DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.615

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial 235 East 42nd Street, New York, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "MÉTODO PARA ATINGIR UM EFEITO TERAPÊUTICO SINERGISTICO COM COMPOSIÇÕES TERAPÊUTICAS CONTENDO PELO MENOS DOIS AGENTES TERAPÊUTICOS SELECCIONADOS A PARTIR DE UM INIBIDOR DE RENINA, UM INIBIDOR DE ENZIMA DE CONVERSÃO DE ANGIOTENSINA I E UM ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II"

INVENTORES: ANTHONY ANDREA FOSSA

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

11 de Maio de 1990 No.07/522,360 nos Estados Unidos da América do Norte

97.615

PFIZER INC.

"MÉTODO PARA ATINGIR UM EFEITO TERAPÊUTICO SINERGÍSTICO COM COMPOSIÇÕES TERAPÊUTICAS CONTENDO PELO MENOS DOIS AGENTES TERAPÊUTICOS SELECCIONADOS A PARTIR DE UM INIBIDOR DE RENINA, UM INIBIDOR DE ENZIMA DE CONVERSÃO DE ANGIOTENSINA I E UM ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II"

==========

MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

Este invento refere-se a composições e a métodos para se alcançar um efeito terapêutico tal como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Mais especificamente, este invento refere-se a composições sinergísticas que compreendem quantidades de pelo menos dois agentes terapêuticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, de um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e de um antagonista de angiotensina II, cujos inibidores e antagonistas estão presentes em quantidades suficientes para causar efeitos terapêuticos sinergísticos tal como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Este invento refere-se também a métodos para se atingir efeitos terapêuticos sinergísticos tal

como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero, cujos métodos compreendem a administração a esse mamífero, quer sequencialmente em qualquer ordem quer simultaneamente, de quantidades de pelo menos dois agentes terapêuticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, de um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e de um antagonista de angiotensina II, em quantidades suficientes para se atingir um efeito terapêutico sinergístico.

Este invento refere-se a composições e a métodos para alcançar um efeito terap@utico para se alcançar um efeito tera-p@utico tal como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Mais especifica-mente, este invento refere-se a composições sinergísticas que compreendem quantidades de pelo menos dois agentes terap@uticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, de um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e de um antagonista de angiotensina II, cujos inibidores e antago-nistas estão presentes em quantidades suficientes para causar efeitos terap@uticos sinergísticos tal como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Este invento refere-se também a métodos para se atingir efeitos terap@uticos sinergísticos tal como descida da tensão arterial e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero, cujos métodos compreendem a administração a esse mamífero, quer sequencialmente em qualquer ordem quer simultanea-mente, de quantidades de pelo menos dois agentes terap@uticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, de um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e de um antagonista de angiotensina II, em quantidades suficientes para se atingir um efeito terap@utico sinergístico.

Exemplos de inibidores de renina que inibem a acção de clivagem angiotensinogénica do enzima renina são descritos nas patentes dos Estados Unidos da América 4 814 342 e 4 895 834. As suas instruções são aqui incorporadas como referência. Estes inibidores de renina, entre outros, são úteis na descida da tensão arterial num mamífero e no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva assim como para se atingir outros efeitos terap@uticos.

Exemplos de inibidores de enzima de conversão de angiotensina I são descritos nas Patentes dos Estados Unidos da América 4 046 889 e 4 374 829. Os seus ensinamentos são aqui incorporados por referência. Entre os inibidores de enzima de conversão de angiotensina I conhecidos encontram-se captopril, enalapril, lisinopril ou ramipril. Tais inibidores de enzima de conversão de angiotensina I (ACE), entre outras, são úteis na descida da tensão arterial num mamífero e no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva assim como para se atingir outros efeitos terapêuticos.

