



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

(21) **PI0618371-9 A2**

(22) Data de Depósito: 06/11/2006
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) Int.Cl.:
A61K 45/06
A61K 31/41
A61K 31/4422
A61P 9/00

(54) Título: **COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2005 US 60/734,700

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Randy Lee Webb

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006043250 de 06/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/056324 de 18/05/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a uma combinação compreendendo: (a) um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; (b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e (c) um dos dois agentes ativos selecionados de (i) um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e (ii) um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável; para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares, método esse que compreende administração a um animal de sangue quente, que necessista de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação da presente invenção.



PI0618371-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma combinação farmacêutica, compreendendo:

5 (a) an bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(c) um dos dois agentes ativos selecionados de

10 (i) um inibidor de renina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; e

(ii) um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um método para a prevenção de, atrasar o início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares método esse que compreende a administração a um animal de sangue quente, incluindo homem, que necessita de, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação compreendendo:

15 (a) um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(c) um dos dois agentes ativos selecionados de

20 (i) um inibidor de renina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; e

(ii) um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Distúrbios cardiovasculares incluem, mas não são limitadas a, hipertensão (se para maligna, essencial, renovascular, diabética, sistólica isolada ou outro tipo secundário de hipertensão), falha cardíaca tais como falha de coração diastólico e congestiva (aguda ou crônica), disfunção ventricular esquerda, disfunção endotelial, disfunção diastólica, cardiomiopatia

hipertrofica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventriculares e ventriculares, fibrilação atrial (AF), fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de plaqueta, infarto do miocárdio (MI) e suas seqüelas, aterosclerose incluindo doença arterial coronária (CAD),
5 angina pectoris (se instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), fibrose renal, doença de rim policístico (PKD), diabetes de tipo 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de falha renal tais como síndrome nefrótica, nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular,
10 proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética e doença renal de estágio final (ESRD), o controle de outros distúrbios vasculares tais como enxaqueca, doença vascular periférica (PVD), doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer), glaucoma de doença cerebrovascular tal como acidente vascular cerebral trombótico ou embólico.
15

Doença hipertensiva prolongada ou descontrolada ultimamente leva a uma variedade de mudanças patológicas em órgãos alvo tais como coração e rim. Além do mais, hipertensão sustentada pode levar a ocorrência aumentada de acidente vascular cerebral. Portanto, houve um forte
20 necessidade de avaliar a eficácia de terapia antihipertensiva por um exame de pontos finais cardiovasculares adicionais, além daqueles de diminuição de pressão sanguínea, para se obter discernimento nos benefícios do tratamento com agentes anti-hipertensivos.

A natureza de doenças vasculares hipertensivas é de múltiplos
25 fatores, e sob certas circunstâncias, agentes terapêuticos com mecanismo diferente de ação foram combinados. No entanto, considerando-se exatamente qualquer combinação de fármacos tendo modo de ação diferente não necessariamente leva a combinações de fármaco com efeitos vantajosos. Correspondentemente, há uma necessidade urgente para identificar mais
30 terapias eficazes, em particular terapias de combinação, que têm menos efeitos colaterais nocivos para o tratamento de, por exemplo, doenças cardiovasculares e renais como descritas aqui acima.

A enzima natural renina liberada dos rins cliva angiotensinogênio na circulação para formar o decapeptídeo chamado angiotensina I. Essa, por sua vez, é clivada por enzima de conversão de angiotensina (ACE) nos pulmões, rins e outros órgãos para formar o octapeptídeo chamado angio-

5 tensina II. Através de sua interação com receptores específicos sobre a superfície das células alvo do octapeptídeo aumenta pressão sanguínea tanto diretamente por vasoconstrição arterial quanto indiretamente por liberação a partir ds glândulas adrenais o hormônio de retenção de íon de sódio aldosterona, acompanhado por um aumento em volume de fluido extracelular. Foi

10 possível identificar subtipos de receptor que são chamados, por exemplo, de receptores de AT_1 - AT_2 . Inibidores da atividade enzimática de renina provoca uma redução na formação de angiotensina I. Como um resultado uma quantidade menor de angiotensina II é produzida. A concentração reduzida do hormônio de peptídeo ativo é a causa direta de, por exemplo, o efeito de anti-

15 hipertensivo de inibidores de renina. Correspondentemente, inibidores de renina, ou seus sais, podem ser empregados, por exemplo, como anti-hipertensivos ou para o tratamento de falha de coração congestiva.

Por outro lado, em tempos recentes grandes esforços foram feitos para identificar substâncias que antagonizam o receptor de AT_1 . Tais

20 ingredientes ativos são freqüentemente chamados como antagonistas de angiotensina II ou bloqueadores de angiotensina II (ARBs). Como um resultado da inibição da atividade de receptor de AT_1 tais antagonistas podem também ser empregados, por exemplo, como anti-hipertensivos ou para o tratamento de falha de coração congestiva, entre outras indicações. Bloque-

25 adores de angiotensina II são, portanto, entendidos como sendo aqueles agentes ativos que se ligam ao subtipo de receptor de AT_1 mas não resultam na ativação do receptor.

Outras avaliações revelaram que inibidores de renina e bloqueadores de angiotensina II podem também ser empregados para uma faixa

30 muito mais ampla de indicações terapêuticas.

Endopeptidase neutra (EC 3.4.24.11; encefalinase; atriopeptidase; NEP; Biochem. J., 241, p. 237-247, 1987) é uma metaloprotease conten-

do zinco que cliva uma variedade de substratos de peptídeo no lado terminal de amina de aminoácidos aromáticos. Substratos para essa enzima incluem, mas não são limitados a, fatores natriuréticos atriais (ANF, também conhecidos como ANP), peptídeo natriurético do cérebro (BNP), metencefalina e leuencefalina, bradiquinina, neuroquinina A, e substâncias P.

ANPs são uma família de vasodilatador, peptídeos anti-hipertensivos e diuréticos que foram o objeto de muitos relatórios recentes na literatura, por exemplo, *Annu. Rev. Pharm. Tox.*, 29, 23-54, 1989. One form, ANF 99-126, é um hormônio de peptídeo circulante que é liberado a partir do coração durante condições de distensão cardíaca. A função de ANF é para manter sal e homeostase de água bem como regular a pressão sanguínea. ANF é rapidamente inativado na circulação por pelo menos dois processos: por uma depuração mediada por receptor como relatado em *Am. J. Physiol.*, 256, R469-R475, 1989, e por uma inativação enzimática via NEP como descrito em *Biochem. J.*, 243, 183-187, 1987. Foi anteriormente demonstrado que inibidores de NEP potenciam a respostas hipotensivas, diuréticas, natriuréticas e ANF de plasma a injeção farmacológica de ANF em animais experimentais. A potenciação de ANF por dois inibidores de NEP específicos é relatado por Sybertz e outros, in *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 250, 2, 624-631, 1989, and in *Hypertension*, 15, 2, 152-161, 1990, enquanto a potenciação de ANF por NEP em geral foi descrito na patente U.S. no. 4.749.688. Na patente U.S. no. 4.740.499 Olins descreveu o uso de tiofarno e celatorfarno para potenciar peptídeos atriais. Além do mais, inibidores de NEP diminuem pressão sanguínea e exercem efeitos como ANF tais como duresse e excreção de guansina 3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) em algumas formas de hipertensão experimental. A ação anti-hipertensiva de inibidores de NEP é mediada através de ANF uma vez que anticorpos para ANF neutralizarão a redução na pressão sanguínea.

Listadas abaixo são algumas das definições de vários termos adicionais usados aqui para descrever certos aspectos da presente invenção. No entanto, nas definições usadas aqui são aqueles em geral conhecidas na técnica, por exemplo, hipertensão, falha cardíaca e aterosclerose, e

aplicam aos termos como eles são usados através de todo o relatório a não ser que eles são de outra maneira limitados nos casos específicos.

O termo "prevenção" refere-se a administração profilática a pacientes saudáveis para prevenir o desenvolvimento das condições mencionadas aqui. Além do mais, o termo "prevenção" significa administração profilática a pacientes sendo em um pré-estágio das condições a serem tratadas.

O termo "atraso do início de", como usado aqui, refere-se a administração a pacientes estando em um pré-estágio da condição a ser tratado em que pacientes com uma pré-forma da condição correspondente é diagnosticada.

O termo "tratamento" é entendido o controle e cuidado de um paciente para a finalidade de combate da doença, condição ou distúrbio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco ou um agente terapêutico que eliciará a resposta biológica ou médica desejada de um tecido, sistema ou um animal (incluindo o homem) que está sendo procurado por um pesquisador ou médico. Exemplos não limitantes do efeito desejado incluem mas não são limitados a, pelo menos inibição ou inativação parcial do receptor de AT1, ou o bloqueador de canal de cálcio, ou o inibidor de renina, ou a endopeptidase neutra; ou controle da pressão sanguínea; ou diminuição do nível de colesterol; ou tratamento das condições ou doenças metabólicas ou cardiovasculares, por exemplo, aquelas doenças ou condições descritas nesse pedido.

O termo "sinérgico", como usado aqui, significa que o efeito alcançado com os métodos, combinações e composições farmacêuticas da presente invenção é maior do que a soma dos efeitos que resultam das composições e métodos individuais compreendendo os ingredientes ativos dessa invenção separadamente.

O termo "animal ou paciente de sangue quente" são usados intracambiáveis aqui e incluem, mas não são limitados a, seres humanos, cachorros, gatos, cavalos, porcos, vacas, macacos, coelhos, camundongos e animais de laboratório. Os mamíferos preferidos são seres humanos.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a um sal

não-tóxico comumente usado na indústria farmacêutica que pode ser preparado de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica.

O termo "diabetes de tipo 2" incluindo diabetes de tipo 2 associada a hipertensão refere-se a uma doença em que o pâncreas não secreta insulina suficiente devido a uma diminuição de função de célula beta pancreática e/ou em que há insensibilidade a insulina produzida (resistência a insulina). Tipicamente, glicose no plasma em jejum é menos do que 126 mg/dl, enquanto pré-diabetes é, por exemplo, uma condição que é caracterizada por uma das seguintes condições: glicose em jejum diminuída (110-125 mg/dl) e tolerância de glicose diminuída (níveis de glicose em jejum menos do que 126 mg/dl e nível de glicose pós-prandial entre 140 mg/dl e 199 mg/dl. Diabetes mellitus de tipo 2 pode estar associada a ou sem hipertensão. Diabetes mellitus ocorre freqüentemente, por exemplo, no Americano da África, Americano latino/hispânico, Americano Nativo, Americano Asiático e Ilhéus do Pacífico. Marcadores de resistência a insulina incluem HbA1C, IV de HOMA, medição de fragmentos de colágeno, TGF-beta em urina, PAI-1 e prorenina.

O termo "hipertensão" refere-se a uma condição onde a pressão de sangue dentro dos vasos de sangue é mais alta do que normal como ele circula através do corpo. Quando a pressão sistólica excede 150 mmHg ou a pressão diastólica excede 90 mmHg por um período de tempo sustentado, dano é feito ao corpo. Por exemplo, pressão sistólica excessiva pode romper vasos sanguíneos em qualquer lugar, e quando ocorre dentro do cérebro, resulta um acidente vascular cerebral. Hipertensão pode também causar espessamento e estreitamento dos vasos sanguíneos que finalmente poderiam levar a aterosclerose.

