



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 565**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	<b>A61K 31/55</b> (2006.01)
<b>A61P 9/00</b> (2006.01)	<b>A61P 9/02</b> (2006.01)
<b>A61P 9/04</b> (2006.01)	<b>A61P 9/10</b> (2006.01)
<b>A61P 9/12</b> (2006.01)	<b>A61P 11/00</b> (2006.01)
<b>A61P 27/00</b> (2006.01)	<b>A61P 43/00</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01992150 .1**

86 Fecha de presentación : **17.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1345607**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Combinación terapéutica de amlodipina y benazepril/benazeprilat.**

30 Prioridad: **18.12.2000 WO PCT/US00/34246**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Comfort, Ann, Reese;**  
**Daley, William, Lionel;**  
**Fleres, Santo, Joseph;**  
**Royce, Alan, Edward;**  
**Webb, Randy, Lee y**  
**Wei, William, Shifeng**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Combinación terapéutica de amlodipina y benazepril/benazeprilat.

5 Los bloqueadores de los canales del calcio (CCBs) y los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACEIs) son ampliamente usados para el tratamiento de la hipertensión y enfermedades y estados relacionados. Un representante de la clase de CCBs es la amlodipina, mientras que un representante de la clase de ACEIs es el benazepril o el benazeprilat.

10 La amlodipina es el éster 3-etil-5-metilfílico de ácido 2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridincarboxílico. Se vende comercialmente en forma de su sal de besilato bajo la marca comercial NORVASC® como un antihipertensivo. La amlodipina puede administrarse en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indican aquí dosificaciones de amlodipina, se entiende que las cantidades son las cantidades correspondientes a equivalentes de base libre de amlodipina, independientemente de la forma de sal usada, a no ser que se indique otra cosa.

15 Se sabe que una terapia antihipertensiva crónica con amlodipina a menudo está asociada con efectos secundarios tales como edema periférico limitativo de la dosis, especialmente edema de tobillo. Se cree que el edema de tobillo inducido por amlodipina, por ejemplo, se debe a una dilatación periférica de las arteriolas precapilares de la pierna y a un aflujo resultante de fluido hacia el espacio intersticial. El límite superior de monoterapia con amlodipina es 10 mg al día, y se prefieren dosis inferiores para tratamientos crónicos. Formulaciones de dosificación superior que 20 10 mg al día no están aprobadas por las autoridades reguladoras o comercializadas, ya que en muchos individuos susceptibles, los efectos secundarios, tales como los mencionados anteriormente, pueden limitar la eficacia y pueden dar como resultado finalmente la interrupción de la terapia. Según se usa aquí, una “dosis alta” o una “dosis superior” de amlodipina se refiere a cantidades de dosificación diarias mayores que 5 mg de amlodipina, preferiblemente de 25 6-40 mg, más preferiblemente 7,5-20 mg, por ejemplo, 7,5, 10, 15 ó 20 mg, más preferiblemente al menos 10 mg, por ejemplo 10, 12,5, 15 ó 20 mg, lo más preferiblemente 10 ó 20 mg. Para la administración un día sí y uno no, se prefieren dosificaciones de 10-60 mg, preferiblemente de 20 a 40 mg, por ejemplo 20, 30 ó 40 mg, especialmente 40 mg.

30 El benazepril es el ácido [S-(R\*,R\*)]-3-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzepin-1-acético. Se vende comercialmente en la forma de la sal de hidrocloreuro bajo las marcas comerciales LOTENSIN® o CIBACEN® como un antihipertensivo. El benazeprilat es la forma de diácido del benazepril formada mediante segmentación del grupo éster, y es el metabolito activo del benazepril. El benazepril y el benazeprilat pueden 35 administrarse en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indican aquí dosificaciones de benazepril, se entiende que son las cantidades de benazepril o benazeprilat correspondientes a equivalentes de hidrocloreuro de benazepril, independientemente de la forma de sal real usada, a no ser que se indique otra cosa.