Exemplos de antagonistas de angiotensina II (antagonistas AII) são descritos nas Patentes dos Estados Unidos da América 4 355 040 e 4 880 804, EP 253310, EP 323841 e EP 324 377. Os seus ensinamentos são aqui incorporados por referência. Incluído entre os antagonistas AII conhecidos encontra-se Dup753. Tais antagonistas AII, entre outras, são úteis na descida da tensão arterial e no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

Tem sido referido um estudo comparando os efeitos de um inibidor de renina conhecido como H77 com os efeitos de um inibidor ACE, captopril. Tree, M., e colab., J. Hypertension 7: 351-355 (1989). Tal estudo sugere, inter alia, que, devido aos efeitos semelhantes atingidos, o inibidor de renina e o inibidor de ACE actuam pelo mesmo mecanismo de redução de angiotensina II. Tem sido referido outro estudo comparando os efeitos hemodinâmicos de MK-422, um inibidor ACE e um inibidor de renina e conclui que as respostas em estudo para cada um foram idênticas, Sweet, C. S., e colab., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 1067-1075 (1984). Ainda um outro estudo comparando o efeito do inibidor de renina H77 com o inibidor de ACE captopril é referido em Oldham, A. A., e colab., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 672-677 (1984).

Naquele estudo é referido que a injecção de captopril durante a infusão de H77 tinha um pequeno efeito adicional hipotensor.

Até ao invento aqui descrito, não se conhecia o uso de um inibidor de renina juntamente com um inibidor de ACE para se alcançar um efeito sinergístico de descida de tensão arterial ou quaisquer outros efeitos terapêuticos sinergísticos tais como um efeito de tratamento de insuficiência cardíaca sugestiva por utilização de quantidades de um inibidor de renina e de um inibidor de ACE.

Também, até este invento, não se conhecia o uso ou intenção de usar um inibidor de renina juntamente com um antagonista de AII, um inibidor de ACE juntamente com um antagonista de de AII ou um inibidor de renina juntamente com um inibidor de ACE e um antagonista de AII para se alcançar efeitos terapêuticos sinergísticos tais como um efeito sinergístico de descida da tensão arterial ou um efeito de tratamento da insuficiência cardíaca sugestiva.

Este invento refere-se a métodos e composições úteis para se alcançar efeitos terapêuticos sinergísticos tais como a descida da tensão arterial de um mamífero com sua necessidade e tratamento da insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Mais especificamente, este invento refere-se a métodos para a descida da tensão arterial num mamífero com a sua necessidade que compreende a administração de quantidades de pelo menos dois agentes terapêuticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e um antagonista de angiotensina II a um mamífero com a sua necessidade. Este invento refere-se também a métodos para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva num mamífero que compreende a administração a esse mamífero de

quantidades de pelo menos dois agentes terapêuticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de um inibidor de renina, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I e um antagonista de angiotensina II.

O termo "sinergístico" como aqui usado significa que o efeito alcançado com os métodos e composições deste invento é superior à soma dos efeitos que resultam de métodos e composições compreendendo os inibidores e antagonistas deste invento separadamente e nas quantidades utilizadas nos seus métodos e composições.

De acordo com um aspecto deste invento, é agora possível alcançar um efeito terapêutico sinergístico num mamífero com quantidades de um inibidor de renina e um inibidor de ACE que, se administrado nas referidas quantidades simplesmente, não são capazes de alcançar o referido efeito e cujo efeito é superior ao da soma dos efeitos alcançados para cada inibidor separadamente. Os efeitos terapêuticos preferidos alcançados de acordo com este aspecto do invento são a descida da tensão arterial num mamífero com a sua necessidade e tratamento de insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. A administração do inibidor de renina e o antagonista de AII pode ser sequencial no tempo ou simultâneo sendo preferido o método simultâneo. Para administração sequencial, o inibidor de renina pode ser administrado antes ou depois da administração do antagonista AII mas é preferível administrar o inibidor de renina antes do antagonista AII.

De acordo com outro aspecto deste invento, é agora possível alcançar um efeito terapêutico sinergístico num mamífero com quantidades de um inibidor de ACE e um antagonista de AII que, se administrado nas referidas quantidades simplesmente, não são capazes de alcançar tal efeito e cujo efeito é maior do que a

soma dos efeitos alcançados para o inibidor e antagonista separadamente. Os efeitos terapêuticos preferidos alcançados de acordo com este aspecto do invento são a descida da tensão arterial e o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva num mamífero com a sua necessidade. A administração do inibidor de ACE e de antagonista AII pode ser em tempo seguido ou simultâneo, sendo preferido o método simultâneo. Para administração sequencial, o inibidor de ACE pode ser administrado antes ou depois da administração do antagonista AII, mas é preferível administrar o inibidor de ACE antes do antagonista AII.

