

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>1999.07.09</b>	(73) Titular(es): <b>NOVARTIS PHARMA GMBH</b>	
(30) Prioridade(s): <b>1998.07.10 US 113893</b>	<b>BRUNNER STRASSE 59 1230 WIEN</b>	<b>AT</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.05.18</b>	(72) Inventor(es): <b>MARC DE GASPARO</b>	<b>CH</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.09.23</b> <b>210/2015</b>	<b>RANDY LEE WEBB</b>	<b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO</b>	
	<b>RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epigrafe: **UTILIZAÇÃO COMBINADA DE VALSARTAN E BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO COM OBJETIVOS TERAPÊUTICOS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UM ESTADO OU DOENÇA SELECIONADA DO GRUPO QUE CONSISTE EM HIPERTENSÃO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (AGUDA OU CRÓNICA), DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA E CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA, ENFARTE DO MIOCÁRDIO E SUAS SEQUELAS, ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES E VENTRICULARES, FIBRILAÇÃO ATRIAL OU VIBRAÇÃO ATRIAL, ATEROSCLEROSE, ANGINA (TANTO ESTÁVEL COMO INSTÁVEL), INSUFICIÊNCIA RENAL (DIABÉTICA E NÃO DIABÉTICA), INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, ANGINA DE PEITO, DIABETES, HIPERTENSÃO EM DOENTES COM DMNID, ALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO, HIPERALDOSTERONISMO PULMONAR PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO, HIPERTENSÃO PRIMÁRIA E PULMONAR, ESTADOS DE INSUFICIÊNCIA RENAL, TAIS COMO A NEFROPATIA DIABÉTICA, GLOMERULONEFRITE, ESCLERODERMA, ESCLEROSE GLOMERULAR, PROTEINÚRIA DA DOENÇA RENAL PRIMÁRIA, E TAMBÉM A HIPERTENSÃO VASCULAR RENAL, RETINOPATIA DIABÉTICA, A GESTÃO DE OUTROS TRANSTORNOS VASCULARES, TAIS COMO A ENXAQUECA, A DOENÇA DE RAYNAUD, HIPERPLASIA LUMINAL, DISFUNÇÃO COGNITIVA (COMO A DE ALZHEIMER), E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, QUE COMPREENDE ADMINISTRAR UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DA COMBINAÇÃO DO (I) ANTAGONISTA DO AT1 VALSARTAN OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E (II) UM BLOQUEADOR DO CANAL DE CÁLCIO OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E UM VEÍCULO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL A UM MAMÍFERO COM NECESSIDADE DE TAL TRATAMENTO E COM A CORRESPONDENTE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA.

## **RESUMO**

### **"UTILIZAÇÃO COMBINADA DE VALSARTAN E BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO COM OBJETIVOS TERAPÊUTICOS"**

A invenção refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de um estado ou doença selecionada do grupo que consiste em hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva (aguda ou crônica), disfunção ventricular esquerda e cardiomiopatia hipertrófica, enfarte do miocárdio e suas sequelas, arritmias supraventriculares e ventriculares, fibrilação atrial ou vibração atrial, aterosclerose, angina (tanto estável como instável), insuficiência renal (diabética e não diabética), insuficiência cardíaca, angina de peito, diabetes, hipertensão em doentes com DMNID, aldosteronismo secundário, hiperaldosteronismo pulmonar primário e secundário, hipertensão primária e pulmonar, estados de insuficiência renal, tais como a nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria da doença renal primária, e também a hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, a gestão de outros transtornos vasculares, tais como a enxaqueca, a doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (como a de Alzheimer), e acidente vascular cerebral, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da combinação do (i) antagonista do AT<sub>1</sub> valsartan ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e (ii) um bloqueador do canal de cálcio ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável a um mamífero com necessidade de tal tratamento e com a correspondente composição farmacêutica combinada.

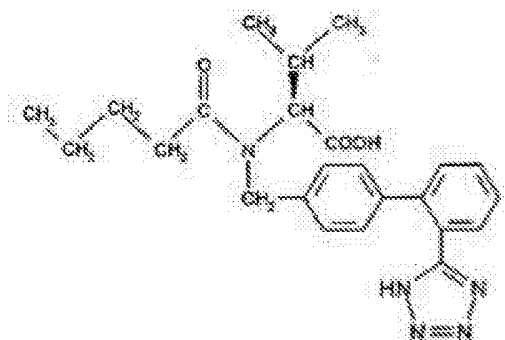
### DESCRIÇÃO

#### **"UTILIZAÇÃO COMBINADA DE VALSARTAN E BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO COM OBJETIVOS TERAPÊUTICOS"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica combinada para utilização no tratamento ou prevenção da hipertensão que compreende:

- (i) o antagonista do AT<sub>1</sub> valsartan ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
  - (ii) amlodipina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
- e um veículo farmaceuticamente aceitável.

