Então, a presente invenção tem como objetivo fornecer um sistema de fármaco de combinação e uma preparação de combinação funcionalmente designada que possa maximizar a eficácia farmacêutica e clínica no tratamento de hipertensão e na prevenção de suas complicações ou outros efeitos colaterais quando comparada à co-administração de uma pílula única de bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e pílula única de

ARB.

A presente invenção também tem como objetivo abrir uma nova área do produto de combinação funcional formulado pela tecnologia de DDS, que aplica a teoria de xenobióticos e cronoterapia na preparação de combinação de dose fixa convencional.

Além disso, a presente invenção tem como objetivo maximizar a eficácia terapêutica global dos dois ou mais fármacos e facilitar a complacência de medicamento de pessoas mais velhas simplificando-se a medicação de um tal modo como uma vez por dia pela noite. Além disso, a presente invenção tem como objetivo reduzir as despesas e tempo requeridos para embalar individualmente as pílulas únicas ou compor uma prescrição, que aumente duas vezes ou mais para a co-administração de dois ou mais fármacos.

SOLUÇÃO TÉCNICA

A presente invenção é uma formulação farmacêutica de combinação cronoterapêutica com liberação controlada compreendendo um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e um ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) como ingredientes ativos, onde o ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) é imediatamente liberado enquanto o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é gradualmente liberado após algum tempo de atraso.

EFEITOS VANTAJOSOS

Uma preparação de combinação funcional de acordo com a presente invenção aplica o xenobióticos e a cronoterapia à técnica de formulação de fármaco, desse modo completamente alcançando a eficácia terapêutica farmacêuticamente ou clinicamente que pode ser perdida pela co-administração da pílula única de anlodipino e da pílula única de losartana. A preparação de combinação funcional pode também mostrar atividades constantes no controle da pressão sanguínea, prevenindo as complicações, e minorando os efeitos colaterais. Além disso, a preparação de combinação funcional pode melhorar a complacência de medicamento das pessoas mais velhas comparada com aquela da co-administração simplificada.

Além disso, é esperado que uma preparação de combinação exerça a eficácia aumentada no tratamento da hipertensão moderada até cerca de 80%, quando comparado com cerca de 50% no caso de cada pílula única. Ela contribuirá com a longevidade saudável dos pacientes hipertensivos uma vez que a preparação de combinação funcional da presente invenção mostra eficácia notável em tais complicações principais tais como doenças cardíacas, doenças renais e acidente vascular cerebral. Em particular, uma preparação de combinação funcional será a melhor prescrição ou terapia para um paciente hipertensivo sofrendo de complicação de diabetes.

Malem disso, os dois fármacos em uma preparação de combinação funcional têm atividades diferentes e reduzem os efeitos colaterais de cada fármaco, e também reduz o

risco de complicações circulatórias. A presente invenção também é eficiente em aspecto econômico pelo fato de que uma prescrição de combinação reduzirá as despesas a longo prazo a serem incorridas por complicações, que poderiam ser agravadas através de terapia menos efetiva da co-administração convencional, e economizará o custo de embalagem e o tempo para a prescrição.

Então, a presente invenção abrirá a nova área do produto de combinação funcional formulado pela tecnologia de DDS, que aplica a teoria de xenobióticos e cronoterapia na preparação de combinação de dose fixa convencional.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, as taxas de dissolução de losartana e anlodipino em uma pílula única de losartana (comprimido de 50 mg de Cozaar® - MSD Korea), uma pílula única de anlodipino (comprimido de 5mg de Norvasc® - Pfizer) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 4.

Figura 2 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, as taxas de dissolução de anlodipino na preparação de combinação funcional preparada nos Exemplos 4 e 8-10.

Figura 3 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, as taxas de dissolução de valsartana e anlodipino em pílula única de avalsartana (comprimido de 80 mg de Diovan® - Novartis Coréia), uma pílula única de anlodipino (comprimido de 5mg de Norvasc® - Pfizer) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 11.

Figura 4 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, as taxas de dissolução de telmisartana e anlodipino em uma pílula única de telmisartana (comprimido de 40 mg de Pritor®, GSK), uma pílula única de anlodipino (comprimido de 5mg de Norvasc® - Pfizer) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 12.

Figura 5 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, a taxa de dissolução de lercanidipina e losartana em uma pílula única lercanidipina (comprimido de Zanidip® - LG Life Science), uma pílula única de losartana (comprimido de 50 mg de Cozaar® - MSD Coréia) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 16.

Figura 6 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, a taxa de dissolução de lacidipina e losartana em uma pílula única lacidipina (comprimido de Zanidip® - LG Life Science), uma pílula única de losartana (comprimido de 50 mg de Cozaar® - MSD Coréia) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 27.

Figura 7 mostra os resultados do Exemplo Experimental 1, isto é, a taxa de dissolução de besilato de anlodipino e losartana em uma pílula única de besilato de anlodipino (comprimido de 5mg de Norvasc® - Pfizer), pílula única de losartana (comprimido de 50 mg de Cozaar® - MSD Coréia) e a preparação de combinação funcional preparada no Exemplo 18.

Figura 8 mostra os resultados de Exemplo Experimental 1, isto é, a taxa de dissolução de anlodipino na preparação de combinação funcional preparada nos Exemplos 2-4.

Figura 9 mostra a pressão sanguínea sistólica (SBP) em 20 horas após a administração de fármacos de acordo com Exemplo Experimental 2.

5 Figura 10 mostra a pressão sanguínea média (MBP) em 20 horas após a administração de fármacos de acordo com Exemplo Experimental 2.

Figura 11 mostra a pressão sanguínea diastólica (DBP) em 20 horas após a administração de fármacos de acordo com Exemplo Experimental 2.

MELHOR MODO

10 A presente invenção se refere a uma de preparação de combinação que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e um bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) como ingredientes ativos, em que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é liberado rapidamente e então o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é liberado gradualmente com algum tempo de atraso.

15 A presente invenção também se refere uma preparação de combinação para o tratamento de doença cardiovascular que compreende:

(1) um grânulo de liberação imediata que compreende o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) como um ingrediente ativo; e

(2) um grânulo ou comprimido revestido de liberação intermediária prolongada que
20 compreende o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina como um ingrediente ativo e um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em um polímero solúvel em água, um polímero insolúvel em água, um polímero entérico e uma mistura destes.

Hereunder forneceu uma descrição detalhada da presente invenção. Quando comparada à co-administração de uma pílula única de um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina (por exemplo, anlodipino) e uma pílula única de um ARB (por exemplo, losartana), uma preparação de combinação funcional para o tratamento de doença cardiovascular de acordo com a presente invenção maximiza a eficácia terapêutica global de dois ou mais fármacos que mantêm atividades constantes durante 24 horas no tratamento de hipertensão e na prevenção de sua complicação permitindo liberar os dois fármacos em um intervalo de tempo predeterminado.

A presente invenção se refere a um sistema de fármaco de combinação ou uma preparação de combinação funcional onde o ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) é liberado imediatamente depois da administração ao mesmo tempo em que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é liberado depois de algum tempo de atraso. Preferivelmente, uma preparação de combinação compreende (i) uma parte de liberação imediata que contém ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) como ingredien-

tes ativos; e (ii) uma parte de liberação intermediária prolongada que contém bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina como ingredientes ativos e um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em polímero solúvel em água, polímero insolúvel em água, polímero entérico e uma mistura destes.

5 Os exemplos do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina incluem anlodipino, lercanidipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, isradipina, nisoldipina e um sal farmaceuticamente aceitável destes. Exemplos do ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) incluem losartana, valsartana, telmisartana, irbesartana, candesartana, olmesartana e um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10 A presente invenção descreve uma técnica de formulação que compreende (i) grânulos ou um comprimido revestido que contém bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina preparado por formulação efetivamente prensada em uma matriz para intencionalmente retardar a liberação de um ingrediente ativo porém imediatamente liberar o ingrediente no momento da liberação; e (ii) grânulos de liberação imediata que contém ARB
15 (s) para pretender fabricar comprimidos revestidos por prensa, comprimidos de camada tripla e comprimidos tipo matriz de multicomponente respectivamente.

Isto é, a presente invenção se refere a uma preparação de combinação funcional para o tratamento de doença cardiovascular que compreende (1) um grânulo de liberação imediata que compreende um ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) como ingre-
20 dientes ativos; (2) um grânulo de liberação imediata prolongada ou comprimido revestido que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina como ingredientes ativos e um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em polímero solúvel em água, polímero insolúvel em água, polímero entérico e uma mistura destes.

25 Os grânulos acima mencionados que contém o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina compreendem um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em polímero solúvel em água, polímero insolúvel em água e polímero entérico, e pode ser revestido de acordo com o método convencional. Os grânulos ou comprimidos revestidos resultantes podem ser prensados em um comprimido junto com partícu-
30 las ou grânulos de multi-componente de uma composição de grânulo de liberação imediata que contém ARB, ou pode ser enchido em uma cápsula.

Uma preparação de combinação pode ser formulada em comprimido de multicamada que compreende (i) um grânulo de bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina que é liberado imediatamente depois de algum tempo de atraso; e (ii) uma ca-
35 mada de grânulo ARB que é imediatamente libertada.

Uma preparação de combinação pode ser formulada também em um comprimido de núcleo interno duplo que compreende (i) uma camada de núcleo interna que contém um

bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina que é liberado imediatamente depois de algum tempo de atraso; e (ii) uma camada externa que contém ARB que é liberado imediatamente.

5 A presente invenção descreve uma técnica para preparar uma camada de ARB de liberação imediata para ser rapidamente desintegrada, liberada e absorvida no trato gástrico depois de administração oral, separadamente da camada que contém bloqueador de canal de cálcio com base diidropiridina, usando um aditivo farmacologicamente aceitável tal como um enchedor, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante, um estabilizador e um agente de revestimento de película.

10 A presente invenção descreve uma técnica de formulação que permite a liberação imediata prolongada de um ingrediente ativo. Por meio desta técnica, menos que 20% do ingrediente ativo é liberado até um tempo pretendido, tipicamente dentro de 1-6 horas depois de administração oral, ao mesmo tempo em que 85% ou mais do ingrediente é liberado depois do tempo pretendido. A presente invenção descreve uma preparação de liberação
15 imediata prolongada de fármacos com base em diidropiridina tal como anlodipino. Consequentemente, uma camada de fármaco de ARB que contém losartana é primeiro libertada e é absorvida, e um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina que contém anlodipino é liberado e absorvido 1-6 horas, preferivelmente 3-4 horas, depois.

Esta preparação de liberação imediata prolongada pode ser preparada usando um
20 ingrediente ativo, um material polimérico que permite o comportamento de liberação imediata prolongada e outros aditivos tais como uma carga farmacologicamente aceitável, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante e um estabilizador.