Ainda também de acordo com outro aspecto deste invento, é agora possível alcançar um efeito terapêutico sinergístico num mamífero com quantidades de um inibidor de renina, de um inibidor de ACE e de um antagonista AII que, se administrado nas referidas quantidades simplesmente, não são capazes de alcançar tal efeito e cujo efeito é superior ao da soma dos efeitos alcançados para os inibidores e o antagonista separadamente. Os efeitos terapêuticos preferidos alcançados de acordo com este aspecto do invento são a descida da tensão arterial e o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva num mamífero com a sua necessidade. A administração do inibidor de renina, do inibidor de ACE e do antagonista AII pode ser sequencial no tempo, simultâneo em relação a qualquer dos dois ou simultâneo em relação aos três. é preferido que tal administração seja simultânea em relação aos três. Para administração sequencial os inibidores e o antagonista podem ser administrados em qualquer ordem. No entanto, é preferível para tal administração sequencial que o inibidor de renina seja administrado antes do inibidor de ACE que, por sua vez, é administrado antes do antagonista AII.

Devido aos efeitos terapêuticos sinergísticos alcançados por administração de um inibidor de renina e/ou um inibidor

de ACE e/ou um antagonista AII, este invento providencia métodos particularmente vantajosos de alcançar um efeito terapêutico de descida de tensão arterial ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva com níveis terapêuticos inferiores aos de um inibidor de renina e/ou um inibidor de ACE e/ou um antagonista AII. Contudo, na prática deste invento, é possível minimizar os efeitos adversos potenciais que podem estar asssociados com maiores doses terapêuticas do inibidor de renina, do inibidor de ACE e/ou do antagonista AII e ainda alcançar um efeito de tratamento terapêutico de descida de tensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva.

As composições deste invento compreendem uma quantidade de um inibidor de renina; ou uma quantidade de um inibidor de ACE; ou uma quantidade de um antagonista AII; ou uma quantidade de um inibidor de renina e uma quantidade de um inibidor de ACE; ou uma quantidade de um inibidor de renina e uma quantidade de antagonista AII; ou uma quantidade de um inibidor de ACE e uma quantidade de antagonista AII; ou uma quantidade de um inibidor de renina, uma quantidade de um inibidor de ACE e uma quantidade de antagonista AII; e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. As quantidades do inibidor de renina, do inibidor de ACE e do antagonista AII nestas composições são tais que cada um, separadamente, não está presente numa quantidade suficiente para resultar no nível de efeito terapêutico alcançado quando são administradas a um mamífero combinações de dois ou mais.

As composições compreendendo uma quantidade de um inibidor de renina de acordo com este invento são úteis para administração a um mamífero em combinação com a administração de uma composição de acordo com este invento compreendendo um inibidor de ACE ou um antagonista AII ou um inibidor de ACE e um antagonista AII.

As composições compreendendo uma quantidade de um inibidor de ACE de acordo com este invento são úteis para administração a um mamífero em combinação com a administração de uma composição de acordo com este invento compreendendo um inibidor de renina ou um antagonista AII ou um inibidor de renina e um antagonista AII.

As composições compreendendo uma quantidade de um antagonista AII de acordo com este invento são úteis para administração a um mamífero em combinação com a administração de uma composição de acordo com este invento compreendendo um inibidor de renina ou um antagonista AII ou um inibidor de renina e um antagonista AII.

Uma vantagem particular do presente invento é que as suas composições podem compreender quantidades de um inibidor de renina e/ou um inibidor de ACE e/ou um antagonista AII que são inferiores às necessárias para composições que contêm apenas um inibidor de renina ou um inibidor de ACE ou um antagonista AII. Portanto, as composições compreendendo quantidades reduzidas de um inibidor de renina e/ou um inibidor de ACE e/ou um antagonista AII de acordo com este invento originam composições com efeitos secundários reduzidos que podem estar associados com quantidades do inibidor de renina e/ou do inibidor de ACE e/ou do antagonista AII necessárias para alcançar os mesmos efeitos terapêuticos que as composições deste invento.