O termo "hipertensão severo" refere-se a hipertensão caracterizada por uma pressão sanguínea sistólica de ≥ 180 mm Hg e uma pressão sanguínea diastólica de ≥ 110 mmHg.

O termo "hipertensão pulmonar" (PH) refere-se a um distúrbio de vaso sanguíneo do pulmão em que a pressão sanguínea na artéria pulmonar subir acima do nível normal de $\leq 25/10$ (especialmente PH primária e

secundária), por exemplo, uma vez que os vasos pequenos que fornecem aos pulmões constringem ou apertam. De acordo com o WHO, PH pode ser dividida em cinco categorias: hipertensão arterial pulmonar (PAH), uma PH que ocorre na ausência de uma causa conhecida é chamada de hipertensão pulmonar primária, enquanto PH secundária é causada por uma condição selecionada, por exemplo, de enfisema; bronquite; doenças vasculares de colágeno, tais com escleroderma, síndrome de Crest ou lúpus eritematoso (SLE); PH associado aos distúrbios do sistema respiratório; PH devido a doença embólica ou trombótica crônica; PH devido os distúrbios diretamente que afetam a vasos sanguíneos pulmonares; e hipertensão venosa pulmonar (PVH).

O termo "hipertensão maligna" é usualmente definida como pressão sanguínea muito alta com dilatação do nervo ótico atrás do olho, chamada papiledema (retinopatia hipertensiva de Keith-Wagner de grau IV). Isso também inclui HTN maligno da infância.

O termo "hipertensão sistólica isolada" refere-se a hipertensão caracterizada por uma pressão sanguínea sistólica de ≥ 140 mmHg e uma pressão sanguínea diastólica < 90 mmHg.

O termo "hipertensão dislipidêmico familiar" é caracterizada por distúrbios dislipidêmicos mistos. Biomarcadores incluem LDL oxidado, HDL, glutathione e homocisteína Lpa.

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

O termo "disfunção endotelial" com ou sem hipertensão refere-se a uma condição em que dilatação normal de vasos sanguíneos é diminuída devido a falta de vasodilatadores derivados de endotélio. Biomarcadores incluem CRP, IL6, ET1, BIG-ET1, VCAM e ICAM. Biomarcadores de pós-MI de sobrevivência incluem fatores de pró-colágeno e BNP.

O termo "disfunção diastólica" refere-se a propriedades mecânicas anormais do músculo do coração (miocárdio) e inclui distensibilidade

diastólica de ventrículo esquerdo (LV) anormal, enchimento diminuído, e relaxação lenta ou atrasada independentemente de se a fração de ejeção é normal ou é diminuída e se o paciente é assintomático ou sintomático. Disfunção diastólica assintomática é usada para referir-se a um paciente assintomático com uma fração de ejeção e um padrão de eco-Doppler anormal de enchimento de LV que é freqüentemente visto, por exemplo, em pacientes com doença de coração hipertensivo. Assim, um paciente assintomático com hipertrofia ventricular esquerda hipertensiva e um ecocardiograma que mostra um fração de ejeção normal e enchimento ventricular esquerdo anormal pode ser dito ter disfunção diastólica. De tal paciente for exibir sintomas de intolerância a esforço e dispnéia, especialmente se houvesse evidência de congestão venosa e edema pulmonar, seria mais apropriado usar o termo falha de coração diastólica. Essa terminologia corre paralelamente àquela usada em pacientes assintomáticos e sintomáticos com disfunção sistólica de LV, e facilita o uso de uma estrutura patofisiológica, diagnóstica e terapêutica que inclui todos os pacientes com disfunção de LV se ou não eles têm sintomas (William H. Gaasch and Michael R. Zile, *Annu. Rev. Med.* 55: 373–94, 2004; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, *N. Engl. J. Med.* 351:1097-105, 2004).

O termo "fibrose cardíaca" é definido como acúmulo anormalmente alto de colágeno e outras proteínas de matriz extracelular devido a produção aumentada ou degradação diminuída dessas proteínas. Biomarcadores incluem BNP, fatores de pró-colágeno, LVH, AGE RAGE e CAGE.

O termo "doença vascular periférica" (PVD) refere-se ao dano ou disfunção de vasos sanguíneos periféricos. Há dois tipos de doenças vasculares periféricas: doença arterial periférica (PAD) que refere-se a artérias periféricas doentes e distúrbios venosos periféricos doentes que podem ser medidos por um índice branquial de tornozelo. PAD é uma condição que progressivamente endurece e estreita artérias devido a uma formação gradual de placa e refere-se a condições que afetam os vasos sanguíneos, tais como artérias, veias e capilares, do corpo para lado de fora do coração. Isso é também conhecido como distúrbio venoso periférico.

O termo "ateroesclerose" vem das palavras gregas athero (significando mingau ou pasta) e esclerose (dureza). É o nome do processo em que depósitos de substâncias gordurosas, colesterol, produtos de resíduo celular, cálcio ou outras substâncias formam no revestimento interno de uma

5 artéria. Essa formação é chamada placa. Ela usualmente afeta artérias de tamanho grande e médio. Algum endurecimento das artérias freqüentemente ocorre quando pessoas envelhecem. Placas podem se desenvolver grande suficiente para significativamente reduzir o fluxo do sangue através de uma

10 artéria. Mas a maior parte do dano ocorre quando eles se tornam frágeis e rompem. Placas que rompem leva coágulos de sangue para formar que podem bloquear fluxo ou interromper e viajam para uma outra parte do corpo. Se ou acontecer e bloquear um vaso sanguíneo que alimenta o coração, causa um ataque cardíaco. Se bloquear um vaso sanguíneo que alimenta o cérebro, causa um acidente vascular cerebral. E se fornecimento de sangue

15 aos braços ou pernas for reduzido, pode causar dificuldade no andar e finalmente gangrena.

O termo "doença arterial coronária" (CAD) também refere-se a uma condição que progressivamente endurece e estreita artérias devido a uma formação gradual de placa e refere-se a condições de que afetam os

20 vasos sanguíneos tais como artérias dentro do coração. CAD é uma forma peculiar de aterosclerose que ocorre nas três artérias pequenas que fornecem o músculo do coração com sangue rico em oxigênio. Biomarcadores incluem CPK e Troponina.

O termo "doenças cerebrovasculares" compreendem condições

25 de acidente vascular cerebral, tal como acidente vascular cerebral trombótico e embólico; trombose de vaso grande e doenças de vaso pequeno; e acidente vascular cerebral hemorrágico.

O termo "acidente vascular cerebral embólico" refere-se a uma condição caracterizada pela formação de coágulos de sangue, por exemplo,

30 no coração, quando coágulos viajam através da corrente sanguínea no cérebro. Isso pode levar a um bloqueio de vasos sanguíneos pequenos e leva a um acidente vascular cerebral.

O termo "acidente vascular cerebral trombótico" refere-se a uma condição onde o fluxo sanguíneo é diminuído por causa do bloqueio a uma ou mais das artérias que fornecem sangue ao cérebro. Esse processo normalmente leva a trombose que causa acidentes vasculares cerebrais trombóticos. Biomarcadores incluem PAI 1, TPA e função de plaqueta.

O termo "síndrome metabólica" (síndrome X) refere-se a uma condição total caracterizada por três ou mais dos seguintes critérios:

1. obesidade abdominal: circunferência da cintura > 102 cm em homens, e > 88 cm em mulheres;
2. hipertrigliceridemia: > 150 mg/dL (1,695 mmol/L);
3. colesterol HDL baixo: < 40 mg/dL (1,036 mmol/L) em homens, e < 50 mg/dL (1,295 mmol/L) e mulheres;
4. pressão sanguínea alta: > 130/85 mmHg; e
5. glicose em jejum alta: > 110 mg/dL (> 6,1 mmol/L).

Síndrome metabólica pode também ser caracterizada por três ou mais dos seguintes critérios: triglicerídeos > 150 mg/dL, pressão de sangue sistólica (BP) \geq 130 mmHg ou diastólica BP \geq 85 mmHg, ou no tratamento de anti-hipertensivo, colesterol de lipoproteína de alta densidade < 40 mg/dL, açúcar no sangue em jejum (FBS) > 110 mg/dL, e um índice de massa de corpo (BMI) > 28,8 k/m².

Síndrome metabólica pode também ser caracterizada por diabetes, tolerância a glicose diminuída, glicose em jejum diminuída ou resistência a insulina mais duas ou mais das seguintes anormalidades:

1. pressão sanguínea alta: \geq 160/90 mmHg;
2. hiperlipidemia: concentração de triglicerídeo \geq 150 mg/dL (1,695 mmol/L) e/ou colesterol de HDL < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) em homens, e < 39 mg/dL (1,0 mmol/L) e mulheres;
3. obesidade central: razão de cintura para quadril de > 0,90 em homens, e > 0,85 e mulheres e/ou BMI > 30 kg/m²; e
4. microalbuminúria: taxa de excreção de albumina urinária \geq 20µg/min ou uma razão de albumina para creatinina (20 mg/g. Biomarcadores incluem proteinúria, TGF-(, TNF-(e adiponectina.

Biomarcadores incluem LDL, HDL e todos os marcadores de disfunção endotelial.

O termo "fibrilação atrial" (AF) refere-se a um tipo de batimento cardíaco irregular ou acelerado que pode levar sangue para coletar no coração e potencialmente formar um coágulo que pode viajar para o cérebro e pode causar uma acidente vascular cerebral.

O termo "falha renal", por exemplo, falha renal crônica; é caracterizada, por exemplo, por proteinúria e/ou elevação lenta de concentração de creatinina no plasma (106-177 mmols/L que corresponde a 1,2-2,0 mg/dl).

O termo "glomerulonefrite" refere-se a uma condição que pode ser associada à síndrome nefrótica, uma pressão sanguínea alta e uma função renal diminuída, glomerulonefrite segmental, focal, nefropatia de mudança mínima, nefrite de lúpus, nefropatia de IgA e GN pós-estreptococo.

O termo "síndrome nefrótica, refere-se a uma complicação de condições incluindo proteinúria, edema e irregularidades no sistema nervoso central (CNS). Biomarcadores incluem excreção de proteína urinária.

O termo "estabilização de placa" significa tornar uma placa menos perigosa por prevenção, afinamento/ruptura de revestimento fibroso, perda de célula muscular lisa e acúmulo de célula inflamatória.

O termo "fibrose renal" refere-se a um acúmulo anormal de colágeno e outras proteínas de matriz extracelulares, levando a perda da função renal. Biomarcadores incluem fragmentos de colágeno e TGF-beta em urina.

O termo "doença renal de estágio final" (ESRD) refere-se a perda da função renal na medida de que dialise ou substituição renal seja necessária. Biomarcadores incluem taxa de filtração glomerular e depuração de creatinina.