O valsartan é especificamente e genericamente divulgado no documento EP 0443983 A. Valsartan é o antagonista do receptor (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2' (1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]amina (valsartan) de fórmula (I)



A classe de CCBs compreende essencialmente di-hidropiridinas (DHPs) e não-DHPs tal como CCBs do tipo diltiazem e do tipo verapamil.

O CCB utilizado na referida combinação é amlodipina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. A amlodipina pode

estar presente como um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o besilato.

O valsartan e a amlodipina a serem combinados podem estar presentes como sais farmacologicamente aceitáveis. Se estes compostos têm, por exemplo, pelo menos um centro básico, os mesmos podem formar sais de adição de ácido. Sais de adição de ácido correspondentes também podem ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos que têm pelo menos um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases. Sais internos correspondentes podem ainda ser formados, se um composto da fórmula compreender, por exemplo tanto um grupo carboxi como um grupo amino.

Um sal preferido é o besilato de amlodipina.

Os efeitos vasoconstritores da angiotensina II são produzidos pela sua ação sobre as células dos músculos lisos não estriados, a estimulação da formação de hormonas adrenérgicas adrenalina e noradrenalina, bem como o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, como resultado da formação de norepinefrina. A angiotensina II tem também influência no equilíbrio eletrolítico, produz por exemplo efeitos antinatriuréticos e antidiuréticos no rim e deste modo promove a libertação de, por um lado, do péptido vasopressina da glândula pituitária e, por outro lado, da aldosterona da glomerulosa adrenal. Todas estas influências desempenham um papel importante na regulação da pressão sanguínea, no aumento tanto no volume em circulação como na resistência periférica. A angiotensina II também está envolvida no crescimento e na migração celular e na formação da matriz extracelular.

A angiotensina II interage com receptores específicos na superfície da célula alvo. Foi possível identificar subtipos de receptores que são designados, por exemplo, receptores  $AT_1$  e  $AT_2$ . Nos últimos tempos têm sido feitos grandes esforços para identificar substâncias que se ligam ao receptor  $AT_1$ . Tais ingredientes ativos são muitas vezes denominados antagonistas da angiotensina II. Devido à inibição do receptor  $AT_1$  tais antagonistas podem ser utilizados por exemplo, como anti-hipertensivos ou para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

Entende-se, por conseguinte, que os antagonistas da angiotensina II são aqueles ingredientes ativos que se ligam ao subtipo do receptor  $AT_1$  mas não resultam na ativação do receptor.

A doença vascular hipertensiva prolongada e não controlada conduz, em última instância, a uma variedade de alterações patológicas em órgãos alvo, como o coração e os rins. A hipertensão sustentada pode levar também a uma maior ocorrência de acidente vascular cerebral. Por conseguinte, existe uma forte necessidade de avaliar a eficácia da terapêutica anti-hipertensiva, de um exame de eventos cardiovasculares adicionais, para além daqueles do abaixamento da tensão arterial, para se obter mais informações quanto aos benefícios do tratamento combinado.

A natureza das doenças de hipertensão vascular é multifatorial. Em certas circunstâncias, têm sido combinados fármacos com diferentes mecanismos de ação. No entanto, considerando apenas qualquer combinação de

fármacos com diferentes modos de ação não conduz necessariamente a combinações com efeitos vantajosos.

O antagonista AT<sub>1</sub> e o CCB reduzem o cálcio intracelular por mecanismos diferentes e complementares e facilitam os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico, sendo particularmente eficazes em reverter a disfunção do endotélio.

O mais surpreendente é a descoberta experimental de que a administração combinada do antagonista AT<sub>1</sub> valsartan, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um CCB, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, resulta não só num efeito terapêutico sinérgico, mas também em benefícios adicionais resultantes do tratamento combinado tais como um prolongamento surpreendente da eficácia e uma maior variedade do tratamento terapêutico. Isto inclui propriedades hemodinâmicas, renais, antiproliferativas, antitrombóticas e antiaterogénicas.