Na presente invenção, o ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) é preferido estar contido na quantidade de 0,2-20 partes em peso, mais preferivelmente 2-12 partes
25 em peso, relativo a uma parte em peso do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina. Quando a quantidade é menos que 0,2 parte em peso, o efeito hipertensivo desejado pode não ser suficiente. Quando a quantidade é mais que 20 partes em peso, pode haver efeitos colaterais tais como pressão baixa.

Na presente invenção, uma parte da liberação intermediária prolongada pode compreender o material de controle de liberação na quantidade de 0,5-100 partes em peso, preferivelmente 1-50 partes em peso, preferivelmente 2-30 partes em peso relativo a uma parte
30 em peso do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina. Quando a quantidade é menos que 0,5 parte em peso, o tempo de retenção pode não ser suficiente. Quando a quantidade é mais que 100 partes em peso, os fármacos podem não ser liberados ou o
35 tempo de retenção pode exceder 12 horas.

Os exemplos do polímero solúvel em água incluem porém não estão limitados a éster de celulose solúvel em água selecionado do grupo que consiste em metilcelulose, celulo-

se de hidroxipropila e hidroxipropilmetilcelulose; derivado de polivinila solúvel em água selecionado do grupo que consiste em polivinilpirrolidona e polivinilálcool; polímero de óxido de alquilenos selecionado do grupo que consiste em polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e uma mistura destes.

5 Os exemplos do polímero insolúvel em água incluem, porém não estão limitados a éter de celulose insolúvel em água selecionado do grupo que consiste em etilcelulose e acetato de celulose; copolímero com base em ácido acrílico insolúvel em água selecionado do grupo que consiste em copolímero de etila de ácido acrílico • metila de ácido metacrílico • etila de clorotrimetilamônio de ácido metacrílico (por exemplo, Eudragit™ RS ou RL, Degussa) e copolímero de metila de ácido metacrílico • etila de ácido acrílico, copolímero de etila de amônio de clorotrimetila (por exemplo, Eudragit™ NE30D, Degussa); e uma mistura destes.

Os exemplos do polímero entérico incluem, porém não estão limitados aos derivados de celulose entéricos selecionados do grupo que consiste em succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose,

ftalato de hidroximetiletilcelulose, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, acetatomaleato de celulose, ftalato de benzoato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de metilcelulose, carboximetiletilcelulose e ftalato de etilidroxietilcelulose; copolímero com base em ácido acrílico entérico selecionado do grupo que consiste em copolímero de estireno • ácido acrílico, copolímero de metila de ácido acrílico • ácido acrílico, copolímero de ácido metilmetacrílico • ácido acrílico, copolímero de butila de ácido acrílico • estireno • ácido acrílico, copolímero de ácido metacrílico • etila de ácido metacrílico (por exemplo, Eudragit™ L 100, Eudragit™ S, Degussa), copolímero de ácido metacrílico • etila de ácido acrílico (por exemplo, Eudragit™ L 100-55, Degussa) e copolímero de metila de ácido acrílico • ácido metacrílico • octila de ácido acrílico; copolímero com base em ácido maléico entérico selecionado do grupo que consiste em copolímero de vinila de ácido acético • anidrido de ácido maléico, copolímero de estireno • anidrido de ácido maléico, copolímero de estireno • monoéster de ácido maléico, copolímero de vinilmetiléter • anidrido de ácido maléico, copolímero de etileno • anidrido de ácido maléico, copolímero de vinilbutiléter • anidrido de ácido maléico, copolímero de acrilonitrila • metila de ácido acrílico • anidrido de ácido maléico e copolímero de butila de ácido acrílico • estireno • anidrido de ácido maléico; derivado de polivinila entérico selecionado do grupo que consiste em ftalato de polivinilálcool, ftalato de polivinilacetal, ftalato de polivinilbutirato e ftalato de polivinilacetoacetal; e uma mistura destes.

35 Além dos polímeros mencionados acima e ingredientes ativos, uma camada de comprimido pode também compreender enchedores farmacêuticamente aceitáveis tais como amido, celulose microcristalina, lactose, glicose, manitol, alginato, sal de metal alcalino

terroso, argila, polietileno glicol e fosfato de dicálcio em uma tal quantidade que pode não reduzir o efeito da presente invenção.

Os exemplos do aglutinante incluem amido, celulose de microcristalina, sílica altamente dispersa, manitol, lactose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, celulose de metila de hidroxipropila, celulose de hidroxipropila, goma natural, goma sintética, copovidona e gelatina.

Os exemplos do desintegrante como os aditivos acima mencionados incluem amido ou amido desnaturado tal como glicolato de amido de sódio, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado; argila tal como bentonita, montmorilonita e *veegum*; celuloses tais como celulose microcristalina, celulose de hidroxipropila e celulose de carboximetila; alginas tais como alginatos de sódio ou ácido algínico; celuloses reticuladas tais como sódio de croscarmellose; gomas tais como goma guar e goma xantam; um polímero reticulado tal como crospovidona; e formulação efervescente tal como bicarbonato de sódio e ácido cítrico.

Os exemplos do lubrificante incluem talco, estearato de magnésio e estearato de metal alcalino terroso tipo cálcio, zinco, etc, sulfato de laurila de sódio, óleo vegetal hidrogenado, benzoato de sódio, fumarato de estearila de sódio, monoestearato de glicerila e polietileno glicol. Outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes corantes ou perfumaria, podem ser usados.

Os aditivos que podem ser usados na presente invenção não são limitados aos acima mencionados, e a quantidade dos aditivos pode ser determinada de uma maneira convencional.

Uma preparação de combinação pode ser formulada também para compreender uma camada de revestimento na camada de comprimido acima mencionada. A camada de revestimento pode conter um formador de película, um adjuvante de formação de película ou uma mistura destes.

A partição física mencionada acima pode ser incorporada em várias formulações, tais como, por exemplo, comprimidos, pós, grânulos e cápsulas que compreendem um comprimido não revestido, um comprimido revestido, um comprimido de multi-camada ou comprimido de núcleo de liberação prolongada em um comprimido.

Em um comprimido, o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina pode estar contido na quantidade de 1-60 mg, preferivelmente 2,5-30 mg, e o ARB pode estar contido na quantidade de 1-600 mg, preferivelmente 2,5-200 mg.

Hereunder forneceu uma descrição detalhada para o processo de fabricação de uma preparação de combinação que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e um ARB de acordo com a presente invenção.

Na primeira etapa, um grânulo de liberação imediata prolongada ou comprimido re-

vestido é preparado misturando ou granulando ou cobrindo um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina com um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em polímero solúvel em água, polímero insolúvel em água, polímero entérico e uma mistura destes junto com aditivos farmacologicamente aceitáveis, seguido por granulação e revestimento.

Na segunda etapa, uma partícula ou grânulo de liberação imediata incluindo ARB com aditivos farmacologicamente aceitáveis são preparados realizando-se processos normais para formas sólidas orais, tal como misturar, secagem e peneiração.

Na terceira etapa, uma forma de dosagem para administração oral é preparada por compressão ou carregamento após misturar os grânulos ou comprimidos revestidos na primeira e segunda etapa com excipiente farmacologicamente aceitável, seguido por compressão ou carregamento.

Hereunder forneceu uma descrição detalhada de cada etapa acima.

A. Preparação de comprimidos

Os comprimidos de peso uniforme são preparados misturando-se as partículas ou grânulos preparados na primeira etapa, que podem ser opcionalmente revestidos com um material de controle de liberação, com os grânulos preparados na segunda etapa, seguido por compressão. Os comprimidos resultantes podem ser necessários para revestir a película para melhorar a estabilidade ou forma.

B. Preparação de comprimidos multi-camadas

Os grânulos preparados na primeira etapa são opcionalmente cobertos com um material de controle de liberação, e secados. Os grânulos secados são prensados com os grânulos preparados na segunda etapa usando uma prensa de comprimido multi-camadas, desse modo obtendo comprimido de camada dupla. Opcionalmente, o comprimido de multi-camadas de camada tripla ou mais também pode ser preparado adicionalmente adicionando-se uma camada adjuvante de liberação no comprimido de camada dupla. O comprimido de multi-camadas revestido pode ser preparado revestindo-se o comprimido de multi-camada.

C. Preparação de comprimidos de núcleo interno

Os comprimidos ou grânulos cobertos preparados na primeira etapa são opcionalmente revestidos com um material de controle de liberação e secados, seguido pela compressão em peso uniforme. Os grânulos resultantes são usados como um núcleo interno opcionalmente após realizar outro revestimento, e comprimidos com os grânulos preparados na segunda etapa usando uma prensa de comprimido de núcleo interno, desse modo fornecendo comprimidos de núcleo interno. Os comprimidos de núcleo interno cobertos podem ser preparados revestindo-se os comprimidos de núcleo interno.

D. Preparação de cápsulas (grânulos)

Os grânulos preparados na primeira etapa podem ser opcionalmente cobertos com um material de controle de liberação, e secados. Os grânulos secados são cheios e preparados na segunda etapa com os grânulos preparados na segunda etapa, e a quantidade de cada grânulo pode ser determinada considerando a quantidade efetiva de cada ingrediente.

5 E. Preparação de cápsulas (pelotas)

Um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e um material de controle de liberação ou aditivos farmacêuticamente aceitáveis são dissolvidos ou suspensos em água ou solvente orgânico ou um solvente misturado. Esta solução ou suspensão é coberta em esferas de açúcar e secada. Isto é misturado com os grânulos preparados na segunda etapa e carregado em uma cápsula, desse modo fornecendo as cápsulas. Opcionalmente, uma solução de controle de liberação também pode ser carregada nesta cápsula. A solução de controle de liberação é preparada dissolvendo-se um material controle de liberação ou uma combinação destes em água ou solvente orgânico ou um solvente misturado e é secada.

15 A administração uma vez diariamente dessa preparação de combinação preparada especialmente pela noite permite as atividades constantes no controle de hipertensão e na prevenção de suas complicações.

A dosagem apropriada de uma preparação de combinação pode ser determinada considerando taxas de absorção e excreção, grau de inativação e idade, sexo e condições de saúde de um paciente. Preferivelmente, uma dosagem diária apropriada para um adulto é 6,5-350 mg, mais preferivelmente 2,5-40,0 mg de bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e 2,5-300 mg de ARB.

Uma preparação de combinação é preferida ser administrada pela noite pelas razões seguintes.

25 Como outros fármacos, anlodipino e losartana mostram um biorritmo característico de atividade durante 24 horas [J. Clin. Hypertens 5(1): 17-23, 30, 2003].

Isto é, anlodipino mostra a atividade mais alta de inibir o aumento em pressão sanguínea de 1 a.m. a 1 p.m. Isto é porque o fenômeno espasmódico na parede do vaso sanguíneo pode ser severo durante a hora do dia devido a vários fatores de tensão e anlodipino age diretamente no aumento vasmospasmódico na pressão sanguínea.

Desse modo, quando administrado pela noite por volta de 7 p.m., uma preparação de combinação funcional pode manter o nível apropriado de pressão sanguínea durante a hora do dia porque anlodipino alcança a concentração de plasma máxima depois das 4 a.m.