40 La terapia usando benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o benazeprilat varía de 10 mg a 80 mg al día. Sin embargo, los ACEIs solo pueden ser moderadamente eficaces en poblaciones no caucásicas, especialmente en los afroamericanos, y en pacientes en los que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ya está suprimido. Según se usa aquí, una “dosis alta” o una “dosis superior” de benazepril se refiere a cantidades de dosificación correspondientes a más de 20 mg de hidrocloreuro de benazepril, preferiblemente de 21 a 160 mg, preferiblemente de 40 a 80 mg, por ejemplo 40 mg u 80 mg. Las cantidades de dosificación de este fármaco también 45 pueden administrarse un día sí y uno no, en combinación con amlodipina el mismo día o en días alternos a los que se administra la amlodipina. En ambos casos, la cantidad de benazepril preferiblemente se mantendría constante.

50 Combinaciones de dosis fija de amlodipina y benazepril se están comercializando bajo el nombre comercial Lotrel®. Cantidades correspondientes de los ingredientes activos son 2,5 mg de amlodipina y 10 mg de benazepril, 5 mg de amlodipina y 10 mg de benazepril y 5 mg de amlodipina y 20 mg de benazepril, correspondiendo las cantidades de amlodipina a la base libre y correspondiendo las cantidades de benazepril al hidrocloreuro. Según se usa aquí, el término “combinación de Lotrel®” se refiere a estas combinaciones de dosificación.

55 EP-A-795 327 trata del uso de amlodipina para el tratamiento y la profilaxis de fallo cardíaco congestivo de origen no isquémico. La reivindicación 11 de EP-A-0 795 327 describe un producto farmacéutico que comprende amlodipina y benazepril para el tratamiento o la reducción de la morbilidad y/o la mortalidad en un mamífero con fallo cardíaco congestivo debido a etiología no isquémica.

60 J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993, 21, 405, trata de un estudio sobre los efectos hemodinámicos de la amlodipina y el benazeprilat en ratas espontáneamente hipertensas. Describe dosis de amlodipina de 0,25-4 mg/kg y dosis de benazeprilat de 0,1 a 10 mg/kg que se administran mediante inyección.

65 Clin. Therapeut. 1996, 18(6), 1213, trata de la comparación de la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de la administración combinada de 5 mg de amlodipina/20 mg de benazepril y 5 mg de amlodipina, 20 mg de benazepril y placebo en un paciente que tiene hipertensión esencial.

Cardiovasc. Rev. Rep 1999, 20 (7), 368, trata de un estudio sobre el efecto de una terapia de combinación de dosis baja con amlodipina y benazepril sobre la presión sanguínea sistólica. Se describen dosis de 2,5 y 5 mg de

amlodipina y 10 mg y 20 mg de benazepril. Los resultados sobre la presión sanguínea sistólica mostraban (página 370, columna 2) que 5 mg de amlodipina/20 mg de benazepril eran significativamente superiores a una monoterapia con 5 mg de amlodipina, y 2,5 mg de amlodipina/10 mg de benazepril eran significativamente más eficaces que 2,5 mg de amlodipina sola.

Am. J. Cardiol. 200, 86 (11), 1182, es un estudio sobre la comparación de la eficacia y los efectos secundarios de la terapia de combinación de benazepril con nifedipina o amlodipina frente a monoterapia con antagonista de calcio de alta dosis para la hipertensión sistémica. D5 describe la terapia de combinación con 5 mg de amlodipina/10 mg de benazepril, 5 mg de amlodipina/20 mg de benazepril, 5 mg de amlodipina/10 mg de benazepril frente a la monoterapia con 5 mg de amlodipina o 10 mg de amlodipina.

Existe una necesidad clara de proporcionar una combinación que comprenda una cantidad superior del CCB y/o del ACEI que muestre no solo un mayor control de la presión sanguínea, sino que muestre también ventajas inesperadas y aún más beneficiosas sobre combinaciones de dosis inferior de amlodipina y benazepril. Tales ventajas comprenden usar tal combinación en el tratamiento crónico, por ejemplo evitando efectos secundarios asociados con altas dosis de amlodipina, para alcanzar efectos beneficiosos adicionales.

Sorprendentemente, la administración de una combinación de alta dosis de amlodipina y benazepril exhibe ventajas aún más beneficiosas sobre las combinaciones de baja dosis conocidas que se están comercializando.