O presente invento não está limitado de qualquer forma a inibidores de renina e/ou inibidores de ACE e/ou antagonistas AII específicos mas é aplicável a todos estes inibidores de renina, inibidores de ACE e antagonistas AII agora conhecidos ou subsequentemente descobertos ou desenvolvidos. É a administração simultânea de um inibidor de renina e um inibidor de ACE, ou um

inibidor de renina e um antagonista AII, ou um inibidor de ACE e um antagonista AII ou um inibidor de renina, um inibidor de ACE e um antagonista AII como ensinado por este invento e não o particular inibidor de renina ou inibidor de ACE ou antagonista AII que provocam o efeito sinergístico deste invento. No entanto, um inibidor de reninapreferido para uso nos métodos e composições deste invento é o éster isopropílico do ácido [α-R[α-R*,ß--S*(S*,S*)]-α-hidroxi-ß-[[2-[[2-(4-morfolin-1-carboxamido)-1-oxo--3-fenilpropil]amino]-3-tiometil-1-oxo-propil]amino]ciclohexanobutanóico, os inibidores de ACE preferidos são captopril, enalapril, lisinopril e ramipril; e um antagonista AII preferido é Dup 753. Os inibidores de ACE particularmente preferidos para uso nos métodos e composições deste invento são captopril e enalapril.

Como atrás discutido, é agora possível através da prática deste invento alcançar certos efeitos terapêuticos desejados usando menos de um inibidor de renina e/ou um inibidor de ACE e/ou um antagonista AII do que foi possível até aqui. Os efeitos terapêuticos alcançáveis através da prática deste invento incluem, mas não estão limitados à, descida de tensão arterial e/ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva num mamífero. Anteriormente a este invento sabia-se que era necessário uma certa quantidade de um inibidor de ACE ou uma certa quantidade de um antagonista AII ou uma certa quantidade de um inibidor de renina para alcançar os efeitos terapêuticos desejados. Agora, de acordo com este invento, uma quantidade de um inibidor de renina inferior ao necessário para alcançar tais efeitos terapêuticos pode ser administrado simultaneamente com uma quantidade de um inibidor de ACE e/ou uma quantidade de um antagonista AII, cuja quantidade ou quantidades são inferiores às necessárias para alcançar os referidos efeitos terapêuticos, resultando efeitos terapêuticos sinergísticos iguais ou superiores aos tais efeitos terapêuticos alcançados. Além disso, de acordo com este invento,

pode ser administrado simultaneamente uma quantidade de um inibidor de ACE inferior ao necessário para alcançar estes efeitos terapêuticos com uma quantidade de um antagonista AII e/ou uma quantidade de um inibidor de renina, cuja quantidade ou quantidades são inferiores às necessárias para alcançar os referidos efeitos terapêuticos, resultando efeitos terapêuticos sinergísticos iguais ou superiores aos tais efeitos terapêuticos alcançados. Também e significativamente, os efeitos terapêuticos sinergísticos alcançados através do uso dos métodos e composições deste invento são superiores à soma dos efeitos alcançados através do uso de métodos e composições utilizando quer um inibidor de renina quer um inibidor de ACE quer um antagonista AII só em quantidades iguais às quantidades aqui usadas nos métodos e composições.

Na prática dos métodos deste invento, que compreendem a administração a um mamífero simultaneamente ou sequencialmente e em qualquer ordem, de dois ou mais de, um inibidor de renina e/ou um inibidor de ACE e/ou um antagonista AII, esta administração pode ser oralmente, bucalmente, parenteralmente, por inalação de spray, rectalmente ou topicamente. é preferido que esta administração seja oralmente. é ainda mais preferido que tal administração seja oralmente e simultaneamente. O termo "parenteralmente" como aqui usado inclui, mas não é limitado a, injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares e intrasternais e técnicas de difusão. Quando são administrados sequencialmente o inibidor de renina e/ou o inibidor de ACE e/ou o antagonista AII, a administração de cada um pode ser pelo mesmo método ou por métodos diferentes.