O termo "doença de rim policístico" (PKD) refere-se a um distúrbio genético caracterizada pelo crescimento de numerosos cistos no rim. Cistos de PKD podem lentamente reduzir muito da massa de rina reduzindo a função do rim e levando a falha de rim. PKD pode ser classificada como duas principais formas herdadas de PKD que são PKD dominante autossô-

mica e PKD recessiva autossômica, enquanto PKD não herdada pode ser chamada de doença de rim cístico adquirida. Biomarcadores incluem redução de cistos renais por imagem não invasivas.

O termo "combinação" de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente do mesmo; significa que os componentes podem ser administrados juntos como uma composição farmacêutica ou como parte da mesma, forma de dosagem unitária. Uma combinação também inclui administração de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, um bloqueador de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; cada um separadamente mas como parte do mesmo regime terapêutico. Os componentes, se administrados separadamente, não precisam necessariamente ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, embora, eles possam ser for o caso desejado. Assim, uma combinação também refere-se, por exemplo, administração de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; como dosagens separadas ou formas de dosagem, mas ao mesmo tempo. Uma combinação também inclui administração separada em tempos diferentes e em qualquer ordem.

Os inibidores de renina aos quais a presente invenção se aplica são qualquer um daqueles tendo atividade inibitória de renina *in vivo*, e, por-

tanto, utilidade farmacêutica, por exemplo, como agentes terapêuticos para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de hipertensão (se a partir de hipertensão maligna, essencial, renovascular, diabética, sistólica isolada ou outro tipo secundário de hipertensão), falha cardíaca tais como falha de

5 coração diastólica ou congestiva (aguda e crônica), disfunção ventricular esquerda, disfunção endotelial, disfunção diastólica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventriculares e ventriculares, fibrilação atrial (AF), fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de plaqueta, infarto do miocárdio (MI) e suas se-

10 quêlas, aterosclerose incluindo doença arterial coronária (CAD), angina pectoris (se instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), fibrose renal, doença de rim policístico (PKD), diabetes de tipo 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de falha renal tais como síndrome nefrótica, nefropatia

15 diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética e doença renal de estágio final (ESRD), o controle de outros distúrbios vasculares tais como enxaqueca, doença vascular periférica (PVD), doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer),

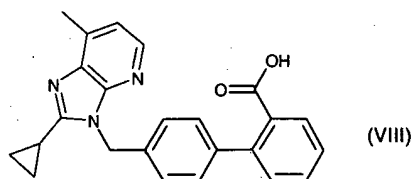
20 glaucoma de doença cerebrovascular tal como acidente vascular cerebral trombótico ou embólico.

Em particular a presente invenção refere-se a inibidores de renina descritos nas patentes U.S. nos. 5.559.111; 6.197.959 e No. 6.376.672, cujo conteúdo é incorporado aqui por referência.

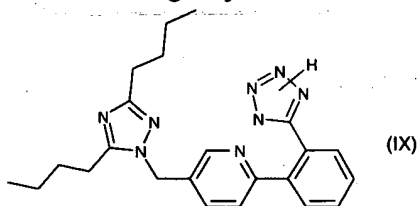
25 Bloqueadores de receptor de angiotensina II adequados que podem ser empregados na combinação da presente invenção incluem antagonistas de receptor de AT₁ tendo características estruturais diferentes, preferidos são aqueles com as estruturas não peptídicas. Por exemplo, menção pode ser feita dos compostos que são selecionados do grupo que consiste

30 em valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasesartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), o composto com a desig-

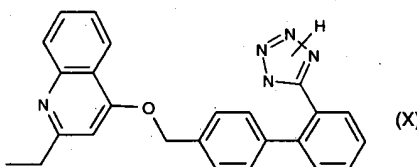
nação E-4177 da fórmula



o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



5 e o composto com a designação o composto ZD-8731 da fórmula
la



ou, e cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Atagonistas de receptor de AT₁ preferidos são aqueles que alcançaram o mercado, mais preferido é valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Canal de cálcio adequado pode ser empregado na combinação da presente invenção incluem a seguir. A classe de CCBs essencialmente compreende diidropiridinas (DHPs) e não DHPs tais como CCBs de tipo diltiazem e de tipo verapamil.

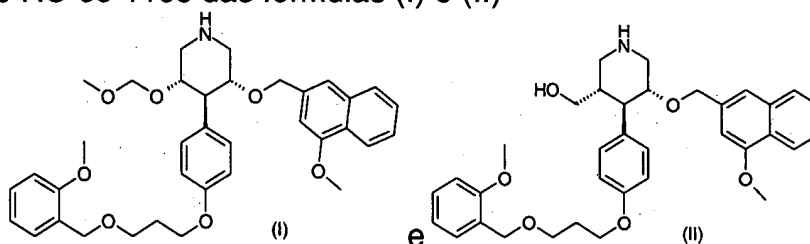
Um CCB útil na combinação da presente invenção é de preferência um representante de DHP selecionado do grupo que consiste em amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e nivaldipina, e é de preferência um representante de não DHP selecionado do grupo que consiste em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável. Todos os CCBs são terapêuticamente usados, por exemplo, como fármacos anti-hipertensivo, antiangina pectoris ou antiarrítmico.

CCBs preferidos compreendem anlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e verapamil, ou, por exemplo, dependente do CCB específico, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Especialmente preferido como DHP é anlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, especialmente o besilato do mesmo. Um representante especialmente preferido de não DHPs é verapamil ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o seu cloridrato.

Os CCB mais preferidos é besilato de anlodipina.

Inibidores de renina adequados úteis na combinação da presente invenção incluem compostos tendo características estruturais diferentes. Por exemplo, menção pode ser feita dos compostos que são selecionados do grupo que consiste em ditekiren (nome químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidróxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakiren (nome químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(cicloexilmetil)-2-hidróxi-3-(1-metiletóxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteína amida); e zankiren (nome químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(cicloexilmetil)-2,3-diidróxi-5-m etilexil]-alfa-[[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), de preferência, e cada caso, o sal de cloridrato do mesmo.

Inibidor de renina preferida da presente invenção incluem RO 66-1132 e RO 66-1168 das fórmulas (I) e (II)

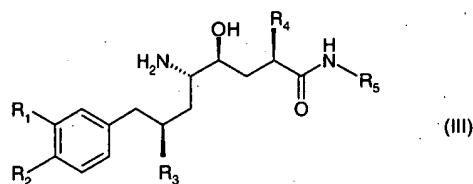


25

respectivamente, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em particular, a presente invenção refere-se a um inibidor de renina que é um derivado de amida de ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -aril-

alcanóico da fórmula



em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilamino-

C_{1-6} alquila, $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquil-O-(O) C_{1-6} alquila, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquil-HN-C(O)- C_{1-6} alquila ou $(C_{1-6}$ alquil) $_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Como uma alquila, R_1 pode ser linear ou ramificado e de preferência compreendem de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 ou 4 átomos de carbono. Exemplos são metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila, pentila e hexila.

Como um halogenoalquila, R_1 pode ser linear ou ramificado e de preferência compreendem de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente de 1 ou 2 átomos de carbono. Exemplos são fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2-cloroetila e 2,2,2-trifluoroetila.

Como um alcóxi, R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado e de preferência compreendem de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metóxi, etóxi, n- e i-propilóxi, n-, i- e t-butilóxi, pentilóxi e hexilóxi.

Como uma alcoialquila, R_1 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende de 1 a 4 e especialmente de 1 ou 2 átomos de carbono, e o grupo alquila de preferência compreende de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metoximetila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 4-metoxibutila, 5-metoxipentila, 6-metoxiexila, etoximetila, 2-etoxietila, 3-etoxipropila, 4-etoxibutila, 5-etoxipentila, 6-etoxiexila, propiloximetila, butiloximetila, 2-propiloxietila e 2-butiloxietila.

Como um C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi, R_1 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende de 1 a 4 e especialmente de 1 ou 2 átomos de carbono, e o grupo alquilóxi de preferência compreende de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metoximetilóxi, 2-metoxietilóxi, 3-metoxipropilóxi, 4-metoxibutilóxi, 5-metoxipentilóxi, 6-metoxiexilóxi, etoximetilóxi, 2-etoxietilóxi, 3-etoxipropilóxi, 4-etoxibutilóxi, 5-etoxipentilóxi, 6-etoxiexilóxi, propiloximetilóxi, butiloximetilóxi, 2-propiloxietilóxi e 2-butiloxietilóxi.

Em uma concretização preferida, R_1 é metóxi- ou etóxi- C_{1-4} alquilóxi, e R_2 é de preferência metóxi ou etóxi. Particularmente preferidos são compostos da fórmula (III), em que R_1 é 3-metoxipropilóxi e R_2 é metóxi.

Como uma alquila ramificada, R_3 e R_4 de preferência compreendem de 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos são i-propila, i- e t-butila, e isômeros ramificados de pentila e hexila. Em uma concretização preferida, R_3 e R_4 nos compostos da fórmula (III) são em cada caso i-propila.

Como uma cicloalquila, R_5 pode de preferência compreender de 3 a 8 átomos de carbono no anel, 3 ou 5 sendo especialmente preferidos. Alguns exemplos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e ciclooctila. A cicloalquila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterociclica e similares.

Como um alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado na forma de alquila e de preferência compreendem de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de alquila são listados aqui mais acima. Metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila são preferidas.

Como uma C_{1-6} hidroxialquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e de preferência compreendem de 2 a 6 átomos de carbono. Alguns exemplos são 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 2-, 3- ou 4-hidroxibutila, hidroxipentila e hidroxixila.

Como uma C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende de 1 a 4 átomos de carbono e o grupo alquila de preferência de 2 a 4 átomos de carbono. Alguns e-

xemplos são 2-metoxietila, 2-metoxipropila, 3-metoxipropila, 2-, 3- ou 4-metoxibutila, 2-etoxietila, 2-etoxipropila, 3-etoxipropila, e 2-, 3- ou 4-etoxibutila.

5 Como uma C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanoilóxi de preferência compreende de 1 a 4 átomos de carbono e o grupo alquila de preferência de 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são formiloximetila, formiloxietila, acetiloxietila, propioniloxietila e butiriloxietila.

10 Como uma C_{1-6} aminoalquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e de preferência compreendem de 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são 2-aminoetila, 2- ou 3-aminopropila e 2-, 3- ou 4-aminobutila.

15 Como C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila e C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alquilamino de preferência compreende grupos C_{1-4} alquila e o grupo alquila tem de preferência de 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são 2-metilaminoetila, 2-dimetilaminoetila, 2-etilaminoetila, 2-etilaminoetila, 3-metilaminopropila, 3-dimetilaminopropila, 4-metilaminobutila e 4-dimetilaminobutila.

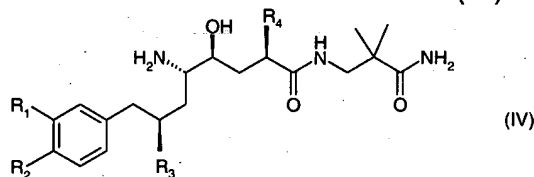
20 Como uma $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e o grupo alquila de preferência compreende de 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são carboximetila, carboxietila, carboxipropila e carboxibutila.