A medição da massa cardíaca para avaliar a regressão induzida pelo tratamento da hipertrofia proporcionou dados fornecidos apoiarem um efeito supra-aditivo da combinação da presente invenção. A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco independente para o desenvolvimento do enfarte do miocárdio. Desse modo, a diminuição eficaz da pressão sanguínea Associada à capacidade para regredir ou prevenir o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda tem um impacto sobre dois fatores importantes e contribuintes para a insuficiência cardíaca.

Outras vantagens são de que doses mais baixas dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com a presente

invenção podem ser utilizadas para reduzir a dosagem, por exemplo, que as dosagens necessitam frequentemente não só de serem menores mas são também aplicadas menos frequentemente, ou podem ser utilizadas para diminuir a incidência de efeitos secundários. Isto está de acordo com os desejos e requisitos dos doentes a serem tratados.

Pode ser mostrado que a terapêutica de combinação com valsartan e um bloqueador do canal de cálcio resulta numa terapêutica anti-hipertensora mais eficaz (tanto para a hipertensão maligna, essencial, reno-vascular, diabética, sistólica isolada, ou outro tipo secundário de hipertensão) através da melhoria da eficácia, bem como uma taxa de resposta maior.

A pessoa perita na técnica pertinente esta perfeitamente habilitada para selecionar um modelo de teste relevante para verificar as indicações terapêuticas aqui indicadas anteriormente e a seguir.

Foram levados a cabo estudos representativos com uma combinação de valsartan e amlodipina, por exemplo, aplicando a seguinte metodologia. Todas as experiências são realizadas em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) fornecidos por Taconic Farms, Germantown, Nova Iorque (Tac: N (SHR) FBR). Um dispositivo de radiotelemetria (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) foi implantado na aorta abdominal inferior de todos os animais de teste entre as idades de 14 a 16 semanas de idade. Deixou-se que todos os SHR recuperassem do procedimento de implante cirúrgico, durante pelo menos 2 semanas antes do início das experiências. O radiotransmissor foi fixado ventralmente à musculatura da

parede abdominal interior com uma sutura de seda para evitar o movimento. Os parâmetros cardiovasculares foram monitorizados continuamente através do radiotransmissor e foram transmitidos a um receptor onde o sinal digitalizado foi então recolhido e registado utilizando um sistema computadorizado de aquisição de dados. A pressão sanguínea (pressão arterial média, sistólica e diastólica) e a frequência cardíaca são monitorizados em SHR conscientes, movimentando-se livremente e sem serem incomodados nas suas gaiolas. A pressão sanguínea arterial e o ritmo cardíaco foram medidos a cada 10 minutos durante 10 segundos e foram registados. Os dados apresentados para cada rato representam os valores médios obtidos ao longo de um período de 24 horas e constituem os 144 pontos no tempo das amostras com a duração de 10 minutos recolhidos cada dia. Os valores da linha de base para a pressão sanguínea e a frequência cardíaca consistiram na média de três leituras consecutivas de 24 horas feitas antes do início do tratamento com os fármacos. Todos os ratos foram alojados individualmente numa sala com temperatura e humidade controladas, e foram mantidos num ciclo de 12 horas de luz/escuro.

Para além dos parâmetros cardiovasculares, foram também registadas determinações semanais do peso corporal em todos os ratos. Uma vez que todos os tratamentos foram administrados na água para beber, o consumo de água foi medido cinco vezes por semana. As doses de valsartan e amlodipina para ratos individuais foram então calculadas com base no consumo de água de cada rato, na concentração da substância de fármaco na água de beber, e nos pesos corporais individuais. Todas as soluções de fármaco na

água de beber foram preparadas de fresco a cada três ou quatro dias.

Após a conclusão do tratamento de 6 semanas, os SHR foram anestesiados e o coração foi-lhes removido rapidamente. Após a separação e remoção dos apêndices atriais, o ventrículo esquerdo e o ventrículo esquerdo mais o direito (total) são pesados e registados. A massa ventricular esquerda e a massa ventricular total foram então normalizadas em relação ao peso corporal e relatadas. Todos os valores relatados da pressão sanguínea e da massa cardíaca representam a média do grupo + erro padrão médio.

O valsartan e a amlodipina foram administrados através da água de beber, tanto isoladamente como em combinação, aos SHR com início às 18 semanas de idade e continuando durante 6 semanas. Com base num esquema fatorial, foram utilizados sete (7) grupos de tratamento para avaliar os efeitos da terapêutica de combinação sobre a pressão sanguínea e a frequência cardíaca. Os grupos de tratamento consistiam em Valsartan isoladamente na água de beber a uma concentração de 240 mg/litro (dose elevada), amlodipina isoladamente a uma concentração de 120 mg/litro (dose elevada), valsartan (120 mg/litro) + amlodipina (60), valsartan (120) + amlodipina (120), valsartan (240) + amlodipina (60), valsartan (240) + amlodipina (120) e um grupo de controlo com veículo na água de beber normal.

Desse modo, 4 grupos de SHR receberam terapêutica de combinação.

Realizaram-se estudos em SHR e demonstram que a adição de um CCB confere um benefício adicional em relação à

monoterapia com valsartan. A Área Sob a Curva (ASC) para a pressão sanguínea reflete as alterações em resposta a um tratamento de 6 semanas em SHR conscientes. Após a conclusão do período de tratamento de 6 semanas, os corações foram removidos para avaliação da massa do ventrículo esquerdo e foi normalizada em relação ao peso corporal.

Os resultados disponíveis indicam um efeito benéfico inesperado de uma combinação de acordo com a invenção.

É o objetivo desta invenção proporcionar uma composição de combinação farmacêutica, por exemplo, para o tratamento ou prevenção da hipertensão, cuja composição compreende (i) o antagonista do  $AT_1$  de valsartan ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e (ii) amlodipina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Nesta composição, os componentes (i) e (ii) são obtidos e administrados conjuntamente, numa forma de dose unitária combinada numa combinação fixa.

O ingrediente ativo correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável pode também ser utilizado na forma de hidrato ou incluir outros solventes utilizados para a cristalização.

As composições farmacêuticas para utilização de acordo com a invenção podem ser preparadas de um modo conhecido *per se* e são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, e administração parentérica a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem,

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo, isoladamente ou em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis transporta, especialmente adequados para aplicação entérica ou parentérica.

As novas preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, desde cerca de 10% a cerca de 100%, de preferência 80%, de preferência desde cerca de 20% a cerca de 60%, do ingrediente ativo. As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção para administração entérica ou parentérica são, por exemplo, aquelas em formas de dose unitária, tais como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, e além disso ampolas. Estas são preparadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Desse modo, as preparações farmacêuticas para utilização oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado, granulando uma mistura obtida, e processando a mistura ou grânulos, se desejado ou necessário, após adição de excipientes adequados para se obter comprimidos ou núcleos de comprimido revestidas com açúcar.

A determinação da dose dos ingredientes ativos necessária para alcançar o efeito terapêutico desejado está dentro da perícia dos que praticam a arte. A dose depende da espécie animal de sangue quente, da idade e do estado individual e da forma de administração. No caso normal, uma dose diária aproximada no caso de administração oral para um doente que pesa aproximadamente 75 kg para aplicação oral é de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg, especialmente cerca de

20 a cerca de 120 mg, mais preferencialmente cerca de 40 mg a cerca de 80 mg para o valsartan e cerca de 1,0 mg a cerca de 180 mg, de preferência cerca de 2,5 mg a cerca de 50 mg, para o CCB.

O exemplo seguinte ilustra a invenção acima descrita; no entanto, não tem a intenção de limitar a sua extensão, de modo algum.

Formulação de Comprimido de Valsartan 80 mg + Amlodipina 5 mg (Compressão por rolos)

Dosagem (mg)	80 mg Valsartan + 5 mg Amlodipina
Diâmetro (mm)	9
Forma	redonda
Linha de corte	não tem
Peso do comprimido	215

Formulação de Comprimido de Valsartan 80 mg + amlodipina 5 mg

	Intensidade da Dosagem	Função do Excipiente na Formulação	80 mg Valsartan + 5 mg Amlodipina
I.	Compactado		mg:
1.	Valsartan DS	substância ativa	80,0
2.	Amlodipina DS	substância ativa	5,0
3.	Avicel PH 102	enchimento	104,0
4.	PVPP-XL	desintegrante	20,0
5.	Aerosil 200	deslizante	0,75
6.	Estearato de magnésio	lubrificante	2,5
II.	Fase exterior		
7.	Aerosil 200	deslizante	0,75
8.	Estearato de magnésio	lubrificante	2,0
	total		215,0

Lisboa, 07 de outubro de 2015

### **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica combinada para utilização no tratamento ou prevenção da hipertensão que compreende:  
(i) o antagonista do AT<sub>1</sub> valsartan ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;  
(ii) amlodipina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e  
um veículo farmaceuticamente aceitável,  
em que a composição combinada é uma forma de dose unitária combinada numa combinação fixa.
2. Composição farmacêutica combinada para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (ii) é besilato de amlodipina.

Lisboa, 07 de outubro de 2015