El uso terapéutico de una combinación de amlodipina y benazepril contemplado aquí incluye la administración de estos compuestos de modo que la combinación de amlodipina y benazepril pueda administrarse un día sí y uno no. Opcionalmente, cuando la combinación se administra un día sí y uno no, puede administrarse benazepril solo los días alternos. Adecuadamente, los pacientes se proveen de formas de dosificación que comprenden (i) combinaciones de amlodipina con benazepril y (ii) formas de dosificación que comprenden benazepril como ingrediente activo o placebo, en cuyo caso las dos formas de dosificación pueden proporcionarse en un estuche de partes según se describe posteriormente. Por ejemplo, los envases comprenderán cantidades de dosificación diarias de ingredientes activos apropiados en un dispensador, un envase tipo blister o con otro envasado adecuado e instrucciones para asegurar que las tabletas apropiadas se tomen en días alternos y aseguren por lo demás el cumplimiento apropiado de un esquema de dosificación prescrito. En una modalidad relacionada, una amlodipina de alta dosis puede alternarse con cantidades de dosificación inferior de este fármaco sobre una base diaria en combinación con la administración diaria de benazepril. Típicamente, el nivel de dosificación diario del benazepril en este régimen permanecerá constante.

El uso de una combinación de alta dosis de amlodipina y benazepril o benazeprilat, respectivamente, según se describe aquí, proporciona algunos efectos beneficiosos sorprendentes, con una falta total de efectos adversos, seleccionados de, por ejemplo, (i) un mayor control de la presión sanguínea (cualquiera o ambas de la presión sanguínea sistólica y diastólica), especialmente en pacientes que no alcanzan niveles de presión sanguínea definidos como normales u óptimos de acuerdo con las normas de la OMS del tratamiento de la hipertensión; (ii) reducción, prevención, atenuación o retraso de efectos secundarios asociados con la amlodipina, tales como la formación limitativa de la dosis de edema periférico, por ejemplo edema de tobillo; (iii) reducción de la postcarga; (iv) protección de órganos terminales, especialmente en el caso del tratamiento de la angina; y (v) reducción, prevención, atenuación o retardo de riesgos o incidencias de morbilidad y mortalidad, especialmente de morbilidad y mortalidad asociadas con aterosclerosis.

Una población de pacientes preferida para aplicar la combinación usada en la presente invención se selecciona de (i) aquellos pacientes que no alcanzan niveles de presión sanguínea definidos como normales u óptimos de acuerdo con las normas de la OMS del tratamiento de la hipertensión de 1999 (cfr. *J Hypertens* 1999, 17: 151-183); (ii) aquellos pacientes con angina que requieren mayor control de la angina o la presión sanguínea o ambas; (iii) aquellos pacientes con fallo cardíaco, especialmente fallo cardíaco congestivo, que requieren mayor control de la presión sanguínea, y (iv) pacientes que sufren enfermedad pulmonar o hipertensión pulmonar.

Estos efectos sorprendentes y beneficiosos pueden probarse llevando a cabo ensayos o experimentos clínicos apropiados en modelos de prueba animales convencionales.

Por ejemplo, en ensayos clínicos, cuando se administra una combinación usada en la presente invención, se demuestra una respuesta a la dosis positiva, se observan efectos secundarios reducidos y se observa un efecto de disminución de la presión sanguínea más pronunciado en pacientes con diferentes categorías de hipertensión, tales como hipertensión intensa, en comparación con una combinación Lotrel®. (De acuerdo con la OMS, los pacientes que tienen una presión sanguínea sistólica (SBP) de  $\geq 180$  mm de Hg o una presión sanguínea diastólica (DBP) de  $\geq 110$  mm de Hg o pacientes que tienen tanto una SBP de  $\geq 180$  mm de Hg como una DBP de  $\geq 110$  mm de Hg tienen hipertensión intensa). Asimismo, los pacientes con hipertensión esencial (MSBBP  $\geq 95$  mm de Hg a  $\leq 115$  mm de Hg) que han recibido la combinación de acuerdo con la presente invención tienen un grado de respuesta mayor que los pacientes que reciben una combinación Lotrel®. Especialmente beneficioso es el tratamiento de pacientes con hipertensión de moderada a intensa (caracterizándose la hipertensión moderada por una DBP de aproximadamente 100 mm de Hg de acuerdo con dichas definiciones de la OMS), el más preferido es el tratamiento de pacientes con hipertensión intensa (por ejemplo, presión sanguínea diastólica media en posición sentada = MSDBP  $> 105$  mm de Hg en la línea de base).