As composições farmacêuticas deste invento incluem composições que compreendem quer um inibidor de renina quer um inibidor de ACE quer um antagonista AII numa quantidade inferior

à que é necessário para se alcançar o efeito terapêutico desejado juntamente com um diluente ou veiculo farmaceuticamente aceitável e composições que compreendem dois ou mais de um inibidor de renina e um inibidor de ACE e um antagonista AII, cada um dos quais está presente numa quantidade que é inferior à necessária para se alcançar o efeito terapêutico desejado só, juntamente com um diluente ou veiculo farmaceuticamente aceitável.

Os compostos deste invento podem ser administrados oralmente numa grande variedade de formas de dosagem, isto é, podem ser formulados com vários veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, rebuçados, pós, sprays, suspensões aquosas, elixires, xaropes e semelhantes. Estes veiculos incluem diluentes sólidos ou agentes de enchimento, meios aquosos estéris e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc. Além disso, estas formulações farmacêuticas orais podem ser adoçadas adequadamente e/ou aromatizadas por meio de vários agentes do tipo vulgarmente utilizado para estes fins. Em geral, os compostos deste invento estão presentes nestas formas de dosagem orais em níveis de concentração da gama de cerca de 0,5% a cerca de 90% em peso da composição total, em quantidades que são suficientes para dar as dosagens unitárias desejadas. Outras formas de dosagem adequada para os compostos deste invento incluem, mas não estão limitadas a, formulações de libertação controlada e meios bem conhecidos de pessoas experientes no domínio.

Para fins de administração oral, os comprimidos contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio podem ser utilizados juntamente com vários desintegrantes tais como amido e de preferência amido de batata ou de tapioca, ácido algínico e certos complexos silicatos, juntamente com agentes de ligação tais como

polivinilpirrolidona, sucrose, gelatina e acácia. Adicionalmente, também podem ser utilizados agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato de lauril e sódio e talco ou composições de um tipo semelhante como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina dura e macia; incluida a lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de peso molecular elevado. Quando se desejam as suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, o ingrediente activo essencial aí contido pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, matéria corante ou tintas e, se tal desejado, agentes emulsificantes e/ou água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações semelhantes destes.

Apesar do modo de administração preferido dos compostos deste invento ser oral, também podem ser administrados parenteralmente.

Para fins de administração parenteral, podem ser utilizadas soluções dos compostos em óleo de sésamo ou óleo de amendoim ou em propilenp glicol aquoso, assim como soluções aquosas estéreis dos correspondentes ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Estas soluções aquosas devem ser tamponizadas adequadamente se necessário, e o diluente líquido tornado isotónico com suficiente solução salina ou glucose. Estas soluções aquosas particulares são especialmente adequadas para fins de injecção intravenosa, intramuscular e subcutânea. A este respeito, os meios aquosos estéreis utilizados são facilmente obtidod por técnicas vulgares bem conhecidas de pessoas experientes no domínio. Por exemplo, é geralmente utilizada água destilada como diluente líquido e a preparação final é passada através de um filtro bacteriano adequado tal como um filtro de vidro sinterizado ou um filtro de terra de diatomáceas ou de porcelana não vidrado. Os filtros preferidos deste tipo incluem o filtro de

Berkefeld, o filtro de Chamberland e o filtro de Asbestos Disk--Metal Seitz, em que o fluido é aspirado para um contentor estéril com a ajuda de uma bomba de sucção. Devem ser tomados os passos necessários através da preparação destas soluções injectáveis para assegurar que os produtos finais sejam obtidos numa condição estéril. Para fins de administração transdérmica, a forma de dosagem do composto ou compostos particulares pode incluir, por exemplo, soluções, loções, pomadas, cremes, geles, supositórios, formulações de actuação controlada dispositvso auxiliares. Estas formas de dosagem compreendem o composto ou compostos particulares e podem incluir etanol, água, aumentadores de penetração e veículos inertes tais como materiais produtores de gel, óleo mineral, agentes emulsificantes, álcool benzílico e semelhantes. As composições específicas que aumentam o fluxo transdérmico são reveladas na Aplicação da Patente Europeia 271 983 e Aplicação da Patente Europeia 331 382 que foram registadas no nome do autor deste invento, cujos ensinamentos são aqui incorporados como referência.