Enquanto isso, losartana é normalmente mais fraca do que anlodipino na atividade de redução de pressão sanguínea. Durante 4-12 p.m., porém, losartana é mais ativo porque losartana inibem e suprime a geração de aldosterona e a atividade de angiotenina-2 que são gerados e agem normalmente à noite. Isto significa que a elevação da pressão sanguínea à

noite pode ser prevenida efetivamente.

Em particular, é esperado que uma preparação de combinação possa ser muito útil para um paciente que sofra de complicações de hipertensão que requer a conservação de um nível constante de pressão sanguínea e a inibição de super-excitação simpática no coração durante 24 horas.

Tabela 3 mostra a comparação entre uma preparação de combinação funcional e o método de prescrição de co-administração convencional. Foi averiguado que uma preparação de combinação funcional de acordo com a presente invenção é superior ao método de co-administração convencional no tratamento de hipertensão. Além disso, uma preparação de combinação funcional de acordo com a presente invenção diminuirá o efeito colateral causado pela interação entre os fármacos e reduzirá a frequência de complicações agindo mais ativamente durante o tempo quando o risco de complicações for relativamente mais alto. Além disso, como todos os efeitos da presente invenção podem ser alcançados através de medicamento simples, isto é, administração uma vez diariamente pela noite, espera-se que a presente invenção facilite a prescrição de um doutor e instrução de medicamento e melhore complacência de medicamento, desse modo reduzindo a frequência de acidente médico e o tempo para uma prescrição de um doutor e instrução de medicamento.

Tabela 3: Comparação entre uma preparação de combinação funcional e o método de co-administração convencional

	O método de co-administração convencional	Uma preparação de combinação funcional
Tempo de administração	Geralmente pela manhã	À noite
Liberação e absorção de dois ingredientes	Simultaneamente liberado e absorvido pela manhã	Cronoterapeuticamente liberado e absorvido à noite
Tempo de maior atividade no controle de hipertensão	10 a.m. – 10 p.m.	10 p.m. – 10 a.m.
Para controlar a hipertensão não depressiva	Inapropriado	Efetivo em hipertensão não depressiva onde o risco de complicações é elevado
Atividade preventiva durante a hora de risco de complicações (de manhã até anoitecer)	(1)É difícil de manter a pressão de plasma apropriada na hora de risco se administrado após a refeição matinal (2)Embora administrado à noite, a atividade de inibir o	Efetivo em pacientes com hipertensão não depressiva os quais tenham taxa de risco superior de complicações.

	aumento em pressão sanguínea é reduzido por que os dois ingredientes são simultaneamente liberados e em seguida antagoniza com cada outro na enzima do fígado	
Interação entre dois ingredientes	Os dois ingredientes são simultaneamente liberados e antagonizam com cada outro no fígado pela ação da mesma enzima (CYP3A4). A atividade de losartana é reduzida por que anlodipino inibe a atividade da enzima (CYP3A4) que ativa a losartana.	Não há nenhum antagonismo entre os dois ingredientes. Losartana é primeiro absorvido do intestino e ativado pelo catalisador no fígado (CYP3A4). E em seguida o anlodipino passa pelo fígado 3-4 horas depois.

Como acima mencionado, uma administração cronoterapêutica é superior a uma co-administração e aquela uma administração à noite é superior a uma administração de dia em atividade anti-hipertensiva.

MODO PARA INVENÇÃO

- 5 A presente invenção mais especificamente é descrita pelos seguintes Exemplos. Os exemplos aqui são pretendidos somente ilustrar a presente invenção, porém de modo algum limitar a invenção reivindicada.

Exemplo 1: Preparação de pílulas únicas

(1) Preparação de grânulos de potássio de losartana

- 10 As quantidades predeterminadas de potássio de losartana, lactose e celulose microcristalina como mostrado na Tabela 4 foram peneiradas com uma peneira No. 35, e misturadas usando um misturador de cone duplo durante 5 minutos. A mistura foi colocada em um granulador de leito fluidizado (GPCG 1: Glatt), e pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de celulose de hidroxipropilmetila) para preparar grânulos, e seca-
- 15 da. Os grânulos foram adicionados com pós de carbômero 71G, e misturados com estearato de magnésio com um misturador de cone duplo. A mistura resultante foi prensada usando uma prensa de comprimido giratória (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 voltas por minuto para fornecer comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 3,0 mm e um diâmetro de 5,5 mm.

- 20 As quantidades predeterminadas de potássio de losartana, lactose e celulose mi-

crocristalina como mostrado na Tabela 4 foram peneiradas com uma peneira No. 35, e misturadas em um misturador de cone duplo durante 5 minutos. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo hidroxipropilcelulose em água purificada. A mistura foi colocada em um granulador de leito fluidizado, e granulada adicionando-se uma solução aglutinante. Um misturador de alta velocidade pode ser usado durante o processo de granulação. GPCG-1 (Glatt, Alemanha) foi usado como um granulador de leito fluidizado, e operado usando um sistema de pulverização de topo. Depois de adicionar a mistura, o granulador foi pré-aquecido sob as seguintes condições: fluxo de ar de 80 m³/h e temperatura de ar de entrada de 40°C, e agitação do filtro (filtro delta P foi mantido < 500 pa) foi conduzido no modo assíncrono durante 40 segundos. A solução aglutinante foi pulverizada a uma velocidade de 1,0-10 g/minuto para granulação quando a temperatura alcançou 35°C, e o ângulo de pulverização da solução de revestimento foi controlado, ao mesmo tempo em que mantendo a pressão do ar atomizante em 1,0-2,0 bar. As partículas começaram a ser formadas quando o processo prosseguiu, e o fluxo de ar foi aumentado de 80 m³/h para 120 m³/h. A agitação do filtro (filtro delta P foi mantido < 4000 pa) foi conduzida no modo síncrono durante 5 segundos por um minuto para prevenir a perda de partículas.

As partículas granuladas foram secadas em um secador de leito fluidizado usando GPCG-1 (Glatt, Alemanha) como um secador de grânulo de leito fluidizado sob as seguintes condições: fluxo de ar de 120 m³/h e temperatura de ar de entrada de 65°C. Agitação de filtro (filtro delta P foi mantido < 4000 pa) foi conduzida no modo assíncrono durante 5 segundos em 30 segundos. Quando a temperatura alcançou 40°C, as amostras foram medidas. O processo de secagem foi completado quando a perda de secagem (LOD) foi mais baixa do que (em secagem (LOD) menor do que) 2,5%, ao mesmo tempo em que as partículas foram também secadas quando o padrão não estava satisfeito. A mistura secada foi peneirada com um moedor tipo F equipado com uma peneira No. 20. Isto foi colocado em um misturador de cone duplo e misturado com amido pré-gelatinizado durante 10 minutos. Os grânulos de liberação imediata que compreendem losartana foram preparados adicionando-se estearato de magnésio, seguido por mistura durante 4 minutos.

(2) Preparação de grânulos de liberação imediata prolongada de anlodipino

As quantidades determinadas de maleato de anlodipino, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada e cloreto de sódio como mostrado na Tabela 4 foram peneiradas com uma peneira No. 35, e misturadas usando um misturador de cone duplo durante 5 minutos. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo hidroxipropilcelulose em água purificada. A granulação de leito fluidizado e a secagem de leito fluidizado foram conduzidas sob as mesmas condições como no processo para preparar grânulos de liberação intermediária de losartana. A mistura secada foi colocada em uma máquina de revestimento de grânulo de leito fluidizado, e revestida com uma solução preparada dissolvendo-se aceta-

to de celulose (grupo acetal a 32%), acetato de celulose (grupo acetal a 39,8%) e celulose de hidroxipropilmetila em uma mistura de etanol e cloreto de metileno.

O processo de revestimento foi conduzido com GPCG-1 (Glatt, Alemanha) usando um sistema de pulverização de topo. A placa tipo B ou tipo C foi usada dependendo do tamanho dos grânulos. Uma abertura de partição ficou na posição de 25 mm e um bico de pulverização de 1 mm de tamanho foi equipado. A máquina é pré-aquecida sob as seguintes condições: fluxo de ar de 100 m³/h, temperatura de ar de entrada de 45-60°C e temperatura de partícula de 40-50°C, e agitação de filtro (filtro delta P foi mantido < 500 pa) foi conduzida no modo assíncrono durante 5 segundos em 30 segundos.

A solução de revestimento de película foi pulverizada em uma velocidade de 1-5 g/minuto quando a temperatura de partícula alcançou 35°C durante o processo de pré-aquecimento, e o ângulo de pulverização da solução de revestimento foi controlado, ao mesmo tempo em que mantendo a pressão do ar atomizante em 1,0-1,5 bar. A temperatura das partículas foi mantida em 34-38°C durante o processo, e a secagem e tratamento da superfície foram conduzidos durante cerca de uma hora ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura das mercadorias a 40°C. Os grânulos de anlodipino de Liberação imediata prolongada foram preparados misturando as partículas com estearato de magnésio durante 4 minutos.

Os dois tipos de grânulos foram misturados e comprimidos com uma prensa de comprimido giratória (MRC-33, Sejong Mechanics, Coreia) equipada com um furador de 10,0 mm de diâmetro. O comprimido resultante foi coberto com uma solução preparada dissolvendo-se hidroxipropilmetilcelulose 2910, polietilenoglicol 6.000 e óxido de titânio em uma mistura de etanol e cloreto de metileno sob condições convencionais.

Exemplo 2

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 1 exceto que usando somente acetato de celulose (grupo acetal 32%) em vez de usar acetato de celulose (grupo acetal a 32%), acetato de celulose (grupo acetal a 39,8%) e hidroxipropilmetilcelulose.

Exemplo 3

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 1 exceto que usando acetato de celulose (grupo acetal a 32%), acetato de celulose (grupo acetal a 39,8%) e hidroxipropilmetilcelulose como mostrado na Tabela 4.

Exemplo 4

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 1 exceto que uma solução foi preparada dissolvendo etilcelulose em uma mistura de etanol, cloreto de metileno e que a solução foi também coberta nos grânulos cobertos com acetato de celulose, seguido pela adição de estearato de magnésio antes de misturar durante 4 mi-

nutos.

Exemplo 5

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 4 exceto que substituindo etilcelulose com Eudragit RL.

5 Exemplo 6

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparadas igual ao Exemplo 4 exceto que substituindo etilcelulose com Eudragit RS.

Exemplo 7

10 Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 4 exceto que usando etilcelulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose em vez de etilcelulose.

Exemplo 8: Preparação de comprimidos de multi-camadas

Os grânulos de liberação imediata prolongada de anlodipino preparados no Exemplo 4 e os grânulos de liberação imediata de losartana preparados no Exemplo 1 foram introduzidos separadamente em cada entrada diferente da prensa de comprimido de multi-camadas (MRC-37T: Sejong Mechanics, Coréia) equipada com um furador de 10 mm de diâmetro. Os comprimidos prensados foram cobertos com uma solução preparada dissolvendo hidroxipropilmetilcelulose 2910, polietilenoglicol 6.000 e óxido de titânio em uma mistura de etanol e cloreto de metileno sob condições convencionais.