Pueden llevarse a cabo ensayos clínicos correspondientes, por ejemplo, en un ensayo con grupos paralelos doblemente ciego, aleatorizado, con control por placebo, con valoración forzada. Por ejemplo, después de un período

de duración de dos semanas y un período de puesta en marcha con placebo simplemente ciego de dos semanas, los pacientes se aleatorizan para recibir una combinación Lotrel® (por ejemplo, 5 mg de amlodipina correspondiente a la base libre y 20 mg de benazepril correspondiente al hidrocloreuro) o una combinación de acuerdo con la presente invención (por ejemplo, 10 mg de amlodipina correspondiente a la base libre y 20 mg de benazepril correspondiente a la base libre) durante 6 semanas; los pacientes que recibían placebo seguían con placebo durante las 8 semanas. Ha de determinarse la eficacia, por ejemplo el cambio de presión sanguínea desde la línea de base hasta el punto final, así como la seguridad, por ejemplo la incidencia de efectos secundarios potenciales.

La combinación se usa de acuerdo con la presente invención para el tratamiento (tratamiento agudo y especialmente crónico) o la prevención o el retraso del avance de un estado seleccionado del grupo que consiste en hipertensión (ya sea de tipo maligno, renovascular esencial, diabético, sistólico aislado u otro tipo secundario), fallo cardíaco, tal como fallo cardíaco congestivo, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, disfunción reticular izquierda, tal como hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular relacionada con la presión sanguínea, apoplejía, enfermedad pulmonar o hipertensión pulmonar y jaqueca. Asimismo, puede usarse para la prevención, reducción, atenuación y retardo del avance de efectos secundarios asociados con la aplicación de alta dosis de amlodipina; para la protección de órganos terminales, incluyendo los riñones y el corazón, por ejemplo la protección contra hipertrofia ventricular izquierda e hipertrofia ventricular derecha, por ejemplo que está asociada con hipertensión pulmonar.

La presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende

- (1) un inhibidor de ACE, seleccionado del grupo que consiste en benazepril, benazeprilat y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y
- (2) amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención o el retardo del avance de un estado seleccionado del grupo que consiste en hipertensión, fallo cardíaco congestivo, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, enfermedad cerebrovascular relacionada con la presión sanguínea, apoplejía, enfermedad pulmonar o hipertensión pulmonar y jaqueca;

en el que

- (i) la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es una dosis alta según se define anteriormente, es decir, correspondiente a de 6 mg a 40 mg de la base libre; y
- (ii) la cantidad del inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una dosis alta según se define anteriormente, es decir, correspondiente a de 20 mg a 160 mg de hidrocloreuro de benazepril.

Combinaciones fijas de amlodipina y benazepril usadas de acuerdo con la presente invención incluyen así combinaciones de amlodipina de alta dosis y benazepril de alta dosis, en intervalos como los descritos anteriormente, y también combinaciones con dosificaciones superiores de amlodipina que las actualmente aprobadas y proporcionadas en combinaciones Lotrel®, por ejemplo combinaciones que contienen cantidades correspondientes a 10-60 mg de amlodipina y 20-160 mg de benazepril, por ejemplo combinaciones correspondientes a (i) 21-40 mg de amlodipina, preferiblemente 10-40 mg de base libre de amlodipina, por ejemplo 10, 15 ó 20 mg, y (ii) 81-160 mg de hidrocloreuro de benazepril, preferiblemente 20-80 mg de hidrocloreuro de benazepril, por ejemplo, combinaciones correspondientes a

10 mg de base libre de amlodipina y 20 mg de HCl de benazepril,

10 mg de base libre de amlodipina y 40 mg de HCl de benazepril,

20 mg de base libre de amlodipina y 40 mg de HCl de benazepril y

20 mg de base libre de amlodipina y 80 mg de HCl de benazepril.

La amlodipina está preferiblemente en la forma de besilato de amlodipina. El benazepril está preferiblemente en la forma de hidrocloreuro de benazepril.