A dosagem do inibidor de renina e/ou inibidor de ACE e/ou antagonista AII necessária para alcançar o efeito terapêutico desejado está ao alcançe das pessoas experientes no domínio com o benefício do que aqui é revelado. As gamas de dosagem para certos inibidores de renina têm sido referidas com dosagens representativas de 0,250 mg/kg a 1,4 mg/kg I.V. e 40 mg/dia a 1200 mg/dia oralmente. As gamas de dosagem para certos inibidores de ACE têm sido referidas com dosagens representativas de 40 mg/dia a 450 mg/dia oralmente e 20 mg/dia parenteralmente. As gamas de dosagem para certos antagonistas AII têm sido referidas com dosagens representativas de cerca de 0,5 a 500 mg/kg p.o., de preferência 2 a 80 mg/kg p.o., e 3 mg/kg i.v.. As dosagens a ser utilizadas de acordo com este invento podem ser alteradas dependendo dos requisitos do doente, da gravidade da condição a ser

tratada e dos compostos a ser administrados. Além disso, as dosagens diárias a ser administradas podem ser divididas e administradas em porções durante o dia. A dosagem ou dosagens que resultará em efeitos sinergísticos óptimos é alcançada por coordenação das propriedades farmacocinéticas , tais como volume de distribuição e T_{max}, dos agentes terapêuticos deste invento de modo que as janelas trapêuticas se sobreponham ao máximo possível. Estas dosagens são facilmente determinadas por qualquer pessoa experiente no domínio ajudadas pela descrição desta patente.

Foi demonstrado com atrás descrito o efeito sinergístico na descida da tensão arterial alcançada por administração simultânea de um inibidor de renina e de um inibidor de ACE. O inibidor de renina (IR) usado foi o éster isopropílico do ácido [α-R[α-R*,β-S*(S*,S*)]-α-hidroxi-β-[[2-[[2-(4-morfolin-1-carboxamido)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-3-tiometil-1-oxo-propil]amino]ciclohexanobutanóico e é descrito na Patente dos Estados Unidos da América 4 814 342. O inibidor de ACE usado foi captopril.

Foram obtidos porquinhos da índia-machos Hartley com o peso de 300 g a partir dos Laboratórios Charles River , Lakeview, New Jersey. Os porquinhos da índia foram deixados aclimatarem-se ao seu meio pelo menos durante duas semanas. Depois, foram colocados numa dieta com baixo teor em sódio (Purina Modified Guinea Pig Chow, sem sódio adicionado) durante 14 dias e foram injectados furosemida (Lasix 2mg/kg, i.m.) em três dias não consecutivos. Pelo menos 24 horas antes da experiência, os animais foram anestesiados com xilazina (Rompun, 10 mg/kg, s.c.) e cetamina (Vetalar, 80 mg/kg, i.m.) e, usando técnica acética, foram implantadas cânulas (PE- 50) na aorta através da artéria carótida direita para medida directa da tensão arterial (TA). As cânulas (PE-50) foram colocadas na veia jugular esquerda para

administração intravenosa do composto. Os dois cateteres foram exteriorizados na região intrascapular das costas do animal e lavados com uma solução de dextrose heparinizada. Para impedir a formação de coágulos, cada cânula foi cheia com heparina com uma concentração de 1000 unidades/ml. Depois de cirurgia, foi dado aos animais trimetoprima/sulfametoxazole (Di-Trim, 30 mg/kg, s.c.), um antibacteriano. Os animais foram deixados recuperar com água e mistura sem sódio administrada ad libitum. No dia da experiência, a cada porquinho da índia foi dada mais uma injecção de furosemida (6 mg/kg, i.m.) para acelerar a perda de sódio e foi colocado numa caixa ventilada, á prova de som, com um vidro para observação do exterior para o interior. A tensão arterial foi controlada com um transdutor de pressão Statham 23 DB. A forma da onda da tensão arterial e o ritmo cardíaco derivado foram continuamente registados num osciló grafo Grass Model 7D. As amostras da forma de onda da tensão arterial foram obtidas em cada 20 segundos aproximadamente usando um computador IBM PS/2 model 30 equipado com um algoritmo habitual designado para calcular tensão arterial a partir da forma de onda integrada. Os valores foram obtidos durante um período de pelo menos uma hora antes e 2 horas depois (em geral 4 horas) depois da dosagem. Os compostos teste foram introduzidos intravenosamente seguido por uma lavagem de 250 µl com solução dextrose heparinizada.