Exemplo 9: Preparação de comprimidos de núcleo interno

20 Os grânulos de liberação imediata prolongada de anlodipino preparados no Exemplo 4 foram prensados em uma prensa de comprimido giratória (RUD-I: kilian, Alemanha) equipada com um furador de 8 mm de diâmetro, desse modo obtendo comprimidos de núcleo interno. Os comprimidos de núcleo interno foram prensados junto com os grânulos de liberação imediata de losartana preparados no Exemplo 1 em uma prensa de comprimido de núcleo interno equipada com um furador de 10 mm de diâmetro.

Os comprimidos resultantes foram cobertos com uma solução preparada dissolvendo hidroxipropilmetilcelulose 2910, polietilenoglicol 6.000 e óxido de titânio em uma mistura de etanol e cloreto de metileno sob condições convencionais.

Exemplo 10: Preparação de cápsulas

30 Os grânulos de liberação imediata prolongada de anlodipino preparados no Exemplo 4 foram misturados com os grânulos de liberação imediata de losartana preparados no Exemplo 1, e cheias em uma cápsula (No. 0 ou 1) usando um enchedor de cápsula, desse modo fornecendo as cápsulas.

35 Exemplo 11: Preparação de comprimidos de multi-camadas de anlodipino-valsartana

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparadas igual ao Exemplo 8 exceto que usando valsartana e fosfato de cálcio em vez de potássio de losartana e lactose.

Exemplo 12: Preparação de comprimidos de multi-camadas anlodipino-telmisartana

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 8 exceto que usando hidróxido de sódio e telmisartana em vez de potássio de losartana e lactose.

5 Exemplo 13: Preparação de comprimidos de multi-camadas de anlodipino-candesartana

Como mostrado na Tabela 4, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 8 exceto que usando cilexetil de candesartana em vez de potássio de losartana.

10 Exemplo 14: Preparação de comprimidos de multi-camadas de anlodipino-irbesartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 8 exceto que usando irbesartana em vez de potássio de losartana.

Exemplo 15: Preparação de comprimidos de multi-camadas de anlodipino-olmesartana

15 Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparadas igual ao Exemplo 8 exceto que usando medoxomil de olmesartana em vez de losartana.

Exemplo 16: Preparação de comprimidos de multi-camadas de lercanidipina-losartana

20 Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 8 exceto que usando cloridrato de lercanidipina em vez de anlodipino.

Exemplo 17: Preparação de comprimidos de multi-camadas de lacidipina-losartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparadas igual ao Exemplo 8 exceto que usando lacidipina em vez de anlodipino.

Exemplo 18: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-losartana

25 (1) Preparação de camada de liberação imediata prolongada de anlodipino

Como mostrado na Tabela 5, besilato de anlodipino e celulose microcristalina foram peneirados com uma peneira No. 35 e misturados em um misturador de cone duplo. Esta mistura foi introduzida em um granulador de leiteo fluidizado (GPCG 1: Glatt). A mistura foi introduzida em um granulador de leiteo fluidizado (GPCG 1: Glatt), granulada pulverizando-se uma solução de aglutinante (uma solução aquosa de celulose de hidroxipropilmetila) e se-
30 cada. Os grânulos foram misturados com pós de carbômero 71G durante 10 minutos, e adicionados com estearato de magnésio em um misturador de cone duplo. A mistura resultante foi prensada usando uma prensa de comprimido giratória (MRC-33: Sejong) para fornecer comprimidos com um diâmetro de 5,5 mm. Estes comprimidos foram revestidos com ftalato
35 de hidroxipropilmetilcelulose, e usados como comprimidos de núcleo interno.

(2) Preparação de grânulos de camada de liberação imediata de losartana

Como mostrado na Tabela 5, losartana, celulose microcristalina, lactose e amido

pré-gelatinizado foram peneirados com uma peneira No. 35, e misturados em um misturador de cone duplo durante 20 minutos. O estearato de magnésio também foi peneirado com uma peneira No. 35, e introduzido no misturador de cone duplo, e misturado durante 4 minutos para fornecer grânulos de liberação imediata tendo uma camada de losartana.

5 (3) Pós-mistura, compressão e revestimento

Os comprimidos de núcleo interno foram preparados prensando-se comprimidos de núcleo interno de anlodipino e uma composição contendo losartana (camada externa) em uma prensa de comprimido de núcleo interno (RUD-1: Kilian), seguido pela formação de película revestindo camada que usa revestimento Hi (SFC-30N, Sejong Mechanics, Coréia).

10 Exemplo 19: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-losartana

(1) Preparação de camada de liberação imediata prolongada de anlodipino

Como mostrado na Tabela 5, besilato de anlodipino e celulose microcristalina foram peneirados com uma peneira de malha 35, e misturados em um misturador de cone duplo. A mistura foi introduzida em um granulador de leito fluidizado (GPCG 1: Glatt), granulada
15 pulverizando-se uma solução aglutinante (uma solução aquosa de celulose de hidroxipropilmetila) e secada. Os grânulos foram misturados com estearato de magnésio em um misturador de cone duplo, e prensados usando uma prensa de comprimido giratória (MRC-33: Sejong) para fornecer comprimidos com um diâmetro de 5,5 mm. Estes comprimidos foram cobertos com etilcelulose, e usados como comprimidos de núcleo interno.

20 (2) Preparação de grânulos de camada de liberação imediata de losartana

Como mostrado na Tabela 5, losartana, celulose microcristalina, lactose e amido pré-gelatinizado foram peneirados com uma peneira No. 35, e misturados em um misturador de cone duplo durante 20 minutos. O estearato de magnésio também foi peneirado com uma peneira No. 35, e introduzido no misturador de cone duplo, e misturado durante 4 minutos para fornecer grânulos de liberação imediata tendo uma camada de losartana.
25

(3) Pós-mistura, compressão e revestimento

Os comprimidos de núcleo interno foram preparados prensando-se comprimidos de núcleo interno de anlodipino e uma composição contendo losartana (camada externa) em uma prensa de comprimido de núcleo interno (RUD-1: Kilian), seguido pela formação de película revestindo a camada usando revestimento Hi (SFC-30N, Sejong Mechanics, Coréia).
30

Exemplo 20: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-valsartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparadas igual ao Exemplo
35 18 exceto que usando valsartana e lactose em vez de potássio de losartana e fosfato de cálcio.

Exemplo 21: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-

telmisartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando telmisartana e hidróxido de sódio em vez de potássio de losartana e lactose.

5 Exemplo 22: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-candesartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando cilexetil de candesartana em vez de potássio de losartana.

10 Exemplo 23: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-irbesartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando irbesartana em vez de potássio de losartana.

Exemplo 24: Preparação de comprimidos de núcleo interno de anlodipino-olmesartana

15 Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando medoxomil de olmesartana em vez de losartana.

Exemplo 25: Preparação de comprimidos de núcleo interno de lercanidipina-losartana

20 Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando cloridrato de lercanidipina em vez de anlodipino.

Exemplo 26: Preparação de comprimidos de núcleo interno de lacidipina-losartana

Como mostrado na Tabela 5, os comprimidos foram preparados igual ao Exemplo 18 exceto que usando lacidipina em vez de anlodipino.

Tabela 4

Ingredientes		Teores (mg/comprimido)												
		Ex.1	Ex.2	Ex.3	Ex.4	Ex.5	Ex.6	Ex.7	Ex.8	Ex.9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12	Ex. 13
Fármacos de ARB	Potássio de losartana	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-
	Valsartana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80,0	-	-
	Telmisartana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40,0	-

mi-

•

os- móti- co														
Aglu- tinan- te	Celu- lose de hidro- xipropi- la	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Po- líme- ro semi per- me- ável	Aceta- to de celulo- se 320S	20,0	42,0	-	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
	Aceta- to de celulo- se 398NF 10	20,0	-	-	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Po- líme- ro insolú- vel em água	Etilce- lulose	-	-	42,0	10,0	-	-	5,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Po- líme- ro solú- vel em água	Hidro- xipro- píme- tilcelu- lose	2,0	-	-	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Ex- cipi- ente de libera- ção	Eu- dragit RL	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Eu- dragit RS	-	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-	-

pro- lon- gada														
Po- líme- ro enté- rico	Ftalato de hidro- xipro- píme- tilcelu- lose	-	-	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-
Lu- brifi- can- te	Estea- rato de mag- nésio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sol- ven- te	Água purifi- cada (volátil)	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Sol- ven- te	Etanol (volátil)	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0
Sol- ven- te	Cloro- to de meti- leno (volátil)	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0	200, 0
Total		155, 0	155, 0	155, 0	165, 0	165, 0	165, 0	170, 0	165, 0	165, 0	165, 0	165, 0	165, 0	165, 0
A- gen- te de re- ves- time- nto de pelí-	Hidro- xipro- píme- tilcelu- lose 2910	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	-	9,0	9,0	9,0
Dis- tícan- te	Poliet- ileno- glicol 6000	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	-	0,7	0,7	0,7

A- gen- te co- rante	Óxido de titânio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3
Sol- ven- te de re- ves- time nto de peli-	Etanol (volátil)	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	-	100, 0	100, 0	100, 0
Sol- ven- te de re- ves- time nto de peli-	Clore- to de meti- leno (volátil)	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	-	100, 0	100, 0	100, 0
cula Total		325, 0	325, 0	325, 0	335, 0	335, 0	335, 0	335, 0	335, 0	335, 0	325, 0	365, 0	325, 0	301, 0
Formulação para adminis- tração oral	Com pri- mido		Com pri- mido	Com pri- mido	Com pri- mido	Com pri- mido	Com pri- mido	Com pri- mido	Com pri- mido de multi- ca- ma- da	Com pri- mido de nú- cleo inter- no	cáp- sula	Com pri- mido de multi- ca- ma- da	Com pri- mido de multi- ca- ma- da	Com pri- mido de multi- ca- ma- da

Tabela 5

Ingredientes		Teores (mg/comprimido)												
		Ex.1 4	Ex.1 5	Ex.1 6	Ex.1 7	Ex.1 8	Ex.19	Ex.2 0	Ex.2 1	Ex.2 2	Ex. 23	Ex. 24	Ex. 25	Ex. 26
Fárma-	Pr-	-	-	50.0	50.0	50.0	50.0	-	-	-	-	-	50.0	50

[illegible]

[illegible]

ro solú- vel em água	metilce- lulose													
Ex- cipi- ente de libera ção pro- lon- gada	Eudragit RL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Eudragit RS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Po- líme- ro enté- rico	Ftalato de hidroxi- propil- metilce- lulose	-	-	-	-	-	-	20,0	-	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Lu- brifi- can- te	Esteara- to de magné- sio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sol- ven- te	Água purifica- da (volátil)	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Sol- ven- te	Etanol (volátil)	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Sol- ven- te	Cloreto de metileno (volátil)	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Total		165,0	165,0	165,0	164,0	120,0	100,0	110,0	120,0	120,0	120,0	120,0	123,0	117,0
A- gen- te de	Hidroxi- propil- metilce-	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	-	9,0	9,0	9,0

	mul- tica- ma- da	mul- tica- ma- da	mul- tica- ma- da	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	interno	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	nú- cleo inter- no	do de nú- de o in- ter no
--	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--

Exemplo Comparativo 1: Pílula única de ARB

Os fármacos de ARB comercialmente disponíveis tais como comprimido de 50 mg de Cozaar® (MSD Korea, pílula única de losartana), comprimido de 80 mg de Diovan® (Korea Novartis, pílula única de valsartana) e comprimido de 40 mg de Pritor® (GSK, pílula única de telmisartana) foram usados para o estudo comparativo das preparações de acordo com a presente invenção.