Según se usa aquí, “portador farmacéuticamente aceptable” incluye compuestos bien conocidos para un experto en la técnica y comprende excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Detalles adicionales de técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington’s Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Los ingredientes activos correspondientes o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden usarse en forma de un solvato, tal como un hidrato, o incluyendo otros disolventes, usados para la cristalización de acuerdo con métodos convencionales.

## ES 2 272 565 T3

Los compuestos que han de combinarse pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Como estos compuestos tienen al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido.

Una sal farmacéuticamente preferida de amlodipina es la sal de besilato que es la materia de la Patente de EE.UU. 4.879.303; por otra parte, la sal de maleato que se indica en la Patente de EE.UU. 4.572.909.

Preferiblemente, el ACEI es benazepril o una sal del mismo, lo más preferiblemente el hidrocloreto del mismo. Sales adecuadas de benazepril y benazeprilat pueden encontrarse en la Patente de EE.UU. N° 4.410.520. Para los propósitos de la presente invención, la sal de hidrocloreto del ACEI es la más ventajosa, siendo el compuesto de ACEI específico más preferido el hidrocloreto de benazepril.

Los componentes activos más preferidos de acuerdo con esta invención son besilato de amlodipina e hidrocloreto de benazepril.

Los intervalos de dosificación en las combinaciones usadas para la presente invención comprenden una cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 21 mg a 40 mg, preferiblemente de 6 mg a 40 mg, y una cantidad del ACEI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de 81 mg a 160 mg, preferiblemente de 20 mg a 160 mg, correspondiendo en cada caso a la base libre. Dentro de tales combinaciones, la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es preferiblemente de 6 mg a 20 mg, especialmente 10 mg, correspondiendo en todos los casos anteriores a la base libre. Una cantidad preferida de benazepril o benazeprilat, respectivamente o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 20 mg a 80 mg, preferiblemente de 20 mg a 40 mg, por ejemplo 20, 30 ó 40 mg, especialmente 20 mg, o de 40 mg a 160 mg, especialmente de 40 mg a 120 mg, lo más preferiblemente de 40 mg a 80 mg, por ejemplo 40, 50, 60, 70 u 80 mg, especialmente 40 mg; correspondiendo en todos los casos anteriores al cloruro de benazepril.

Una cantidad preferida de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 10 ó 20 mg y cantidades preferidas de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son 20 mg, 40 mg u 80 mg. Lo más preferiblemente, todas las dosis indicadas son dosis diarias. Según se usa aquí, una “dosis diaria” se refiere a la cantidad total de la sustancia farmacológica administrada en un período de 24 horas, con una sola administración en el método de tratamiento preferido.

Los ingredientes activos de la composición farmacéutica usada de acuerdo con la presente invención según se describe aquí pueden usarse para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o, lo más preferiblemente, como una combinación fija.

Aunque el CCB y el ACEI pueden administrarse en diferentes momentos, lo más preferiblemente se administran al mismo tiempo. Lo más convenientemente, esto es a través de una sola forma de dosificación de combinación fija. Sin embargo, el CCB puede administrarse en momentos diferentes de la administración del ACEI y sin embargo lograrse los beneficios de la invención. Cuando se administran en momentos diferentes, el CCB y el ACEI deben aportarse en un espacio de aproximadamente 16 horas entre uno y otro, preferiblemente en aproximadamente 12 horas entre uno y otro, más preferiblemente en aproximadamente 8 horas entre uno y otro, lo más preferiblemente en aproximadamente 4 horas entre uno y otro. Por supuesto, estos períodos de tiempo pueden prolongarse si la forma de dosificación es una que “administrará” los agentes durante períodos prolongados.

Cuando el CCB y el ACEI se aportan de forma substancialmente simultánea, pueden aportarse mediante una sola forma de dosificación de combinación fija o mediante diferentes formas de dosificación, siendo cualquiera conveniente. Cuando se aportan mediante diferentes formas de dosificación, es irrelevante si la ruta de administración es la misma para cada agente o diferente para cada agente. Cualquier ruta de administración conocida para los agentes individuales es aceptable para la práctica de la presente invención. Lo más preferiblemente, los agentes se aportan en una combinación fija, o al menos de forma substancialmente simultánea, es decir en aproximadamente 1 hora entre uno y otro. Además, la forma de dosificación más adecuada es una forma de dosificación oral, en la que una administración oral es una ruta clínicamente adecuada.