As curvas de resposta à dose para o inibidor de renina (IR) (0.3 a 3,0 mg/kg, i.v.) e para captopril (0,03 a 1,0 mg/kg, i.v.) foram obtidas (n=4 a 8) com o fim de quantificar as respostas da linha de base para cada composto. Em experiências onde foram administrados simultaneamente o inibidor de renina e captopril, o inibidor de renina foi dado primeiro seguido imediatamente por captopril. As doses de inibidor de renina e de inibidor de enzima conversor de angiotensina, quando dados juntamente, foram escolhidos na base de causar os efeitos

hipotensores submáximos. Portanto, o efeito de contribuição de cada composto pode ser quantificado por integração e comparado com o efeito esperado para determinar se tinham ocorrido respostas aditivas ou sinergísticas.

Utilizando o processo atrás descrito, foram obtidas variações na tensão arterial (/\ MAP) para o inibidor de renina (IR), para o inibidor de ACE (captopril) e para o inibidor de renina (IR), mais o inibidor de ACE (captopril) para várias doses e são apresentadas na seguinte Tabela I. O valor AOC-MAP é a área sobre a curva de resposta à dose para cada dose calculada usando o método trapezóidal.

TABELA I

Inibidor	Dose (mg/kg)	AOC-MAP
IR	0,3	-256
	1,0	-496
	3,0	-1829
captopril	0,03	-99
	0,10	-289
	0,30	-1263
	1,0	-3272
IR + captopril	0,5 + 0,05	-973
IR + captopril	1,5 + 0,15	-4238

Como se vê na anterior Tabela I, a administração simultânea de um inibidor de renina e de um inibidor de ACE resulta num efeito sinergístico cujo efeito é muito maior do que a soma do efeito alcançado para cada inibidor separadamente.

Os valores na Tabela I foram obtidos calculando a média da variação de MAP de todos os animais para cada dose antes de cálcular o valor de AOC-MAP. Quando os valores contidos na Tabela I foram revistos com o objectivo de calcular o valor de AOC-MAP tirando a média da área sobre a curva resposta à dose para cada animal por dose, descobriu-se que o valor de AOC-MAP para 0,5

mg/kg de IR mais 0,05 mg/kg de captopril reflectia inadvertidamente os valores com base em apenas três dos seis animais sujeitos a teste. São apresentados abaixo na Tabela II, os valores de AOC-MAP para as experiências registadas na Tabela I, cujos valores são agora o resultado da determinação da área sobre a curva de resposta à dose para cada animal por dose e calculando a média dos valores de AOC-MAP, tal como a determinação do desvio padrão. Em adição, os valores para 0,5 mg/kg de IR mais 0,05 mg/kg de captopril reflectem agora os resultados de todos os seis animais teste que receberam uma tal dose. As áreas sobre as curvas de resposta à dose foram calculadas usando o método trapezóidal.

TABELA II

Inibidor	Dose (mg/kg)	AOC-MAP
IR	0,3	-310 (+ou- 47)
	1,0	-568 (+ou- 158)
	3,0	-1990 (+ou- 408)
captopril	0,03	-96 (+ou- 16)
	0,10	-283 (+ou- 24)
	0,30	-1036 (+ou-145)
	1,0	-3272 (+ou- 350)
IR + captopril	0,5 + 0,05	-1629 (+ou- 259)
IR + captopril	1,5 + 0,15	-3877 (+ou- 426)

A anterior Tabela II, mostra também que a administração simultânea de um inibidor de renina e um inibidor de ACE resulta num efeito sinergístico cujo efeito é muito maior do que a soma do efeito alcançado para cada inibidor separadamente.