25 Como uma C_{1-6} alquil-O-(O) $C-C_{1-6}$ alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado, e os grupos alquila de preferência compreendem independentemente entre si de 1 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são metoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila, 4-metóxicarbonilbutila, etoxicarbonilmetila, 2-etoxicarboniletila, 3-etoxicarbonilpropila, e 4-etoxicarbonilbutila.

30 Como uma $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquila de preferência compreende de 2 a 6 átomos de carbono. Alguns exemplos são carbamidometila, 2-carbamidoetila, 2-carbamido-2,2-dimetiletela, 2- ou 3-carbamidopropila, 2-, 3- ou 4-carbamidobutela, 3-carbamido-2-metilpropila, 3-carbamido-1,2-dimetilpropila,

3-carbamido-3-etilpropila, 3-carbamido-2,2-dimetilpropila, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopentila, 4-carbamido-3,3- ou -2,2-dimetilbutila. De preferência, R₅ é 2-carbamido-2,2-dimetiletila.

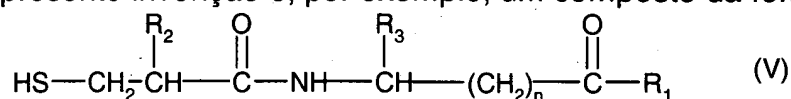
Correspondentemente, preferidos são derivados de amida de ácido δ-amino-γ-hidróxi-ω-aril-alcanóico da fórmula (III) tendo a fórmula



em que R₁ é 3-metoxipropilóxi; R₂ é metóxi; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; quimicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propóxi)fenil]-octanamida, também conhecido como aliskiren.

O termo "aliskiren", se não especificamente definido, deve ser entendido tanto como a base livre quanto como um sal do mesmo, especialmente um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, mais de preferência um sal hemifumarato do mesmo.

Um inibidor de NEP adequado pode ser empregado na combinação da presente invenção é, por exemplo, um composto da fórmula



em que

R₂ é C₁-C₇ alquila, trifluorometila, fenila opcionalmente substituída ou -(CH₂)₁₋₄-(fenila opcionalmente substituída);

R₃ é hidrogênio, C₁-C₇ alquila, fenila opcionalmente substituída, -(CH₂)₁₋₄-(fenila opcionalmente substituída);

R₁ é hidróxi, C₁-C₇ alcóxi ou NH₂;

n é um número inteiro de 1 a 15;

ou seu sal farmacologicamente aceitável.

O termo "fenila opcionalmente substituída" refere-se a um grupo fenila que pode opcionalmente ser substituída com substituinte e selecionado de C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, Cl, Br, ou F.

Inibidores de NEP seletivos preferidos da fórmula (V) incluem compostos em que:

R₂ é benzila;

R₃ é hidrogênio;

5 n é um número inteiro de 1 a 9;

R₁ é hidróxi;

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Ulteriormente preferido é um inibidor de NEP seletivo da fórmula (V) que é relatado na literatura como SQ 28,603 em que:

10 R₂ é benzila;

R₃ é hidrogênio;

n é um; e

R₁ é hidróxi.

A preparação de inibidores de NEP seletivos da fórmula (V) em que R₂ é outro que não trifluorometila é descrita por Delaney e outros, na
15 patente U.S. no 4.722.810. A preparação de inibidor de NEP seletivos da fórmula (VI) em que R₂ é trifluorometila é descrita por Delaney e outros, in U.S. Patent No. 5,223,516.

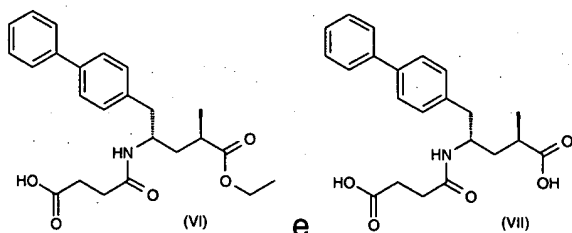
Outros inibidores de NEP dentro do escopo da presente invenção incluem compostos descritos na patente U.S. no. 4.610.816, aqui incorporada por referência, incluindo em particular N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isosserina e N-[N-[(1S)-carbóxi-2-fenil]etil]-(S)-fenilalanil]-beta-alanina; compostos revelos na patente U.S. no. 4.929.641, em particular N-[2(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)-propionil]-metionina; SQ
25 28.603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-beta-alanina), descrita no pedido de patente da África do Sul 84/0670; UK 69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi)-propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-cicloexanocarboxílico) e seu(s) enantiômero(s) ativo(s); tiofarno e seus enantiômeros; retrotiofarno; fosforamidon; e SQ 29.072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-heptanóico). Também adequadas
30 para o uso são quaisquer formas de pró-fármaco dos inibidores listados de NEP listados acima, por exemplo, compostos em que um ou mais grupos de

ácido carboxílico são esterificados.

Inibidores de NEP dentro do escopo da presente invenção também incluem os compostos descritos na patente U.S. nº 5.217.996, particularmente, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico e ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; os compostos descritos na EP 00342850, particularmente ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietóxi)propil]-1-ciclopentanocarboxamido]-1-ciclohexancarboxílico; os compostos descritos na GB 02218983, particularmente ácido 3-(1-[6-endo-hidroximetilbiciclo[2,2,1]heptano-2-exo-carbamoil]-ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanóico; os compostos descritos na WO 92/14706, particularmente éster de metila de N-(1-(3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-t-butóxi-carbonilpropil)-ciclopentanocarboxil)-O-benzil-(S)-serina; os compostos descritos na EP 00343911; os compostos descritos na JP 06234754; os compostos descritos na EP 00361365, particularmente ácido 4-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzóico; os compostos descritos na WO 90/09374, particularmente ácido 3-[1-(cis-4-carboxycarbonil-cis-3-butilcicloexil-r-1-carboamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietoximetil)propanóico; os compostos descritos na JP 07157459, particularmente N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carbóxi-5-fenoxivaleril)glicina; os compostos descritos na WO 94/15908 particularmente N-(1-(N-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentanocarboxil)-L-fenilalanina; os compostos descritos na patente U.S. no. 5.273.990 particularmente ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino) metilfosfônico; os compostos descritos na patente U.S. no. 5.294.632 particularmente (S)-5-(N-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)propionil)-2-aminoetil)tetrazol; os compostos descritos na patente U.S. no. 5.250.522, particularmente beta-alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxifosfinil]metil]-L-alanila; os compostos descritos na EP 00636621, particularmente N-(2-carbóxi-4-tienil)-3-mercaptopropanamida; os compostos descritos na WO 93/09101, particularmente ácido 2-(2-mercaptometil-3-fenilpropionamido)tiazol-4-ilcarboxílico; os compostos des-

critos na EP 00590442 particularmente ((L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metóxi)carbonil)-2-feniletil)-L-fenilalanil)-beta-alanina,
 N-[N-((L)-[1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metóxi)carbonil]-2-feniletil)-L-fenilalanil)-(R)-alanina, N-[N-((L)-1-carbóxi-2-feniletil)-L-fenilalanil)-(R)-alanina, éster de etila de N-[2-acetiltiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propionil]-metionina, N-[2(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoil)-(S)-isosserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metilfenil)propionil)-(S)-2-metóxi-(R)-alanina, N-[1-[[1(S)-benziloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]ciclopentilcarbonil)-(S)-isosserina, N-[1-[[1(S)-carbonil-3-fenilpropi]amino]-ciclopentilcarbonil)-(S)-isosserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-isosserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercaptometil)-propionil)-(S)-4-(metilmercapto)metionina, ácido N-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico, ácido N-[2-mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico, N-[1-(2-carbóxi-4-fenilbutil)-ciclopentanocarbonil)-(S)-isosserina, éster de etila de N-[1-(acetiltiometil)-ciclopentano-carbonil)-(S)-metionina, 3(S)-[2-(acetiltiometil)-3-fenil-propionil]amino-ε-caprolactama; e os compostos descritos na WO 93/10773, particularmente, éster de etila de N-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina.

Inibidores de NEP especialmente adequados incluem éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico e ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico das fórmulas



25

respectivamente, ou em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Sais preferidos do composto da fórmula (VI) incluem, mas não são limitados a, um sal de sódio descrito na patente U.S. no. 5.217.996; e uma trietanolamina ou um sal de tris(hidroximetil)aminometano

descrito na WO 03/059345.

A matéria objeto referindo-se a inibidores de NEP preferidos aqui mais acima, por exemplo, nas patentes U.S. e pedidos de patente EP, GB, JP ou WO, é aqui incorporada por referência, especialmente a matéria
5 objeto que corresponde a inibidores de NEP, e sais farmacologicamente aceitáveis e suas composições farmacologicamente aceitáveis, que são descritos aqui.

A combinação da presente invenção pode compreender em adição um diurético. Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo que consiste em clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, e clorotalidon. O diurético mais preferido é hidroclorotiazida. Um diurético, além disso, é um diurético que poupa potássio tal como amilorida ou triameterina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.
10

Preferida é uma combinação de acordo com a presente invenção compreendendo um bloqueador de angiotensina II, por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, especialmente na forma do seu sal de besilato; e um inibidor de renina, por exemplo, aliskiren, especialmente na forma do sal de hemifumarato do mesmo.
15

Preferido é também uma combinação de acordo com a presente invenção compreendendo um bloqueador de angiotensina II, por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, especialmente na forma do sal de besilato do mesmo; e um inibidor de NEP, por exemplo, éster de etila de
20 ácido N -(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)- p -fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou ácido N -(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)- p -fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.
25

Preferido é também uma combinação de acordo com a presente invenção compreendendo um bloqueador de angiotensina II, por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, especialmente na forma do sal
30

de besilato do mesmo; um inibidor de renina, por exemplo, aliskiren, especialmente na forma do sal de hemifumarato do mesmo; e um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida.

5 Preferido é também uma combinação de acordo com a presente invenção compreendendo um bloqueador de angiotensina II, por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, especialmente na forma do sal de besilato do mesmo; um inibidor de NEP, por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-
10 metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida.

15 Como indicado aqui mais acima, os compostos a serem combinados podem estar presentes como seus sais farmacologicamente aceitáveis. Se esses compostos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico tal como um grupo amino, eles podem formar seus sais de adição de ácido. Similarmente, os compostos tendo pelo menos um grupo ácido (por exemplo COOH) podem formar sais com bases. Sais internos correspondentes po-
20 dem além do mais ser formados, se um composto compreender, por exemplo, tanto um grupo carbóxi e quanto grupo amino.

Os ingredientes ativos correspondentes ou sais farmacologicamente aceitáveis podem também ser usados na forma de um solvato, tal como um hidrato ou incluindo outros solventes usados, por exemplo, em sua
25 cristalização.

Além do mais, a presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo:

- (a) um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;
- 30 (b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e
- (c) um dos dois agentes ativos selecionados de

(i) um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(ii) um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo

5 e um veículo farmacologicamente aceitável.

Como descrito aqui mais acima, um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do seu sal de besilato; e um dos dois
10 agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do seu sal de hemifumarato; e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-
15 (4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, pode ser co-administrada como uma composição farmacêutica. Os componentes podem ser administrados juntos em qualquer forma de dosagem convencional, usualmente também juntamente com um veículo ou
20 diluente farmacologicamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração enteral, tais como oral ou retal, transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo homem. Para a administração oral a composição farmacêutica compreendendo um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do seu sal de hemifumarato; e
25 um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido
30 N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou ácido

N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, pode tomar a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, microemulsões, embalagens de dose unitária e similares. Preferidos são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com: a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, sabores e adoçantes. Composições injetáveis são de preferência soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas.

As ditas composições podem ser esterilizadas e/ou contêm auxiliares, tais como agentes de preservação, estabilização, umectação ou emulsificação, promotores de solução, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As ditas composições são preferidas de acordo com os métodos de misturação, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm cerca de 0,1-90%, de preferência cerca de 1-80% do ingrediente ativo.

A dosagem dos ingredientes ativos pode depender de uma variedade de fatores, tais como do modo de administração, da espécie homeotérmica, da idade e/ou da condição individual.

Dosagens preferidas para os ingredientes ativos das combinações farmacêuticas de acordo com a presente invenção são dosagens terapêuticamente eficaz, especialmente aquelas que estão comercialmente disponíveis.

Normalmente, no caso de administração oral, uma dose diária

aproximada de desde cerca de 1 mg a cerca de 360 mg deve ser estimada, por exemplo, para um paciente de aproximadamente 75 kg de peso.

Por exemplo, bloqueadores de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan, são fornecidos na forma de uma forma unitária de dosagem adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 320 mg de valsartan, que pode ser aplicada a pacientes. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes ao dia, partindo, por exemplo, com uma dose diária de 20 mg ou 40 mg de um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan, aumentando via 80 mg diariamente e ulteriormente para 160 mg diariamente, e finalmente até 320 mg diariamente. De preferência, um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan é aplicado uma vez por dia ou duas vezes por dia com uma dose de preferência 80 mg ou 160 mg, respectivamente, cada. Doses correspondentes podem ser tomadas, por exemplo, pela manhã, ao meio dia ou à noite.

No caso de bloqueadores de canal de cálcio, formas unitárias de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, compreendendo cerca de 1,0 mg a cerca de 180 mg, de preferência cerca de 2,5 mg a cerca de 50 mg, mais de preferência 2,5 a 10 mg do CCB, por exemplo, anlodipina, dependendo do CCB específico. Formas unitárias de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas compreendendo por exemplo, de cerca de 1 mg a cerca de 40 mg, de preferência 2,5 a 20 mg, mais de preferência 2,5 a 10 mg, diariamente especialmente quando o CCB, em particular anlodipina, é administrado oralmente.

As doses de inibidores de renina, por exemplo, aliskiren, a serem administradas a animais de sangue quente, incluindo homem, de cerca de 75 kg de peso de corpo, especialmente as doses eficazes para inibição de atividade de renina, por exemplo, na diminuição da pressão sanguínea, são de preferência cerca de 3 mg a cerca de 3 g, mais de preferência de cerca de 10 mg a cerca de 1 g, por exemplo, de 20 a 200 mg/pessoa/dia, divididas de preferência em 1 a 4 doses únicas que podem, por exemplo, ser

do mesmo tamanho. Usualmente, crianças recebem cerca de metade da dose de adulto. A dose necessária para cada indivíduo pode ser monitorada, por exemplo, por medição da concentração de soro do ingrediente ativo, e ajustada para um nível ótimo. Doses únicas compreendem, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg por paciente adulto.

No caso de inibidores de NEP, formas unitárias de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas compreendendo, por exemplo, de cerca de 20 mg a cerca de 800 mg, de preferência de cerca de 50 mg a cerca de 700 mg, ainda mais de preferência de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg, e com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg, do inibidor de NEP administrado de preferência uma vez por dia.

No caso de diuréticos, formas unitárias de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas compreendendo, por exemplo, de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg, de preferência de cerca de 6,25 mg a cerca de 25 mg. Uma dose diária de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg de, por exemplo, hidroclorotiazida é de preferência administrada uma vez por dia.

As doses acima incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes ativos da presente invenção

Um exemplo de uma composição preferida, compreende uma quantidade de Valsartan entre 60 e 100 mg, por exemplo, 80 mg, uma quantidade de anlodipina entre 2 e 12 mg, por exemplo, 2,5 ou 5 mg, uma quantidade de aliskiskiren de 20 a 200 mg, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg, e uma quantidade de HCTZ entre 8 e 16 mg, por exemplo, 12,5 mg.

Um outro exemplo da composição preferida, compreende uma quantidade de Valsartan entre 140 e 180 mg, por exemplo, 160 mg, uma quantidade de anlodipina entre 2 e 12 mg, por exemplo, 2,5 ou 5 ou 10 mg, quantidade de aliskiskiren de 20 a 200 mg, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg, e uma quantidade de HCTZ entre 8 e 16 mg, por exemplo, 12,5 mg.

Um outro exemplo de uma composição preferida compreende uma quantidade de Valsartan entre 140 e 180 mg, por exemplo, 160 mg, uma quantidade de anlodipina entre 4 e 12 mg, por exemplo, 5 mg ou 10 mg, quantidade de aliskiskiren de 20 a 200 mg, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou

300 mg, e uma quantidade de HCTZ entre 20 e 30 mg, por exemplo, 25 mg.

Uma vez que a presente invenção tem um aspecto que refere-se a métodos para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento com uma combinação de compostos que podem ser administrados separada-

5 mente, a invenção também refere-se a combinação de composições farmacêuticas separadas em uma forma de kit. O kit pode compreender, por exemplo, de três a quatro composições farmacêuticas separadas: (1) uma composição compreendendo um bloqueador de angiotensina II, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável;

10 (2) uma composição compreendendo a CCB, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável; (3) uma composição compreendendo um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um inibidor de NEP, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

15 e (4) opcionalmente um diurético, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. As quantidades de (1), (2), (3) e (4) são tais que, quando co-administradas separadamente um efeito(s) terapêutico(s) benéfico é(são) alcançado(s). O

20 kit compreende um recipiente para conter as composições separadas tal como uma garrafa dividida ou uma embalagem de chapa dividida, em que cada compartimento contém uma pluralidade de formas de dosagem (por exemplo, comprimidos) compreendendo, por exemplo, (1), (2) ou (3). Alternativamente, ao invés da separação das formas de dosagem contendo ingrediente ativo, o kit pode conter compartimentos separados cada um dos

25 quais contém dosagens inteiras que por sua vez compreende formas de dosagem separadas. Um exemplo desse tipo do kit é uma embalagem de blister em que cada blister individual contém de três ou quatro (ou mais) comprimidos, um (ou mais) comprimido(s) compreendendo a composição farmacêutica (1), o segundo (ou mais) comprimido(s) compreendendo a composição farmacêutica (2), o terceiro (ou mais) comprimido(s) compreendendo a

30 composição farmacêutica (3) e opcionalmente o quarto (ou mais) comprimi-

do(s) compreendendo a composição farmacêutica (4). Tipicamente o kit compreende direções para a administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são de preferência administrados em formas de dosagem diferentes (por exemplo, oral e parenteral), são administradas em intervalos de dosagem diferentes, ou quando titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pela prescrição do médico. No caso da presente invenção um kit pode, por exemplo, compreender:

(1) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um bloqueador de angiotensina II, por exemplo, valsartan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem;

(2) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um CCB, em particular, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, em uma segunda forma de dosagem;

(3) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemifumarato do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; em uma quantidade tal que, após a administração, um efeito(s) terapêutico(s) benéfico(s) é(são) alcançado(s), e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, em uma terceira forma de dosagem;

(4) opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em uma quarta forma de dosagem; e

(5) um recipiente para conter a dita primeira, segunda, terceira e

opcionalmente quarta formas de dosagem.

A presente invenção ulteriormente refere-se a um método para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de uma doença ou uma condição mediada por angiotensina II e/ou por atividade de NEP, método esse que compreende administração a um animal de sangue quente, incluindo homem, que necessita de, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo:

(a) um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(c) um dos dois agentes ativos selecionados de

(i) um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(ii) um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Supreendentemente verificou-se que, uma combinação de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemifumarato do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, alcança maior efeito terapêutico do que a administração de um bloqueador de angiotensina II, um CCB, um inibidor de renina, um inibidor de NEP ou um diurético sozinho. Eficácia maior pode também ser documentada como uma duração de ação

prolongada. A duração de ação pode ser monitorada ou como o tempo para retornar a linha de base antes da próxima dose ou como a área sob a curva (AUC) e é expressa como o produto da mudança da pressão sanguínea em milímetros de mercúrio (mudança em mmHg) e a duração do efeito (min, 5 horas ou dias).

Outros benefícios são que doses menores dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com a presente invenção podem ser usados para reduzir a dosagem, por exemplo, que as dosagens não necessitam apenas freqüentemente ser menores mas são também aplicados menos 10 freqüentemente, ou podem ser usados para diminuir a incidência dos efeitos colaterais. A administração combinada de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato do mesmo; e um dos 15 dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemifumarato do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, resulta em uma resposta significativa em uma percentagem maior de pacientes tratados, isto é, a resultados de taxa respondentes maior, independente da etiologia subjacente da condição. Isso é de 20 acordo com os desejos e exigências dos pacientes a serem tratados.

Pode ser mostrado que a terapia de combinação com um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do seu sal de besilato; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do seu sal de hemifumarato; e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de 30

etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, resulta em uma terapia antihipertensiva mais eficaz (se para maligna, essencial, renovascular, diabética, sistólica isolada, ou outro tipo de hipertensão secundária) através da eficácia aperfeiçoada bem como uma taxa respondente maior. A combinação é também útil na prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de falha cardíaca tais como falha de coração congestiva (aguda e crônica), disfunção ventricular esquerda, disfunção diastólica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial (AF), palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial ou estabilização de placa. Pode ulteriormente ser mostrada que uma terapia com um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB) e um bloqueador de canal de cálcio (CCB), e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP) e opcionalmente um diurético prova ser benéfico no tratamento e prevenção de infarto do miocárdio e suas seqüelas. Uma combinação da presente invenção é também útil no tratamento de aterosclerose incluindo doença arterial coronária (CAD), angina pectoris (se instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), fibrose renal, doença de rim policístico (PKD) e síndrome metabólica. Além disso, terapia de combinação usando-se uma combinação da presente invenção pode aperfeiçoar disfunção endotelial, desse modo provendo benefício em doenças em que função endotelial normal é rompida tais como falha cardíaca, angina pectoris e diabetes de tipo 2. Além do mais, uma combinação da presente invenção pode ser usada para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de falha renal tais como síndrome nefrótica, neuropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética e doença renal de estágio final (ESRD), o controle das outras distúrbios vascu-

lares tais como enxaqueca, doença vascular periférica (PVD), doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer's), glaucoma e doença cerebrovascular tal como acidente vascular cerebral embólico ou trombótico.

5 A estrutura dos agentes ativos identificada por nomes genéricos ou de marcas registradas ou números de código pode ser tomada da edição real do compêndio padrão "The Merck Index" ou a partir das bases de dados, por exemplo, Life Cycle Patents International (por exemplo, IMS World Publications). O seu conteúdo correspondente é aqui incorporado por referênci
10 a. Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente permitida que se identifique os agentes ativos e, com bases nessas referências, do mesmo modo permitiu que se fabrique e teste as propriedades e indicações farmacêuticas nos modelos de teste padrão, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

 A invenção além do mais refere-se ao uso de uma combinação
15 de acordo com a presente invenção para a fabricação de um medicamento para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares.

 Correspondentemente, uma outra concretização da presente invenção refere-se ao uso de uma combinação de acordo com a invenção
20 para a fabricação de um medicamento para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares, especialmente uma doença ou uma condição selecionada do grupo que consiste em hipertensão (se para maligna, essencial, renovascular, diabética, sistólica isolada, ou outro tipo de hipertensão secundária), falha cardíaca tais como falha cardíaca diastólica e congestiva (aguda e crônica), disfunção ventricular esquerda
25 ou endotelial, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial (AF), fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de placa, infarto de miocárdio (MI) e suas seqüelas, aterosclerose incluindo doença
30 arterial coronária (CAD), angina pectoris (se instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), fibrose renal, doença de rim policístico (PKD), diabetes de tipo 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário,

hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de falha renal tais como síndrome nefrótica, neuropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética e doença renal de estágio final (ESRD),
5 o controle dos outros distúrbios vasculares tais como enxaqueca, doença vascular periférica (PVD), doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer), glaucoma e doença cerebrovascular tal como acidente vascular cerebral embólico ou trombótico.

Especialmente, uma combinação de acordo com a presente invenção pode ser empregada, por exemplo, para a prevenção de, atraso do
10 início de e/ou tratamento de doenças e condições selecionados do grupo como especificado acima, e também doenças, enfermidades e condições ou sintomas relacionados com, ou encontradas ou associadas com a mesma.

De preferência, uma combinação de acordo com a presente invenção pode ser empregada para o tratamento de hipertensão, falha cardíaca congestiva, aterosclerose, disfunção endotelial, e insuficiência renal.
15

Em particular, de tudo o mais surpreendente é a constatação experimental que uma combinação da presente invenção resulta em um efeito benéfico, especialmente um efeito sinérgico, efeito terapêutico mas também em benefícios que resultam do tratamento combinado tal como uma
20 prolongação de eficácia surpreendente de eficácia, uma variedade mais ampla de tratamento terapêutico e efeitos benéficos surpreendentes nas doenças e condições como especificados aqui mais acima ou aqui em seguida.

As atividades farmacêuticas como efetuadas por administração de um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um
25 inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemifumarato do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutro (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacêuticamente
30

aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, respectivamente, ou por administração de uma combinação de agentes terapêuticos usados de acordo com a presente invenção podem ser demonstrados, por exemplo, por uso de modelos farmacológicos correspondentes bem-conhecidos na técnica pertinente. A pessoa versada na técnica é totalmente permitida que selecione um modelo de teste relevante para provar os efeitos benéficos e indicações terapêuticas indicadas aqui mais acima.

Uma combinação de acordo com a presente invenção pode ser administrada por várias rotas de administração. Cada agente pode ser testado sobre uma ampla faixa de dosagens para determinar o nível ótimo de fármaco para cada agente terapêutico na combinação específica para eliciar a resposta máxima. Para esses estudos, é preferido usar grupos de tratamento que consistem em pelo menos 6 animais por grupo. Cada estudo é melhor realizado de longe em que os efeitos do grupo de tratamento de combinação são determinados na mesma hora uma vez que os componentes individuais são avaliados. Embora efeitos de fármaco possam ser observados com administração aguda, é preferível observar respostas em um conjunto crônico. O estudo de longo prazo é de duração suficiente para permitir que o desenvolvimento total de respostas compensatórias ocorra e, portanto, o efeito observado mais provável mostrará respostas reais do sistema de teste que representa os efeitos sustentados ou persistentes.

Estudos representativos podem ser realizados com uma combinação de bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), por exemplo, valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; um bloqueador de canal de cálcio (CCB), por exemplo, anlodipina, de preferência na forma do sal de besilato do mesmo; e um dos dois agentes ativos selecionados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma de sal de hemifumarato do mesmo; e um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), por exemplo, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-

fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e opcionalmente um diurético, por exemplo, hidroclorotiazida, por exemplo, aplicação da seguinte metodologia:

Eficácia de fármaco é avaliada em vários modelos de animais incluindo rato com sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA-sal) o rato sensível a sal de Dahl (DS) e rato resistente a sal (DR) e o rato espontaneamente hipertensivo (SHR), ou mantidos em uma dieta de sal normal ou com carga de sal (de 4-8% de sal em comida de rato ou 1% de NaCl como água de beber).

O modelo de teste de sal de DOCA utiliza ou um protocolo de estudo agudo ou crônico. Um procedimento de estudo agudo envolve a avaliação dos efeitos de várias substâncias de teste durante um período experimental de seis horas usando-se ratos que possuem cateteres venoso e arterial femoral. O procedimento de estudo agudo avalia substâncias de teste quanto a sua capacidade de reduzir a pressão sanguínea durante a fase estabelecida de hipertensão de sal de DOCA. Em contraste com isso, o procedimento de estudo crônico avalia a capacidade de substâncias de teste de prevenir ou retardar a elevação da pressão sanguínea durante a fase de desenvolvimento de hipertensão de sal de DOCA. Portanto, a pressão sanguínea será monitorada no procedimento de estudo por meio de um radiotransmissor. O radiotransmissor é cirurgicamente implantado para dentro da aorta abdominal de ratos, antes do início do tratamento com sal de DOCA e assim, antes da indução da hipertensão. A pressão sanguínea é cronicamente monitorada por períodos de até 6 semanas (cerca de uma semana antes da administração de sal de DOCA e por 5 semanas depois disso).

Ratos são anestesiados com 2-3% de isoflurano em inalante de oxigênio seguido por Amytal sódico (amobarbital) 100 mg/kg, i.p. O nível de anestesia é avaliado por um padrão de respiração rítmico regular.

PROCEDIMENTO DE ESTUDO AGUDO

Ratos sofrem uma nefrectomia unilateral na hora do implante de

DOCA. Pêlo é cortado no flanco esquerdo e na parte posterior do pescoço e é esfregado com chumaços de algodão com álcool estéril e providona/iodo. Durante a cirurgia ratos são colocados sobre uma almofada de aquecimento para manter a temperatura do corpo a 37°C.

5 Uma incisão de 20 mm é feita através da pele e do músculo subjacente para expor o rim esquerdo. O rim é liberado de tecido envolvente, é exteriorizado e duas ligaduras (seda 3-0) são amarradas seguradamente em volta da artéria renal e veia proximal a sua junção com a aorta. A veia e artéria renal são então separadas e o rim é removido. As feridas no músculo e
10 pele são fechadas com sutura de seda 4-0 e grampos de ferida de aço inoxidável, respectivamente. Ao mesmo tempo, uma incisão de 15 mm é feita na parte posterior do pescoço e um pélete de liberação de 3 semanas (Innovative Research of America, Sarasota, Flórida) contendo acetato de desoxicorticosterona (100 mg/kg) é implantada subcutaneamente. A ferida é então fechada com grampos de aço inoxidável e as feridas são tratadas com povidona/iodo; aos ratos são dados uma injeção intramuscular pós-cirúrgica de penicilina G procaína (100.000 U) e buprenorfina (0,05-0,1 mg/kg) s.c. Na água de beber dos ratos é imediatamente colocado 1% de NaCl + 0,2% de KCl;
15 esse tratamento continua por pelo menos 3 semanas tempo esse em que os animais se tornam hipertensivos e disponíveis para a experimentação.

Quarenta e oito horas após a experimentação, animais são anestesiados com isoflurano e cateteres são implantados na artéria e veia femoral para medição de pressão sanguínea, coleta de sangue, e administração dos compostos de teste. Ratos são deixados se recuperarem por 48
25 horas enquanto amarrados em uma gaiola doméstica de Plexiglas, que também serve como a câmara experimental.

PROCEDIMENTO DE ESTUDO CRÔNICO

Este procedimento é o mesmo que acima exceto que ratos são implantados com um radiotransmissor, 7-10 dias antes da nefrectomia unilateral e início de DOCA e sal. Além disso, ratos que não sofrem cirurgia para a colocação de cateteres venoso e arterial femoral. Radiotransmissores são
30 implantados como descritos por M.K. Bazil, C. Krulan and R.L. Webb. in

J. Cardiovasc. Pharmacol. 22: 897-905, 1993.

5 Protocolos são então estabelecidos no computador para medição da pressão sanguínea, taxa cardíaca, etc, nos pontos de tempo predefinidos. Dados de linha de base são coletados a vários pontos de tempo e durante vários intervalos de tempo. Por exemplo, valores de linha de base e pré-dose usualmente consistem em coleta de dados e produzindo em média durante 3 períodos de tempo de 24 horas, consecutivos antes da administração de fármaco.

10 Pressão sanguínea, taxa e atividade cardíaca são determinadas em vários pontos de tempo pré-selecionados antes, durante e depois da administração de fármaco. Toda as medições foram realizadas em animais prendidos e não prendidos. O tempo máximo do estudo, determinado pela vida da bateria, poderia ser tão longo quanto nove meses. Para estudos dessa duração, a ratos são administrados dosadamente oralmente (1-3
15 ml/kg de veículo), não mais do que duas vezes diariamente ou fármaco é administrado por meio de a água de beber ou misturado com o alimento. Para estudos de uma duração mais curta, isto é, até 8 semanas, fármacos são dados via minibombas osmóticas subcutaneamente implantadas. Minibombas osmóticas são selecionadas com base no tempo e taxa de fornecimento de fármaco.
20

O rato sensível a sal de Dahl (DSS) e resistente a sal (DSR) pode também ser utilizado para o estudo das combinações de acordo com a presente invenção. O rato de DSR é comumente usado como um controle normotensivo para esses estudos. Para o estudo de várias combinações,
25 um protocolo típico é definido como se segue:

Ratos sensíveis a Dahl (DSS) têm seis semanas de idade na chegada a nossas instalações de animais. Radiotransmissores são implantados em ratos sensíveis a sal de Dahl a 7 semanas de idade. Todos os animais são colocados em uma dieta de alto teor de sal (8%) entre 7 e 8
30 semanas de idade. Tratamento com fármaco é iniciado a 9 semanas de idade e é continuado por 3 semanas. Fármacos são administrados uma vez diariamente por gavagem oral mas pode também ser dado por outras rotas (por

exemplo, intraperitoneal, intra-venosa, ou subcutânea). Ratos sensíveis a sal de Dahl são escolhidos aleatoriamente para receber um dos vários tratamentos especificados acima. Fármacos são administrados por gavagem oral, uma vez diariamente na parte da manhã por 3 semanas. Pressão sanguínea (média, sistólica e diastólica) e taxa cardíaca são continuamente monitoradas, 24 hs por dia pela duração total do estudo usando-se procedimento radiotelemétricos. Todos os valores mostram respostas médias por 24 hs para cada animal mas sumarização de dados pode também ser realizada usando-se outros intervalos de tempo, por exemplo, produzindo em média horária. Pesos de corpo são registrados a intervalos semanais. Na conclusão do estudo, todos os ratos são sacrificados e corações são removidos, são seccionados e são pesados. A massa cardíaca é determinada como a razão de peso ventricular esquerdo para peso do corpo para cada animal dentro de um grupo de tratamento. Outros tecidos, incluindo mas não restritos ao rim, podem ser removidos no sacrifício para a determinação de marcadores bioquímicos, para avaliar a extensão de dano de tecido (histologia, imunohistoquímica, etc), e para o perfil de expressão de gene.

Adicionalmente, SHR são utilizados para estudar os efeitos na combinação reivindicada. A experiência hipertensiva do SHR é modificada ou por carga de sal crônico em um esforço para suprimir o sistema de angiotensina de renina (RAS) ou depleção de sal crônica para ativar o RAS no SHR. Essas manipulações serão realizadas mais extensivamente para avaliar a eficácia das várias substâncias de teste. Experiências realizadas em ratos espontaneamente hipertensivos (SHR) são fornecidos por Taconic Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)fBR). Um dispositivo radiotelemétrico (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) é implantado na aorta abdominal inferior de todos os animais de teste entre as idades de 14 a 16 semanas de idade. A totalidade de SHR são deixados se recuperar a partir do procedimento de implante cirúrgico por pelo menos 2 semanas antes do início das experiências. Parâmetros cardiovasculares são continuamente monitorados por meio do radiotransmissor e são transmitidos para um receptor onde o sinal digitalizado é então coletado e é armazenado u-

sando-se um sistema de aquisição de dados computadorizados. Pressão sanguínea (média de pressão arterial, sistólica e diastólica) e taxa cardíaca são monitoradas em SHR não perturbado e livremente se movendo, consciente em suas gaiolas domésticas. A pressão sanguínea arterial e taxa cardíaca são medidas a cada 10 mins por 10 segundos e são registradas. Dados relatados para cada rato representam os valores médios produzidos em média durante um período de 24 horas e são preparados das amostras de 144-10 minutos coletadas a cada dia. Os valores de linha de base para pressão sanguínea e a taxa cardíaca consistem na média dessas leituras de 24 hs consecutivas tomadas antes do início dos tratamentos com fármaco. Todos os ratos são individualmente acolhidos em uma temperatura ambiente e um ambiente de umidade controlada e são mantidos em um ciclo de claro e escuro de 12 hs.

Além disso os parâmetros cardiovasculares, semanalmente determinações de peso de corpo são também registradas em todos os ratos. Tratamentos são administrados na água de beber, via gavagem oral diária ou em minibombas osmóticas como afirmado acima. Se dado em água de beber, consumo de água for medido cinco tempos por semana. Doses dos agentes ativos para ratos individuais são ainda calculados com base no consumo de água para cada rato, a concentração da substância de fármaco na água de beber, e pesos de corpo individuais. Todas as soluções de fármaco na água de beber são preparados a cada três a quatro dias.

Na conclusão dos estudos crônicos, ratos de sal de SHR ou DOCA são anestesiados e o coração é rapidamente removido. Depois da separação e remoção dos apêndices atrial, ventrículo esquerdo e ventrículo esquerdo mais ventrículo direito (total) são pesados e são registrados. Massa ventricular total e ventricular esquerda são então normalizadas por peso de corpo e são relatadas. Todos os valores relatados para pressão sanguínea e massa cardíaca representam o grupo médio \pm sem.

Estrutura e função vascular são avaliadas depois do tratamento para avaliar os efeitos benéficos da combinação. SHR são estudos de acordo com os métodos descritos por Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin

EL, Circulation 100 (22): 2267-2275, 1999. Similarmente, a metodologia para a avaliação de função vascular em ratos de DOCA-salt é descrita em HD, Park JB, Schiffrin, EL, Hypertension 34 (4 Parte 2): 907-913, 1999.

A descrição acima totalmente descreve a invenção incluindo suas concretizações preferidas. Modificações e aperfeiçoamentos das concretizações especificamente descritos aqui estão dentro do escopo das seguintes reivindicações. Sem outras elaborações, acredita-se que aquele versado na técnica possa, usando-se a descrição precedente, utilizam a presente invenção, utilizar a presente invenção em sua extensão mais longa. Portanto, os exemplos aqui devem ser interpretados como meramente ilustrativos de certos aspectos da presente invenção e não são uma limitação do escopo da presente invenção de maneira alguma.

EXEMPLOS

Os produtos ou as combinações descritos nos exemplos abaixo provêm medicamentos com benefícios terapêuticos inesperados, ou propriedades superiores ou mais eficientes àqueles de monoterapias individuais.

EXEMPLO 1:

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

Componente	Comprimido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Aliskiren hemifumarato	165.750	165.750	165.750	165.750
Celulose microcristalina	220.650	84.750	72.250	107.250
Polivinilpirrolidona K30	-	-	12.000	12.000
Crospovidona	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800

	Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Estearato de magnésio	4.800	3.000	4.500	5.000
Peso total	480.000	300.000	300.000	340.000

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

	Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Aliskiren hemifumarato	34.53	55.25	55.25	48.75
Celulose microcristalina	45.97	28.25	24.08	31.545
Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.53
Crospovidona	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Estearato de magnésio	1	1	1.5	1.47
% De total	100.00	100.00	100.00	100.00

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

	Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				

		Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente					
Fase interna	Aliskiren hemifumarato	165.75	165.75	165.75	165.75
	Celulose microcristalina	220.65	84.75	72.25	90.25
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidona	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	2.40	-	-	-
Fase externa	Crospovidona	48.00	45.00	44.00	34.00
	Celulose microcristalina	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	Estearato de magnésio	2.40	3.00	4.50	5.00
	Peso total	480.00	300.00	300.00	340.00

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

		Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente					
Fase interna	Aliskiren hemifumarato	34.53	55.25	55.25	48.75
	Celulose microcristalina	45.97	28.25	24.08	26.545
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.530
	Crospovidona	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-

		Com-primido compacto por rolos	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Fase externa	Componente				
	Estearato de magnésio	0.5	-	-	-
	Crospovidona	10	15	14.67	10
	Celulose microcristalina	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Estearato de magnésio	0.5	1	1.5	1.47
	Peso total	100.00	100.00	100.00	100.00

EXEMPLO 2:

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

Forma de dosagem 3/concentração	75 mg (base livre)	150 mg (base livre)	300 mg (base livre)
Componente			
Aliskiren hemifumarato	82.875	165.750	331.500
Celulose microcristalina	53.625	107.250	214.500
Polivinilpirrolidona K30	6.000	12.000	24.000
Crospovidona	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
Estearato de magnésio	2.500	5.000	10.000
Peso de comprimido total	170.000	340.000	680.000
Pré-mistura opadry branca	9.946	16.711	23.9616
Pré-mistura opadry vermelho	0.024	0.238	1.8382
Pré-mistura opadry preta	0.030	0.051	0.2002
Peso de comprimido revestido com película total	180.000	357.000	706.000

As formas de dosagem 1, 2 e 3 podem ser preparadas, por e-

xemplo, como se segue:

1) misturação do ingrediente ativo e aditivos e granulação dos ditos componentes com um líquido de granulação;

2) secagem de um granulado resultante;

5 3) misturação do granulado seco com excipientes de fase externa;

4) compressão de uma mistura resultante para formar uma dosagem oral sólida como um comprimido com núcleo; e

10 5) revestimento opcional de um comprimido com núcleo resultante para dar um comprimido revestido com película.

O líquido de granulação pode ser etanol, uma mistura de etanol e água, uma mistura de etanol, água e isopropanol, ou uma solução de polivinilpirrolidonas (PVP) nas misturas acima mencionadas. Uma mistura preferida de etanol e água varia de cerca de 50/50 a cerca de 99/1 (% p/p), mais de preferência é cerca de 94/6 (% p/p). Uma mistura preferida de etanol, água e isopropanol varia de cerca de 45/45/5 a cerca de 98/1/1 (% p/p/p), mais de preferência de cerca de 88,5/5,5/6,0 a cerca de 91,5/4,5/4,0 (% p/p/p). Uma concentração preferida de PVP nas misturas chamadas acima varia de cerca de 5 a cerca de 30% em peso, de preferência de cerca de 15
20 a cerca de 25%, mais de preferência de cerca de 16 a cerca de 22%.

Atenção refere-se aos numerosos métodos da granulação, secagem e misturação empregados na técnica, por exemplo, granulação por spray em um leito fluidizado, granulação por via úmida em um misturador de alto cisalhamento, granulação por fusão, secagem em uma secadora de leito
25 fluidizado, misturação em um misturador de tombo ou de queda livre, compressão para formar comprimidos em uma prensa de comprimido rotativa ou prensa de punção simples.

A fabricação do granulado pode ser realizada no equipamento padrão adequado para processos de granulação orgânicos. A fabricação da
30 combinação final e da compressão de comprimidos pode também ser realizada no equipamento padrão.

Por exemplo, a etapa (1) pode ser realizada por um granulador

- de alto desempenho, por exemplo, Collette Gral: etapa (2) pode ser conduzida em uma secadora de leito de fluido; etapa (3) pode ser realizada por um misturador de queda livre (por exemplo, misturador de recipiente, misturador de tombo); e etapa (4) pode ser realizada usando-se um método de compressão por via seca, por exemplo, uma prensa de comprimido rotativa.

EXEMPLO 3 (COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM PELÍCULA)

Componentes	Composto por unidade (mg)	Padrões
Granulação		
Valsartan [= ingrediente ativo]	80.00	
Celulose microcristalina/Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	20.00	Nf, ph. Eur
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	2.5	Nf, ph. Eur
Combinação		
Sílica anidra coloidal/ dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	2.00	Nf, ph. Eur
Revestimento		
Água purificada *)	-	
Placa vermelha DIOLACK 00F34899	7.00	
Massa de comprimido total	167.00	

*) removido durante o processamento.

Os comprimidos revestidos com película podem ser fabricados, por exemplo, como se segue:

- 10 Uma mistura de valsartan, celulose microcristalina, crospovidona, parte da sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosile 200, dióxido de silício e estearato de magnésio é pré-misturada em um misturador de difusão e então é peneirada através de um moinho de peneiramento. A mistura resultante é novamente pré-misturada em um misturador de difusão,
- 15 é compactada em um compactador de rolos e então é peneirada através de um moinho de peneiramento. À mistura resultante, o resto da sílica anidra

- coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosile 200 são adicionados e a combinação final é produzida em um misturador por difusão. A mistura inteira é comprimida em uma máquina formadora de comprimido rotativa e os comprimidos são revestidos com uma película por uso de placa vermelha Diolack em uma bateia perfurada.

EXEMPLO 4 (COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM PELÍCULA):

Componentes	Composição por unidade (mg)	Padrões
Granulação		
Valsartan [= ingrediente ativo]	160.00	
Celulose microcristalina/Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	40.00	Nf, ph. Eur
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	5.00	Nf, ph. Eur
Misturação		
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	4.00	Nf, ph. Eur
Revestimento		
Marrom claro opadry 00F33172	10.00	
Massa de comprimido total	330.00	

Os comprimidos revestidos com película são fabricados, por exemplo, como descritos no exemplo 3.