En una variación de la misma, la presente invención puede usarse asimismo como un “estuche de partes”, por ejemplo, en el sentido de que los componentes que han de combinarse de acuerdo con la presente invención pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos temporales. Las partes del estuche de partes pueden administrarse, por ejemplo, simultáneamente o espaciadas cronológicamente, esto es en diferentes puntos temporales y con intervalos temporales iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. Preferiblemente, los intervalos temporales se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad o el estado tratados en el uso combinado de las partes sea más beneficioso que el efecto que se obtendría mediante el uso de uno solo cualquiera de los componentes.

Dosificaciones de los dos agentes incluyen todas las dosificaciones en las que los agentes se usan individualmente. Dosificaciones correspondientes para otras sales de amlodipina, para benazepril libre y otras sales de benazepril y benazeprilat y sus sales serán fácilmente evidentes para los expertos normales en la técnica. En cada una de las dosificaciones indicadas aquí, el intervalo es el intervalo aceptable basado en un mamífero adulto de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 mg. Intervalos de dosificación modificados para mamíferos de otros tamaños y fases de desarrollo serán evidentes para los expertos normales en la técnica.

## ES 2 272 565 T3

El benazepril y la amlodipina son normalmente sustancias físicamente incompatibles. De ahí que si se incorporan en una sola forma de dosificación deban mantenerse físicamente separadas. Esto puede conseguirse en cualquiera de una gran cantidad de modos conocidos en la técnica, tales como tabletas biestratificadas, nódulos revestidos de un agente incorporado en una tableta del otro, nódulos separadamente revestidos de cada agente en una cápsula o tableta, nódulos revestidos de un agente en cápsula junto con polvo del otro agente, cada agente microencapsulado separadamente y a continuación combinados entre sí para usar en una tableta o cápsula, uso de un dispositivo transdérmico de compartimentos dobles o múltiples, etc. Debido a la incompatibilidad, los productos de combinación de los dos agentes en una solución inyectable pueden no ser realmente aceptables. Por propósitos de comodidad, se ha encontrado que una tableta comprimida y revestida de benazepril junto con polvo de amlodipina en una cápsula es la forma oral más deseable.

Por ejemplo, una formulación farmacéutica usada en la presente invención comprende entre 20 mg y 160 mg de hidrocloreto de benazepril; entre 3,4 y 25,843 mg de monohidrato de lactosa; entre 3,4 mg y 6,801 mg de almidón pregelatinizado; entre 0,068 mg y 1,360 mg de  $\text{SiO}_2$  coloidal; entre 1,360 mg y 5,440 mg de crospovidona; entre 23,4 mg y 185,843 mg de celulosa microcristalina; entre 1,340 mg y 8,4 mg de estearato magnésico; entre 6 mg y 40 mg de mesilato de amlodipina; entre 20 mg y 160 mg de fosfato cálcico dibásico y entre 2 mg y 160 mg de almidón glicolato sódico. Se añaden opcionalmente a la formulación entre 1,5 mg y 7,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; agua purificada; entre 0,075 mg y 0,375 mg de polisorbato 80; y una traza de talco.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica es una formulación en cápsulas que comprende un núcleo que comprende entre 20 mg y 160 mg de hidrocloreto de benazepril; entre 3,4 mg y 25,843 mg de monohidrato de lactosa; entre 3,4 mg y 6,801 mg de almidón pregelatinizado; entre 0,068 mg y 1,360 mg de  $\text{SiO}_2$  coloidal; entre 1,360 mg y 5,440 mg de crospovidona; entre 3,4 mg y 25,843 mg de celulosa microcristalina; entre 0,340 mg y 3,4 mg de estearato magnésico; y un polvo que comprende entre 6 mg y 40 mg de mesilato de amlodipina; entre 20 mg y 160 mg de celulosa microcristalina; entre 20 mg y 160 mg de fosfato cálcico dibásico; entre 2 mg y aproximadamente 16 mg de almidón glicolato sódico y entre 1 mg y 5 mg de estearato magnésico. Se añaden opcionalmente a la formulación entre 1,5 mg y 7,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; agua purificada; entre 0,075 mg y 0,375 mg de polisorbato 80; y una traza de talco.