Exemplo Comparativo 2: Pílula única de anlodipino

Os bloqueadores de canal de cálcio com base em diidropiridina comercialmente disponível como comprimido de 5 mg de Anydipine® (CKD, pílula única de maleato de anlodipino), comprimido de 5 mg de Norvasc® (Pfizer, pílula única de besilato de anlodipino), comprimido de Zanidip® (LG Life Science, cloridrato de lercanidipina) e comprimido de 4 mg de Vaxar® (GSK, pílula única lacidipina) foram usados para o estudo comparativo das preparações de acordo com a presente invenção.

Exemplo Experimental 1: Teste de dissolução

Os testes de dissolução comparativos foram conduzidos com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8ª revisão).

O teste de dissolução foi realizado com fluido intestinal sem enzima aquecida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (Korea Pharmacopoeia 8ª revisão; o segundo fluido no método de teste de desintegração) e em uso de método de pá com a revolução de 50 rpm. O teste para preparação de cloridrato de lercanidipina foi conduzido adicionando-se 1% de polissorbato 80 como um tensoativo para teste de dissolução. A quantidade constante de líquido de dissolução foi separada a um intervalo de tempo predeterminado após a liberação, e as taxas de dissolução foram analisadas, desse modo obtendo os resultados mostrados nas Figuras 1-8 (o número de cada agente de teste é 12).

Como mostrado na Figura 1, losartana em uma formulação de combinação funcional de anlodipino-losartana foi desintegrado desde o princípio do teste como um fármaco comercialmente disponível, e uma taxa de dissolução aumentou para mais elevada que 85% em 30 minutos em uma solução de pH 6,8.

Ao contrário do fármaco comercialmente disponível, uma preparação de liberação

imediate prolongada de anlodipino começou a ser libertada 3-5 horas depois do começo do teste como esperado pelos presentes inventores, e a taxa de dissolução aumentou para mais alto que 85% em uma hora depois que anlodipino começou a ser liberado.

Como mostrado na Figura 2, anlodipino mostra variância pequena nas taxas de dissolução dependendo das formulações de administração. Então, foi verificado que todas as formulações para administração descritas nos Exemplos podem alcançar o objeto da presente invenção - losartana é liberada primeiro e controla a pressão sanguínea durante à noite, ao mesmo tempo em que anlodipino é liberado algumas horas depois e controla pressão sanguínea durante o dia.

Como mostrado nas Figuras 3 e 4, foi verificado que outros fármacos com base em ARB (valsartana e telmisartana) também podem ser formulados de acordo com a presente invenção, desse modo alcançando o objetivo da presente invenção embora haja uma pequena diferença que depende da solubilidade.

Como mostrado nas Figuras 5-7, foi verificado que outros fármacos com base em bloqueador de canal de cálcio (cloridrato de lercanidipina e lacidipina) e outros sais (besilato de anlodipino) podem ser formulados juntos com losartana de acordo com a presente invenção, desse modo alcançando o objeto da presente invenção.

Como mostrado na Figura 8, foi verificado que um grânulo de liberação imediata prolongada de anlodipino de acordo com a presente invenção também pode ser preparado até mesmo usando um polímero de acetato de celulose.

Exemplo Experimental 2: Teste de Eficácia (teste animal)

O teste animal foi realizado como descrito na Tabela 6 para comparar a eficácia entre uma administração a noite de um bloqueador de canal de cálcio tal como anlodipino e um fármaco de ARB tal como losartana e uma administração cronoterapêutica com intervalo de tempo em um comprimido.

Tabela 6

Título	Teste de animal para comparar a eficácia anti-hipertensiva entre uma terapia de co-administração e uma terapia cronoterapêutica		
Objetivo	Para obter tempo ideal e método de administração em uma terapia de combinação de anlodipino e losartana, que são metabolizados pela mesma enzima		
Animal de Teste	- Rato hipertensivo espontâneo (Rato SHR) - Rato Wistar-Kyoto (Rato WKY)		
Método de teste	Grupo de teste	Número	Rotina de administração
	Normal (Rato WKY, salina)	4	p.o
	Veículo (Salina)	6	
	Anlodipino & Losartana	5	

	(Simultâneo, claro)		
	Anlodipino & Losartana (Simultâneo, escuro)		
	Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)		
	Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)		
	1. Rotina e método de administração: Oralmente administrado no estômago usando uma sonda e uma seringa para administração oral. 2. Rotina oral foi selecionada por que a rotina de administração clinicamente do material de teste foi esperada como rotina oral. 3.1 Grupo de co-administração simultânea: Ambos anlodipino e losartana foram administrados em 2 p.m. 3.2 Grupo de administração cronoterapêutica: Losartana e anlodipino foram administrados em 2 p.m. e 6 p.m., respectivamente. 4. Dosagem (Dosagem de administração) 4.1 Anlodipino: 5 mg/kg 4.2 losartana: 50 mg/kg 5. Quantidade volumétrica de dosagem: quantidade de dosagem de 5 mL/kg foi calculada com base no peso do rato no dia da administração. 6. Frequência e período de administração: Administração uma vez por dia durante 5 dias consecutivos		
Método de avaliação	1. Medição da pressão sangüínea 1.1 Cada rato foi colocado em um suporte de rato de monitor de pressão sanguínea 1.2 Pressão sanguínea foi medida usando um sensor de pulso de punho preso a um rabo. 1.3 Pressão sanguínea foi medida 1-3 vezes, e um valor médio foi registrado. 2. Item de medição Frequência cardíaca (HR), SBP (BP sistólico), MBP (BP Médio), DBP (BP Diastólico) 3. Tempo de medição 3.1. Pressão sanguínea foi medida antes da administração. 3.2. Pressão sanguínea foi medida 20 horas após a administração. 3.3. Pressão sanguínea foi medida 1, 2 e 5 dias após a administração		

Referindo-se a Tabela 7 e Figuras 9-11, a descrição detalhada nos resultados de teste de animal é fornecida abaixo.

1. A pressão sanguínea foi significativamente reduzida no dia de administração somente em um grupo de administração cronoterapêutica (Tabela 7 e Figura 9).

5 2. Administração sob condição clara (mesmo como administração pela noite para humanos) mostrou pressão sanguínea mais baixa em mais do que cerca de 15% do que administração sob condição escura (mesmo como administração pela manhã para humanos).

10 3. Todos os grupos de teste mostraram uma pressão sanguínea significativamente reduzida no 2º e 5º dia de administração (Tabela 7 e Figura 10 e 11).

4. Um grupo de administração cronoterapêutica (administração pela noite) de acordo com a presente invenção o superior no efeito de abaixar a pressão sanguínea, seguido por um grupo de administração cronoterapêutica (administração pela manhã), um grupo de co-administração (administração pela noite) e um grupo de co-administração (administração pela manhã).

15 Como descrito acima, um grupo de administração cronoterapêutica é superior a um grupo de co-administração inibindo o aumento de pressão sanguínea, que pode ser explicado por xenobióticos e cronoterapia como descrito na presente invenção. Isto é, anlodipino inibe a atividade de enzima de metabolização hepática (citocromo P450 3A4) em um grupo de co-administração, desse modo antagonizando a conversão de losartana em uma forma ativada. Porém, em um grupo de administração cronoterapêutica, anlodipino é liberado ou absorvido depois que losartana é convertida em uma forma ativada, desse modo mostrando atividade relativamente superior de inibir o aumento de pressão sanguínea.

25 Em uma terapia de combinação de anlodipino e losartana, foi verificado que a administração pela noite é mais elevada do que a administração pela manhã na atividade terapêutica. Isto é porque losartana é preferida ser administrada pela noite quando a produção de renina, um indutor de hipertensão, é aumentada no sono da pessoa. Além disso, um grupo de administração cronoterapêutica foi verificado como atividade superior de controlar pressão sanguínea no começo da administração. Então, quando uma preparação de combinação de anlodipino e losartana é usada para o tratamento de hipertensão, uma administração cronoterapêutica pela noite (administração de anlodipino depois de administração de losartana) foi verificada como terapia ideal para reduzir a pressão sanguínea.

Tabela 7: Pressão sanguínea em 20 horas depois da administração do fármaco

Dia 0				
Grupo	HR	SBP	MBP	DBP
Normal	471,8 ± 45,5	125,0 ± 7,5	95,5 ± 9,7	80,8 ± 12,6
Veículo	477,7 ± 45,3	171,0 ± 8,7	139,0 ± 12,4	124,3 ± 15,5

Anlodipino & Losartana (simultânea, claro)	499,2 ± 49,6	164,6 ± 15,3	128,0 ± 11,7	110,2 ± 11,8
Anlodipino & Losartana (simultânea, escuro)	424,4 ± 58,3	166,8 ± 14,0	130,6 ± 12,6	112,0 ± 12,4
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)	480,6 ± 72,7	166,4 ± 7,1	124,4 ± 7,2	103,4 ± 8,4
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, escuro)	418,2 ± 33,9	163,6 ± 8,7	127,4 ± 12,9	109,2 ± 19,7
Dia 1				
Grupo	HR	SBP	MBP	DBP
Normal	487,8 ± 25,8	123,0 ± 6,2	90,3 ± 14,5	74,3 ± 19,9
Veículo	473,3 ± 46,1	169,8 ± 15,3	128,2 ± 11,1	107,2 ± 13,0
Anlodipino & Losartana (simultânea, claro)	466,2 ± 39,0	156,0 ± 17,7	119,0 ± 13,8	100,4 ± 16,4
Anlodipino & Losartana (simultânea, escuro)	458,8 ± 18,1	160,2 ± 5,7	121,4 ± 14,2	98,8 ± 16,8
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)	442,0 ± 74,1	135,6 ± 19,7**	100,0 ± 13,2 **	82,4 ± 13,7*
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, escuro)	486,4 ± 48,2	141,1 ± 11,2 **	105,2 ± 12,3 **	87,2 ± 15,4
Dia 2				
Grupo	HR	SBP	MBP	DBP
Normal	486,3 ± 35,6	123,6 ± 10,8	91,8 ± 7,4	75,8 ± 10,6

Veículo	477,2 ± 27,5	175,8 ± 8,3	132,3 ± 10,9	110,5 ± 13,0
Anlodipino & Losartana (simultânea, claro)	444,2 ± 83,4	146,6 ± 3,0**	111,0 ± 4,9**	92,8 ± 7,5*
Anlodipino & Losartana (simultânea, escuro)	432,2 ± 20,4	147,8 ± 17,8**	119,4 ± 13,3	105,2 ± 12,4
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)	426,8 ± 111,4	124,6 ± 6,4**	97,6 ± 16,1**	84,0 ± 23,1*
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, escuro)	468,2 ± 23,1	137,8 ± 9,4**	94,6 ± 10,6**	73,0 ± 13,6**
Dia 5				
Grupo	HR	SBP	MBP	DBP
Normal	460,0 ± 37,1	131,8 ± 3,8	94,5 ± 6,6	75,8 ± 8,5
Veículo	453,8 ± 77,2	170,5 ± 9,2	131,3 ± 12,6	111,5 ± 19,2
Anlodipino & Losartana (simultânea, claro)	426,6 ± 42,0	129,2 ± 4,3**	93,0 ± 2,0**	75,0 ± 3,5*
Anlodipino & Losartana (simultânea, escuro)	440,4 ± 18,3	134,0 ± 15,3**	108,2 ± 13,4*	95,0 ± 14,5
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, claro)	510,2 ± 20,1	120,4 ± 3,9**	89,0 ± 606**	73,0 ± 10,3*
Anlodipino & Losartana (cronoterapêutico, escuro)	427,0 ± 74,2	122,2 ± 13,8**	96,0 ± 14,6*	82,6 ± 15,5

Como descrito acima, uma preparação de combinação funcional completamente alcança a eficácia farmacêutica e clínica que pode não ser realizada por uma co-administração de uma pílula única de anlodipino e uma pílula única losartana aplicando-se xenobióticos e teoria de cronoterapia para desígnio de formulação de fármaco. Além disso, uma preparação de combinação funcional pode mostrar atividades constantes de inibir o aumento em pressão sanguínea e prevenir complicações porque pode ser administrada pela noite. Uma instrução de medicamento simples pode aumentar a complacência especialmente para pessoas mais velhas.

Além disso, é esperado que uma preparação de combinação funcional aumente a atividade preventiva ou terapêutica para hipertensão moderada até cerca de 80% de cerca de 50% em pílulas únicas. Isto contribui com a longevidade dos pacientes hipertensivos tal que uma preparação de combinações funcionais mostre eficácia notável para três complicações principais de doença cardíaca, doença renal e acidente vascular cerebral.

Em particular, uma preparação de combinação funcional será a melhor prescrição ou terapia para um paciente hipertensivo sofrendo de complicação de diabetes. Além disso, os dois fármacos em uma preparação de combinação funcional têm atividades diferentes aqui e reduzem os efeitos colaterais de cada fármaco, e também reduz o risco de complicações circulatórias. A presente invenção também é eficiente em respeito econômico pelo fato de que uma prescrição de combinação reduzirá as despesas a longo prazo a serem incorridas para a prevenção de doenças, o custo de embalagem para cada pílula única e o tempo de prescrição.

Então, a presente invenção abrirá a nova área de uma preparação de combinação funcional aplicando xenobióticos e teoria de cronoterapia à técnica de formulação de fármaco.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de combinação funcional, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e um bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) como ingredientes ativos, em que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é liberado rapidamente ao mesmo tempo em que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é liberado depois de algum tempo de atraso.

2. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a liberação do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é prolongada durante 1-6 horas de forma que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina possa ser absorvido depois do metabolismo do bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB).

3. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

uma parte de liberação imediata que compreende o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) como um ingrediente ativo; e

uma parte de liberação imediata prolongada que compreende o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina como um ingrediente ativo e um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em um polímero solúvel em água, um polímero insolúvel em água, um polímero entérico e uma mistura destes.

4. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é selecionado do grupo que consiste em anlodipino, lercanidipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, isradipina, nisoldipina ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é selecionado do grupo que consiste em losartana, valsartana, telmisartana, irbesartana, candesartana, olmesartana ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

6. Preparação de combinação funcional para o tratamento de doença cardiovascular, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

1) um grânulo de liberação imediata que compreende um bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) como um ingrediente ativo; e

2) um grânulo ou comprimido revestido de liberação imediata prolongada que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina como ingrediente ativo e um material de controle de liberação selecionado do grupo que consiste em um polímero solúvel em água, um polímero insolúvel em água, um polímero entérico e uma mistura destes.

7. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6,

CHARACTERIZADO pelo fato de que a liberação do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é prolongada durante 1-6 horas de forma que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina possa ser absorvido depois do metabolismo do bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB).

5 8. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é selecionado do grupo que consiste disso em anlodipino, lercanidipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, isradipina, nisoldipina ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

10 9. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é anlodipino ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 10. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é selecionado do grupo que consiste em losartana, valsartana, telmisartana, irbesartana, candesartana, olmesartana ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

 11. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é losartana ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

20 12. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) está contido na quantidade de 0,2-20 partes em peso relativo a uma parte em peso do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina.

25 13. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o material de controle de liberação está contido na quantidade de 0,5-100 partes em peso relativo a uma parte em peso do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina.

30 14. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero solúvel em água é selecionado do grupo que consiste em um éter de celulose solúvel em água selecionado do grupo que consiste em metilcelulose, hidroxipropilacetulose e hidroxipropilmetilcelulose; um derivado de polivinila solúvel em água selecionado do grupo que consiste em polivinilpirrolidona e polivinilalcol; um polímero de óxido de alquilenos selecionado do grupo que consiste em polietileno glicol e polipropileno glicol; e uma mistura destes.

35 15. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero insolúvel em água é um éter de celulose insolúvel em água selecionado do grupo que consiste em etilcelulose e acetato de celulose; um copolímero com base em ácido acrílico insolúvel em água, copolímero de etila de ácido

acrílico • metila de ácido metacrílico • etila de clorotrimetilamônio de ácido metacrílico e copolímero de metila de ácido metacrílico • etila de ácido acrílico, copolímero de clorotrimetilamônio de etila; e uma mistura destes.

16. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6,
5 CARACTERIZADO pelo fato de que o polímero entérico é selecionado do grupo que consiste em um derivado de celulose entérica selecionado do grupo que consiste em succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroximetiletilcelulose, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, maleato de acetato de celulose, ftalato de benzoato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de metilcelulose, carboximetiletilcelulose e ftalato de etilhidroxietilcelulose; um copolímero
 10 com base em ácido acrílico entérico selecionado do grupo que consiste em copolímero de estireno • ácido acrílico, copolímero de metila de ácido acrílico • ácido acrílico, copolímero de ácido acrílico • ácido metilmetacrílico, copolímero de butila de ácido acrílico • estireno • ácido acrílico, copolímero de ácido metacrílico • etila de ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico • etila de ácido acrílico e copolímero de metila de ácido acrílico • ácido metacrílico • octila de ácido acrílico; um copolímero com base em ácido maléico entérico selecionado do grupo que consiste em copolímero de vinila de ácido acético • anidrido de ácido maléico, copolímero de estireno • monoéster de ácido maléico, copolímero de vinilmetiléter • anidrido de ácido maléico, copolímero de etileno • anidrido de ácido maléico, copolímero de vinilbutiléter • anidrido de ácido maléico, copolímero de acrilonitrila • metila de ácido acrílico • anidrido de ácido maléico e copolímero de butila de ácido acrílico • estireno • anidrido de ácido maléico; derivado de polivinila entérico selecionado do grupo que consiste em ftalato de polivinilálcool, ftalato de polivinilacetal, ftalato de polivinilbutirato e ftalato de polivinilacetato; e uma mistura destes.

17. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 6,
25 CARACTERIZADO pelo fato de que a preparação de combinação funcional é formulada em uma forma selecionada do grupo que consiste em um comprimido não revestido, um comprimido revestido tendo uma camada de revestimento de película, um comprimido de multicamadas, um comprimido de núcleo interno, pós, grânulos e uma cápsula.

18. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 17,
30 CARACTERIZADO pelo fato de que o comprimido de multi-camadas compreende uma camada de bloqueador de canal cálcio com base em diidropiridina que é libertada imediatamente depois de algum tempo de atraso; e uma camada de bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) que é imediatamente liberada.

19. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 18,
35 CARACTERIZADO pelo fato de que a liberação do bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina é prolongada durante 1-6 horas de forma que o bloqueador de canal de

cálcio com base em diidropiridina possa ser absorvido depois do metabolismo do bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB).

20. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o comprimido de núcleo interno compreende um comprimido de núcleo de bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina que é liberado imediatamente depois de algum tempo de atraso; e uma camada externa de bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) é liberada imediatamente.

21. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cápsula compreende um grânulo de bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina que é liberado imediatamente depois de algum tempo de atraso; e um grânulo de bloqueador de receptor de angiotensina-2 (ARB) que é liberado imediatamente.

22. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a camada de revestimento compreende um formador de película, um adjuvante de formação de película ou uma mistura destes.

23. Preparação de combinação funcional, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina e o ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) em uma preparação na quantidade de 2,5-30 mg e 12,5-300 mg, respectivamente.

Figura 1

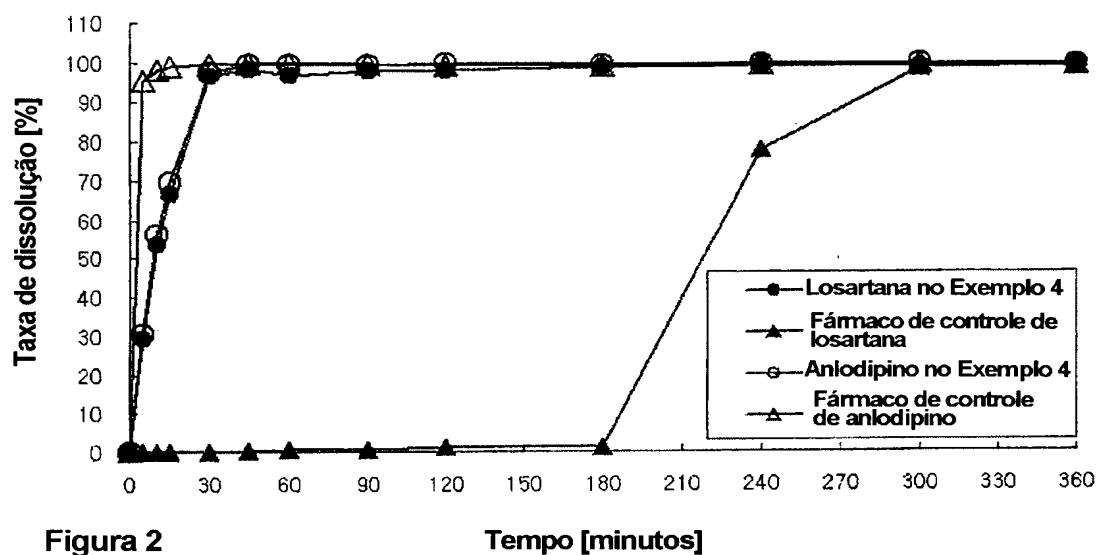


Figura 2

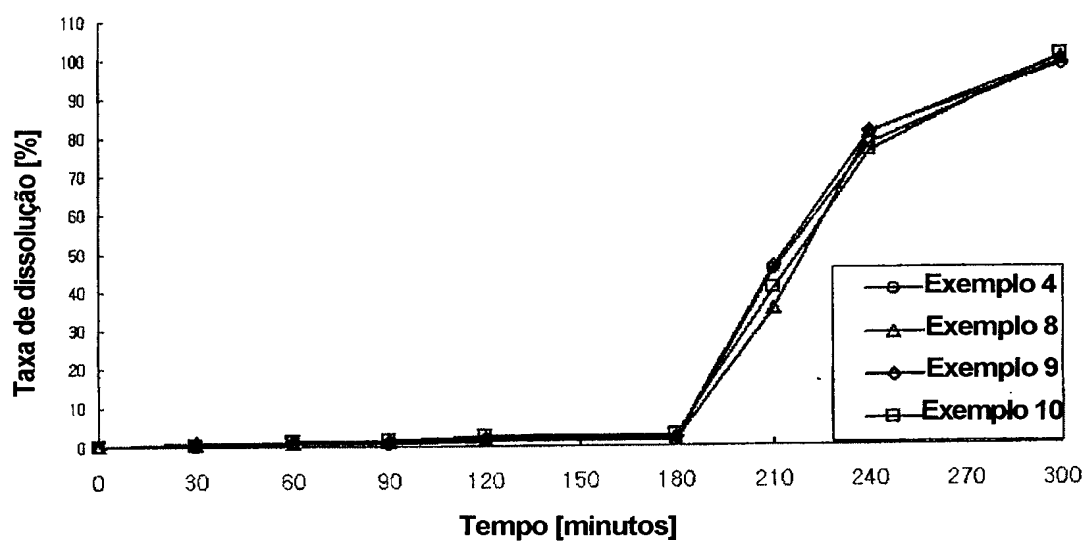


Figura 3

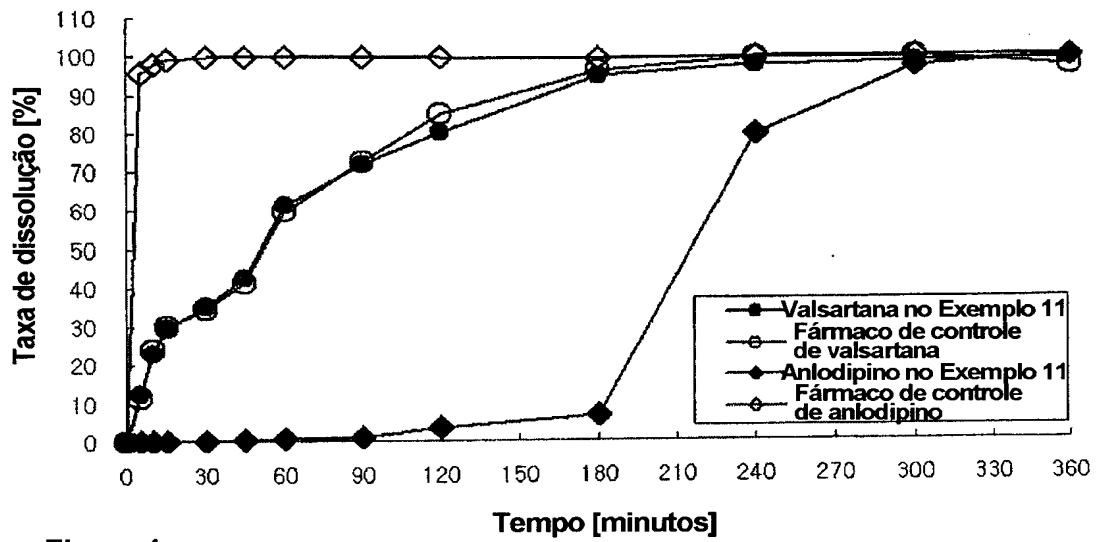


Figura 4

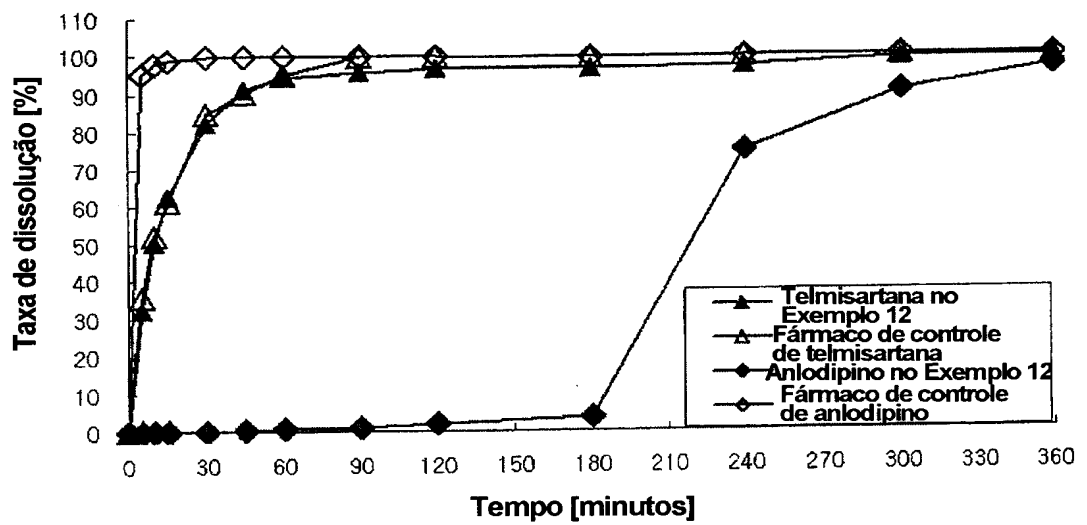


Figura 5

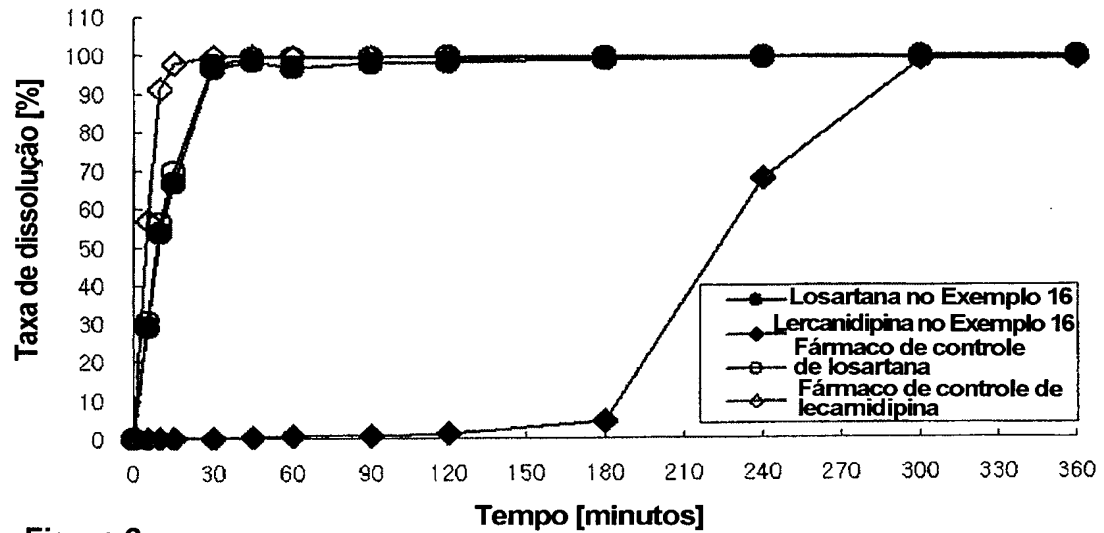


Figura 6

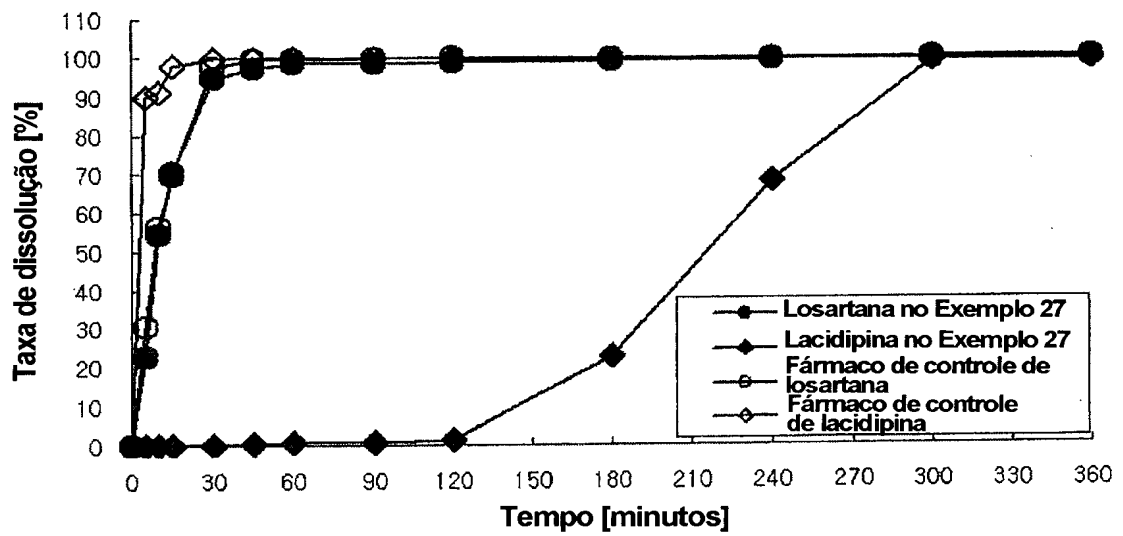


Figura 7

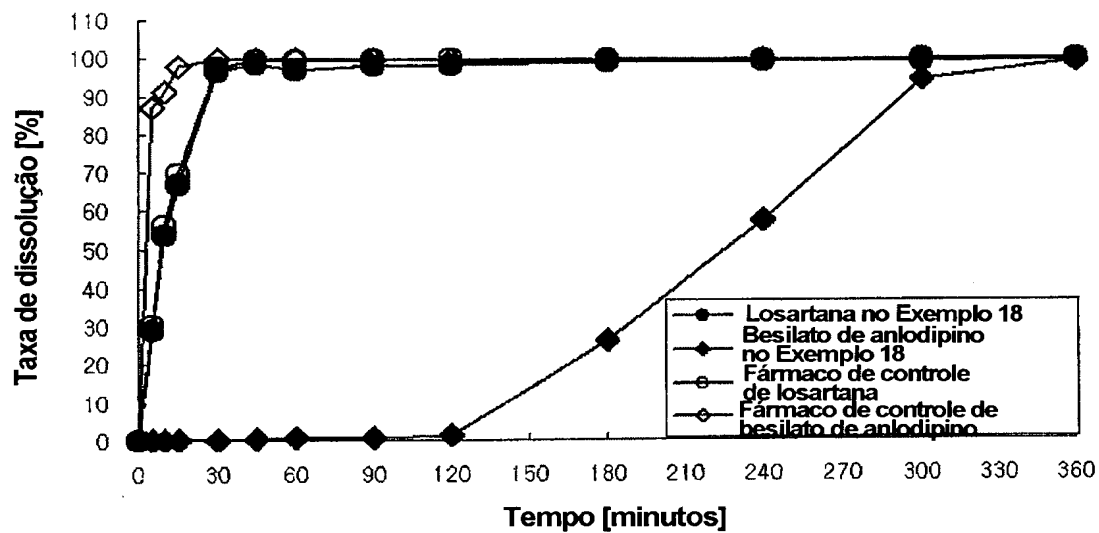


Figura 8

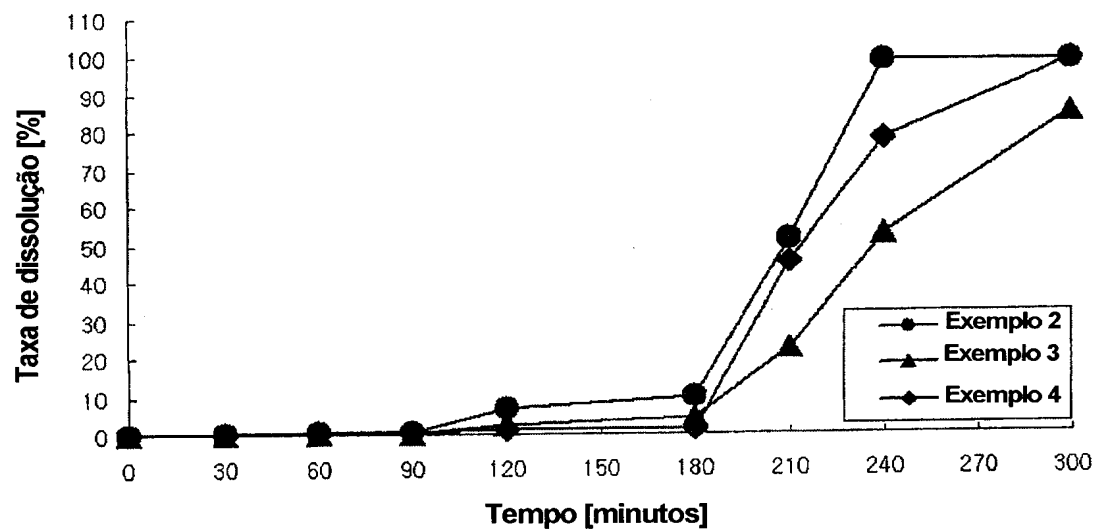


Figura 9

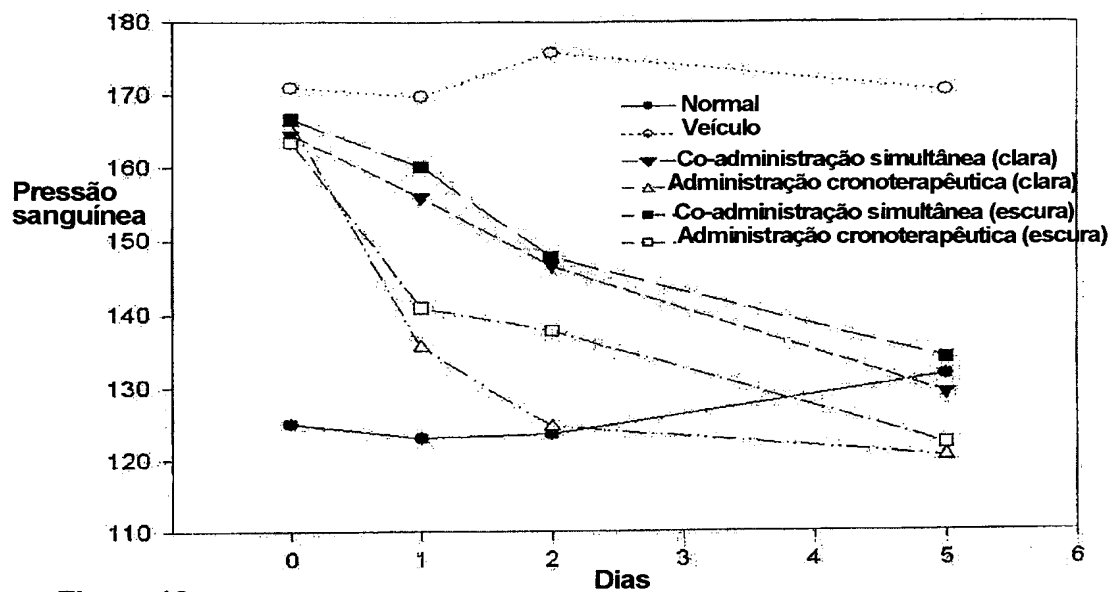


Figura 10

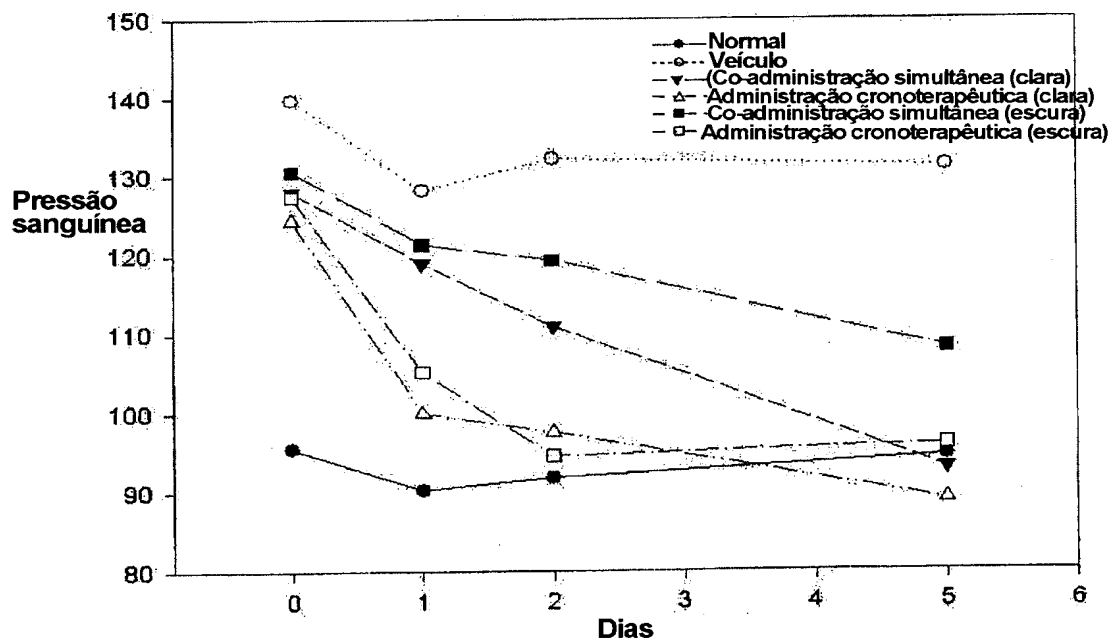
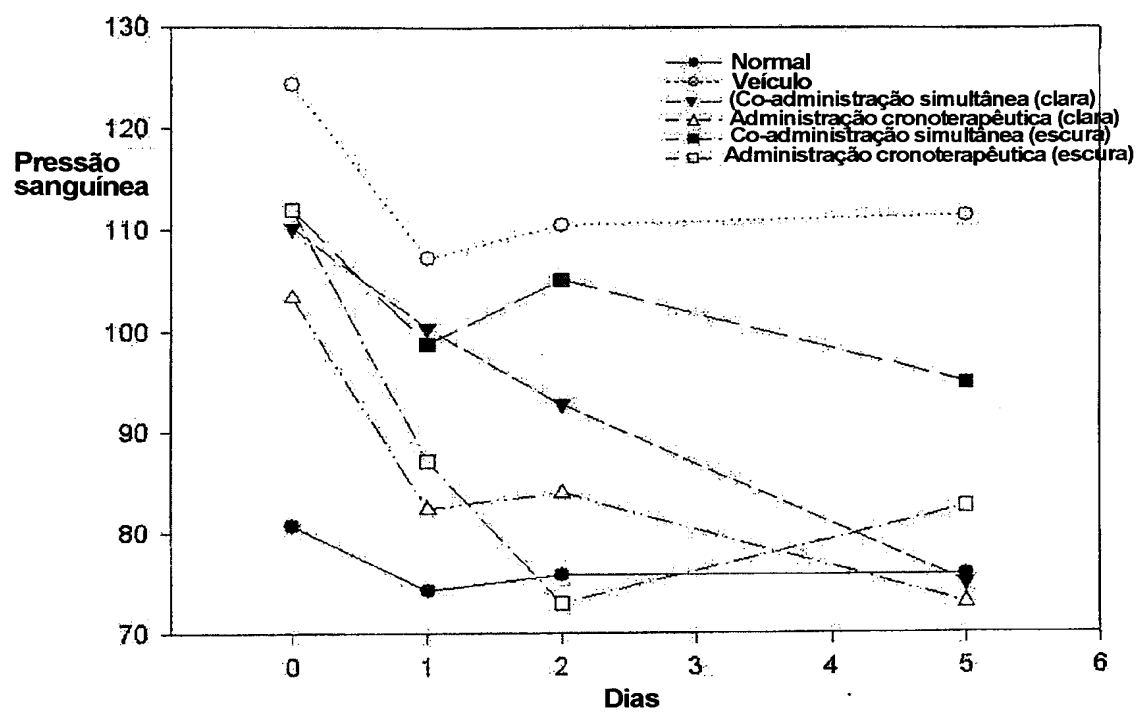


Figura 11



RESUMO

“PREPARAÇÃO COMBINADA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM BASE EM TEORIA DE CRONOTERAPIA”

5 A presente invenção se refere a uma preparação de combinação funcional que compreende um bloqueador de canal de cálcio com base em diidropiridina tal como anlodipino e um ARB (bloqueador de receptor de angiotensina-2) tal como losartana. Em particular, a presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica de combinação cronoterapêutica com liberação controlada para a prevenção ou tratamento de doença cardiovascular que é formulada de acordo com xenobióticos e cronoterapia para permitir que os dois

10 fármacos sejam cronoterapeuticamente liberados, desse modo melhorando a atividade terapêutica quando comparada à co-administração de cada fármaco na forma de uma pílula única, ao mesmo tempo em que reduzindo os efeitos colaterais e mantendo a atividade terapêutica tão alto quanto possível na hora do dia quando o risco de uma complicação de doença cardiovascular é superior.