EXEMPLO 5 (COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM PELÍCULA):

Componentes	Composição por unidade (mg)	Padrões
Fase interna de núcleo		
Valsartan [= ingrediente ativo]	40.00	
Sílica, anidro coloidal (dióxido de silício coloidal) (= agente de deslizamento)	1.00	Ph. Eur, usp/nf

Componentes	Composição por unidade (mg)	Padrões
Estearato de magnésio (= lubrificante)	2.00	Usp/nf
Crospovidona (desintegrante)	20.00	Ph. Eur
Celulose microcristalina (= agente de ligação)	124.00	Usp/nf
Fase externa		
Sílica, anidro coloidal (dióxido de silício coloidal) (= agente de deslizamento)	1.00	Ph. Eur, usp/nf
Estearato de magnésio (= lubrificante)	2.00	Usp/nf
Revestimento de película		
Marrom opadry® OOF 16711 ^{*)}	9.40	
Água purificada ^{**)}	-	
Massa de comprimido total	199.44	

^{*)} A composição do agente de coloração marrom opadry® OOF 16711 é tabulada abaixo.

^{**)} remoção durante o processamento.

Composição de Opadry®

Ingrediente	% de composição aproximada
Óxido de ferro, preto (c.l. No. 77499, e 172)	0.50
Óxido de ferro, marron (c.l. No. 77499, e 172)	0.50
Óxido de ferro, vermelho (c.l. No. 77491, e 172)	0.50
Óxido de ferro, amarelo (c.l. No. 77492, e 172)	0.50
Macrogolum (ph. Eur)	4.00
Dióxido de titânio (c.l. No. 77891, e 171)	14.00
Hidropromelose (ph, eur)	80.00

5 Os comprimidos revestidos com película são fabricados, por exemplo, como descrito no exemplo 3.

EXEMPLO 6 (CÁPSULAS):

componentes	composição por unidade (mg)
Valsartan [= ingrediente ativo]	80.00
celulose microcristalina	25.10
crospovidona	13.00
povidona	12.50
estearato de magnésio	1.30
lauril sulfato de sódio	0.60
revestimento	
óxido de ferro, vermelho (C.I. No. 77491, E 172)	0.123
óxido de ferro, amarelo (C.I. No. 77492, E 172)	0.123
óxido de ferro, preto (C.I. No. 77499, E 172)	0.245
dióxido de titânio	1.540
gelatina	74.969
massa total	209.50

As cápsulas podem ser fabricadas, por exemplo, como se segue:

GRANULAÇÃO/SECAGEM

- 5 Valsartan e celulose microcristalina são granulados por spray em um granulador de leito fluidizado com uma solução de granulação que consiste em povidona e lauril sulfato de sódio dissolvido em água purificada. O granulado obtido é seco em uma secadora de leito fluidizado.

MOAGEM/MISTURAÇÃO

- 10 O granulado seco é moído juntamente com crospovidona e estearato de magnésio. A massa é então misturada em um misturador de tipo de parafuso cônico por cerca de 10 minutos.

ENCAPSULAÇÃO

- 15 As cápsulas de gelatina dura vazias são enchidas com grânulos de aumento de volume misturados sob condições de umidade e temperatura controladas. As cápsulas enchidas são desempoeiradas, visualmente são inspecionadas, são checadas o peso e postas em quarentena até pelo departamento de garantia de qualidade.

EXEMPLO 7 (CÁPSULAS):

Componentes	Composição por unidade(mg)
Valsartan [= ingrediente ativo]	160,00
Celulose microcristalina	50,20
Crospovidona	26,00
Povidona	25,00
Estearato de magnésio	2,60
Lauril sulfato de sódio	1,20
Revestimento	
Óxido de ferro, vermelho (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0,123
Óxido de ferro, amarelo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0,123
Óxido de ferro, preto (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0,245
Dióxido de titânio	1,540
Gelatina	74,969
Massa total	342,00

As cápsulas são fabricadas, por exemplo, como descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 8 (CÁPSULAS DE GELATINA DURA):

Componentes	Composição por unidade(mg)
Valsartan [= ingrediente ativo]	80,00
Lauril sulfato de sódio	0,60
Estearato de magnésio	1,30
Povidona	12,50
Crospovidona	13,00
Celulose microcristalina	21,10
Massa total	130,00

5 EXEMPLO 9 (CÁPSULAS DE GELATINA DURA):

Componentes	Composição por unidade(mg)
Valsartan [= ingrediente ativo]	80,00
Celulose microcristalina	110,00
Povidona K30	45,20
Lauril sulfato de sódio	1,20

Componentes	Composição por unidade(mg)
Estearato de magnésio	2,60
Crospovidona	26,00
Massa total	265,00

Componentes (1) e (2) são granulados com uma solução de componentes (3) e (4) em água. Os componentes (5) e (6) são adicionados ao granulado seco e a mistura é enchida com cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.

5 EXEMPLO 10

COMPOSIÇÃO E QUANTIDADES PARA UMA COMBINAÇÃO DE VAL-SARTAN E ANLODIPINA

Componentes	COMPOSIÇÃO POR UNIDADE(mg)	COMPOSIÇÃO (%)
substância de fármaco de Diovan	80,00	43,02
Substância de fármaco de anlodipina	6,94	3,73
Avicel 102 (I)	54,00	29,04
Avicel 102 (II)	20,00	10,76
Crospovidona (I)	15,00	8,07
Crospovidona (II)	4,0	2,15
Cab-O-Sil	1,50	0,81
Estearato de magnésio (I)	3,00	1,61
Estearato de magnésio (II)	1,50	0,81
	185,94	100,00

O comprimido é fabricado, por exemplo, essencialmente como descrito no exemplo de formulação 1.

10 Todas as publicações e patentes mencionadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade como se indicasse totalmente aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação compreendendo:

(a). um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

5 (b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(c) um dos dois agentes ativos selecionados de

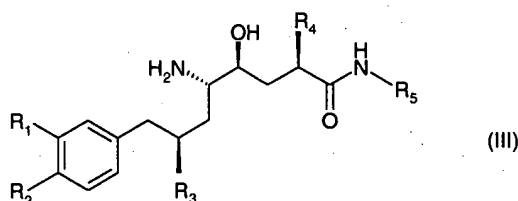
(i) um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

10 (ii) um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o receptor de angiotensina II é valsartan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15 3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o bloqueador de canal de cálcio é anlodipina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

20 4. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que um inibidor de renina é selecionado do grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula

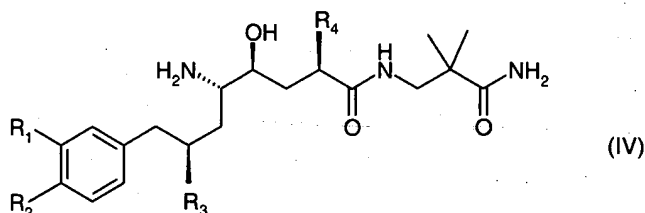


em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilamino-

C_{1-6} alquila, $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquil-O-(O) C_{1-6} alquila, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquil-HN-C(O)- C_{1-6} alquila ou $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ N-C(O)-

C₁₋₆ alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 4, em que um inibidor de renina é um composto da fórmula (III) tendo a fórmula



em que R₁ é 3-metoxipropilóxi; R₂ é metóxi; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Combinação de acordo com a reivindicação 5, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do sal de hemifumarato do mesmo.

7. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que um inibidor de endopeptidase neutro é selecionado do grupo que consiste em SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropilil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isoserina, N-[N-[(1S)-carbóxi-2-fenil]etil]-(S)-fenilalanil]-beta-alanina, N-[2(S)-mercaptopetil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina, (ácido cis-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexano-carboxílico), tiorfano, retrotiorfano, fosforamidon, SQ 29,072, éster de etila de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanóico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanilóxi-carbonil)-3-(2-metoxietóxi)propil]-1-ciclopentanocarboxamido]-1-ciclohexanocarboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-hidroximetilbiciclo[2,2,1]heptano-2-exo-carbamoil]ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanóico, éster de metila de N-(1-(3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-t-butóxi-carbonilpropil)ciclopentanocarboxil)-O-benzil-(S)-serina, ácido 4-[[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzóico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxicarbonil-cis-3-butilcicloexil-r-1-carboamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietóxi-metil)propanóico, N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carbóxi-5-fenoxivaleril)glicina, N-(1-(N-hidroxicarbamoil-metil)-1-ciclopentanocarboxil)-L-fenilalanina, ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino)metilfosfônico, (S)-5-(N-(2-(fosfonometil-amino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-aminoetil)tetrazol, beta-Alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-

11. Combinação farmacêutica compreendendo uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 12. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares.

10 13. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que o distúrbio cardiovascular é selecionado do grupo que consiste em hipertensão, falha cardíaca, disfunção ventricular esquerda, disfunção endotelial, disfunção diastólica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial, fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de placa, infarto do miocárdio e suas seqüelas, aterosclerose, angina pectoris, insuficiência renal, fibrose renal, doença de rim policístico, diabetes de tipo 15 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, síndrome nefrótica, nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, doença renal de estágio final, enxaqueca, doença vascular periférica, doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva, glaucoma e doença cerebrovascular. 20

14. Método para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares, método esse que compreende a administração a um paciente, que necessista de, de uma quantidade terapêuticamente eficaz da combinação como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 e um veículo farmaceuticamente aceitável. 25

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio cardiovascular é selecionado do grupo que consiste em hipertensão, falha cardíaca, disfunção ventricular esquerda, disfunção endotelial, disfunção diastólica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial, fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de placa, infarto do miocárdio e suas seqüelas, aterosclerose, angina pectoris, insuficiência renal, 30

fibrose renal, doença de rim policístico, diabetes de tipo 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, síndrome nefrótica, nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, doença renal de estágio final, enxaqueca, doença vascular periférica, Doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva, glaucoma e doença cerebrovascular.

16. Uso de uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, para a fabricação de um medicamento para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o distúrbio cardiovascular é selecionado do grupo que consiste em hipertensão, falha cardíaca, disfunção ventricular esquerda, disfunção endotelial, disfunção diastólica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial, fibrose cardíaca, palpitação atrial, remodelação vascular prejudicial, estabilização de placa, infarto do miocárdio e suas seqüelas, aterosclerose, angina pectoris, insuficiência renal, fibrose renal, doença de rim policístico, diabetes de tipo 2, síndrome metabólica, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, síndrome nefrótica, nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, doença renal de estágio final, enxaqueca, doença vascular periférica, Doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva, glaucoma e doença cerebrovascular.

2002/1-9

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS"**.

A presente invenção refere-se a uma combinação compreendendo:

5 (a) um bloqueador de receptor de angiotensina II (ARB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

(b) um bloqueador de canal de cálcio (CCB), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(c) um dos dois agentes ativos selecionados de

10 (i) um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(ii) um inibidor de endopeptidase neutra (NEP), ou um sal farmacologicamente aceitável; para a prevenção de, atraso do início de e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares, método esse que compreende
15 administração a um animal de sangue quente, que necessista de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação da presente invenção.