Para los presentes propósitos, mamíferos preferidos son conejos, perros, cabras, cerdos, ovejas, caballos, vacas y primates, más preferiblemente primates, lo más preferiblemente seres humanos.

La invención gira además hacia un envase comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial.

Los siguientes ejemplos se presentan para ejemplificar la invención.

### Ejemplo 1

Mil cápsulas que contienen 20 mg de hidrocloreto de benazepril y besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de base de amlodipina para usar en la presente invención se preparan como sigue:

Núcleos de hidrocloreto de benazepril se preparan usando lo siguiente:

1. HCl de benazepril	20.000 mg
2. Monohidrato de lactosa	32.920 mg
3. Almidón pregelatinizado	5.000 mg
4. $\text{SiO}_2$ coloidal	1.000 mg
5. Crospovidona	2.000 mg
6. Celulosa microcristalina	10.000 mg
7. Aceite de ricino hidrogenado	4.000 mg
8. Agua purificada	según sea necesario

Los componentes 1-3 se muelen y se combinan entre sí y se añade agua para granular la combinación. Los gránulos húmedos se tamizan y se secan al horno. Los gránulos secados se muelen a continuación junto con los componentes 5-7. El componente 4 se tamiza y a continuación se mezcla con los otros ingredientes. La mezcla resultante se comprime a continuación en un núcleo.

Los núcleos así elaborados se revisten con una solución de revestimiento preparada como sigue:

9. Hidroxipropilmetilcelulosa	4.881 mg
10. Polisorbato 80	0,119 mg
11. Agua purificada	según sea necesario
12. Talco	traza

## ES 2 272 565 T3

El componente 10 se disuelve en el agua y el componente 9 se añade a la misma. Los núcleos previamente elaborados se revisten a continuación con esta solución y las tabletas revestidas húmedas se secan. Las tabletas secadas se espolvorean a continuación con el componente 12.

5 El besilato de amlodipina para la incorporación en la formulación se prepara como sigue:

	13. Besilato de amlodipina	6.944 mg
	14. Celulosa microcristalina	124.056 mg
10	15. Fosfato cálcico dibásico	63.000 mg
	16. Almidón glicolato sódico	4.000 mg
	17. Estearato magnésico	2.000 g

15 Los componentes 13-16 se mezclan entre sí y la mezcla combinada se tamiza y se vuelve a combinar. El componente 17 se tamiza separadamente y a continuación se combina con la mezcla combinada de nuevo que contiene la amlodipina.

20 Se usan cápsulas de gelatina dura N° 1 para encapsular un núcleo revestido que contiene hidrocloreto de benazepril junto con 200 mg del polvo que contiene besilato de amlodipina por cápsula.

### Ejemplo 2

25 Mil cápsulas que contienen 40 mg de hidrocloreto de benazepril y besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de base de amlodipina para usar en la presente invención se preparan como sigue:

Los núcleos de hidrocloreto de benazepril se preparan usando lo siguiente:

30	1. HCl de benazepril	40.000 mg
	2. Monohidrato de lactosa	7.090 mg
	3. Almidón pregelatinizado	5.440 mg
	4. SiO <sub>2</sub> coloidal	0,907 mg
35	5. Crospovidona	3.630 mg
	6. Celulosa microcristalina	9,070 mg
	7. Estearato magnésico	1.870 mg
	8. Agua purificada	traza

40 1. Premézclese en un granulador de tipo de bajo cizallamiento adecuado la sustancia farmacológica benazepril, monohidrato de lactosa y almidón pregelatinizado durante 20 minutos (el intervalo es de 5 a 30 minutos).

45 2. Granúlense los polvos premezclados con 26% de agua purificada (el intervalo es de 16 a 30%).

3. Después de la adición de agua, continúese granulando durante 15 minutos (el intervalo es de 5 a 30 minutos).

50 4. Muélase la granulación húmeda a través de un molino tamizador adecuado.

5. Séquese la granulación húmeda usando un equipo de secado adecuado, tal como un secador de lecho fluidizado, hasta menos de 1% (el intervalo es de 0,5% a 2%) de agua residual (pérdida durante el secado).

55 6. Muélase la granulación secada a través de un molino tamizador adecuado, junto con dióxido de silicio coloidal, crospovidona y celulosa microcristalina.

7. Cárguese la granulación molida a un equipo de combinación adecuado.

60 8. Añádase a los polvos del combinador estearato magnésico (tamizado a través de un tamiz de tamaño adecuado) y combínese durante 5 minutos (el intervalo es de 2 a 10 minutos).

65 9. Comprímase el material combinado en núcleos de tableta usando una máquina de compresión de tipo giratorio adecuada.

## ES 2 272 565 T3

Los núcleos así elaborados se revisten opcionalmente con una solución de revestimiento preparada como sigue:

5	9. Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 3 cps	4.881 mg
	10. Polisorbato 80	0,119 mg
	11. Agua purificada	según sea necesario
	12. Talco	traza

10 El componente 10 se disuelve en el agua y el componente 9 se añade a la misma. Los núcleos previamente elaborados se revisten a continuación con esta suspensión y las tabletas revestidas húmedas se secan. Las tabletas secadas se espolvorean a continuación con el componente 12.

El besilato de amlodipina para la incorporación a la formulación se prepara como sigue:

15	13. Besilato de amlodipina	13.888 mg
	14. Celulosa microcristalina	117.112 mg
	15. Fosfato cálcico dibásico	63.000 mg
	16. Almidón glicolato sódico	4.000 mg
20	17. Estearato magnésico	2.000 mg

25 Los componentes 13-16 se mezclan entre sí y la mezcla combinada se tamiza y se vuelve a combinar. El componente 17 se tamiza separadamente y a continuación se combina con la mezcla combinada de nuevo que contiene la amlodipina.

30 Cápsulas de gelatina dura N° 1 se usan para encapsular un núcleo revestido que contiene hidrocloreuro de benazepril junto con 200 mg del polvo que contiene besilato de amlodipina (intervalo 196 mg a 218 mg) por cápsula.

35

40

45

50

55

60

65



# REIVINDICACIONES

1. El uso de una combinación que comprende

- (1) un inhibidor de ACE, seleccionado del grupo que consiste en benazepril, benazeprilat y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y
- (2) amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención o el retardo del avance de un estado seleccionado de hipertensión, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, enfermedad cerebrovascular relacionada con la presión sanguínea, apoplejía, enfermedad pulmonar o hipertensión pulmonar y jaqueca;

en el que

- (i) la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma corresponde a de 6 mg a 40 mg de la base libre, y
- (ii) la cantidad del inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo corresponde a de 20 mg a 160 mg de hidrocloreuro de benazepril.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amlodipina es besilato de amlodipina.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el benazepril es hidrocloreuro de benazepril.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 21 a 160 mg.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo corresponde a más de 20 mg.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma corresponde a de 6 mg a 20 mg de la base libre.

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo corresponde a de 20 mg a 40 mg de hidrocloreuro de benazepril.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo corresponde a de 40 mg a 80 mg de hidrocloreuro de benazepril.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma corresponde a de 6 mg a 20 mg de base libre de amlodipina; y en el que la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de una cantidad correspondiente a de 20 a 80 mg, de 20 mg a 40 mg y de 40 mg a 80 mg de hidrocloreuro de benazepril.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente de la misma corresponde a 10 mg.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la cantidad de benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan de:

10 mg de base libre de amlodipina y 20 mg de HCl de benazepril,

10 mg de base libre de amlodipina y 40 mg de HCl de benazepril,

20 mg de base libre de amlodipina y 40 mg de HCl de benazepril y

20 mg de base libre de amlodipina y 80 mg de HCl de benazepril.

12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combinan en una sola forma de dosificación, de modo que la amlodipina y el benazepril estén físicamente separados entre sí.

13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o, lo más preferiblemente, como una combinación fija.

## ES 2 272 565 T3

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la forma de dosificación simple comprende una cápsula que comprende dentro de ella (a) polvo de amlodipina y (b) una tableta de benazepril comprimida revestida.

15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una segunda formulación que está libre del benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el benazepril está presente en una primera formulación que está libre de amlodipina.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha primera formulación y dicha segunda formulación han de administrarse en menos de una hora entre una y otra.

17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cada caso, es la dosificación diaria.