Também utilizando o processo geral atrás descrito, foram obtidas as variações na tensão arterial, expressas como AOC-MAP, para o inibidor de ACE captopril, o antagonista AII Dup 753 e o inibidor de ACE captopril mais o antagonista AII Dup 753 para várias doses e são apresentadas na seguinte Tabela III. Na experiência, quando foram administrados simultaneamente captopril e Dup 753, o captopril foi dado primeiro seguido imediatamente por Dup 753. As doses de captopril e Dup 753, quando dadas juntamente, foram escolhidas na base de causar efeitos hipotensores submáximos separadamente. O valor de AOC-MAP, como na anterior Tabela II, é a média da área sobre a curva resposta à dose para cada animal por dose. As áreas sobre as curvas resposta à dose foram calculadas usando o método trapezóidal.

TABELA III

Inibidor/Antagonista	Dose (mg/kg)	ADC-MAP
captopril	0,03	-96 (+ou- 16)
	0,10	-269 (+ou- 18)
	0,30	-826 (+ou-128)
	1,0	-3272 (+ou- 350)
Dup 753	0,3	-125 (+ou- 31)
	1,0	-549 (+ou- 96)
	3,0	-1575 (+ou- 281)
captopril + Dup 753	0,05 + 0,5	-685 (+ou- 79)

A Tabela anterior III, mostra que a administração simultânea de um inibidor de ACE e de um antagonista AII resulta num efeito sinergístico cujo efeito é muito maior do que a soma do efeito alcançado para o inibidor de ACE e para o antagonista AII separadamente.

REIVINDICAÇÕES:

1ª - Método para atingir um efeito terapêutico sinergístico num mamífero com a sua necessidade, caracterizado por compreender a administração a esse mamífero de quantidades de pelo menos dois agentes terapêuticos seleccionados a partir de um grupo consistindo de:

a) um inibidor de renina, numa dosagem correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 1200 mg por dia;

b) um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I, numa dosagem correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 450 mg por dia; e

c) um antagonista de angiotensina II, numa dosagem correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 500 mg por quilograma;

em que a quantidade de (a) só, a quantidade de (b) só e a quantidade de (c) só é insuficiente para se alcançar o efeito terapêutico; e

em que o efeito combinado das quantidades dos agentes terapêuticos administrados é superior ao da soma dos efeitos terapêuticos das quantidades dos agentes terapêuticos individuais admnistrados.

2ª - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem administradas simultaneamente uma quantidade de um inibidor de renina, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 1200 mg por dia, e uma quantidade de um inibidor

de enzima de conversão de angiotensina I, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 450 mg por dia.

3ª - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o inibidor de renina ser o éster isopropílico do ácido [α-R[α-R*,ß-S*(S*,S*)]-α-hidroxi-ß-[[2-[[2-(4-morfolin--1-carboxamido)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-3-tiometil-1-oxo-propil]amino]ciclohexanobutanóico, e o inibidor de enzima de conversão de angiotensina I ser captopril, enalapril, lisinopril ou ramipril.

4ª - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem administradas simultaneamente uma quantidade de um inibidor de renina, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 1200 mg por dia, e uma quantidade de um antagonista de angiotensina II, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 500 mg por quilograma.

5ª - Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o inibidor de renina ser o ácido [α-R[α-R*,ß--S*(S*,S*)]-α-hidroxi-ß-[[2-[[2-(4-morfolin-1-carboxamido)-1-oxo--3-fenilpropil]amino]-3-tiometil-1-oxo-propil]amino]ciclohexanobutanóico, e o antagonista de angiotensina II ser Dup 753.

6ª - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem administradas simultaneamente uma quantidade de um inibidor de enzima de conversão de angiotensina I, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 450 mg por dia, e uma quantidade de um antagonista de angiotensina II, correspondente a uma dosagem oral de até cerca de 500 mg por quilograma.

7ª - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o inibidor de enzima de conversão de

angiotensina I ser captopril, enalapril, lisinopril ou ramipril e o antagonista de angiotensina II ser Dup 753.

Lisboa, 9 de Maio de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA