

(11) Número de Publicação: **PT 1682122 E**

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

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/41** (2007.10) **A61K 31/4965**  
(2007.10)

**A61K 31/549** (2007.10) **A61K 45/06** (2007.10)

**A61P 3/10** (2007.10) **A61P 5/00** (2007.10)

**A61P 5/18** (2007.10) **A61P 5/48** (2007.10)

**A61P 5/50** (2007.10) **A61P 9/00** (2007.10)

**A61P 9/02** (2007.10) **A61P 9/04** (2007.10)

**A61P 9/10** (2007.10) **A61P 27/06** (2007.10)

**A61P 43/00** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2004.11.02**

(30) Prioridade(s): **2003.11.03 GB 0325605**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.07.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.03.26**  
**118/2008**

(73) Titular(es):

**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL** **CH**

(72) Inventor(es):

**DANIEL LUCIUS VASELLA** **CH**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE ANTAGONISTAS AT1, AMILORIDE OU TRIANTERENO, E UM DIURÉTICO**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"COMBINAÇÃO DE ANTAGONISTAS AT<sub>1</sub>, AMILORIDE OU TRIANTERENO,  
E UM DIURÉTICO"**

A invenção relaciona-se com uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, compreendendo, respectivamente: (i) um antagonista do receptor AT<sub>1</sub>, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e (ii) o diurético amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e (iii) um outro diurético ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

**DESCRIÇÃO****"COMBINAÇÃO DE ANTAGONISTAS AT<sub>1</sub>, AMILORIDE OU TRIANTERENO,  
E UM DIURÉTICO"**

A invenção relaciona-se com uma combinação, tal como uma preparação combinada ou composição farmacêutica, respectivamente, compreendendo

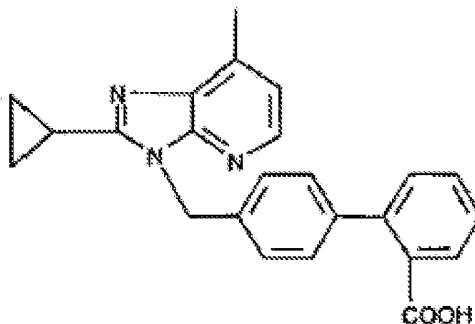
(i) valsartan ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e

(ii) amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e

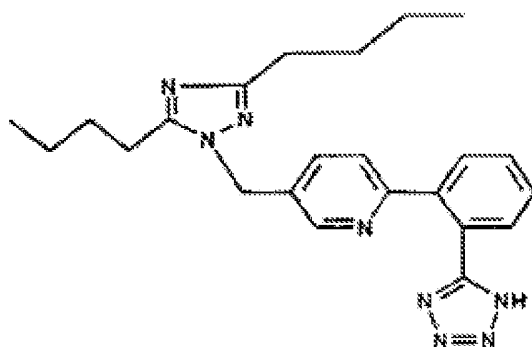
(iii) um outro diurético, como um diurético tiazida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> (também denominados antagonistas do receptor da angiotensina II ou ARB) são entendidos como sendo as substâncias activas que se ligam ao subtipo de receptor AT<sub>1</sub> do receptor da angiotensina II porém não resultam na inactivação do receptor. Como consequência da inibição do receptor AT<sub>1</sub>, estes antagonistas podem, por exemplo, ser utilizados como anti-hipertensores para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

A classe dos antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> compreende compostos que têm características estruturais diferentes, sendo essencialmente preferidas as não peptídicas. Por exemplo, pode ser feita referência aos compostos que são seleccionados do grupo que consiste em valsartan (cf. EP 443 983), losartan (cf. EP 253 310), candesartan (cf. 459 136), eprosartan (cf. EP 403 159), ibesartan (cf. EP 503 785), tasosartan (cf. EP 25 539 066), telmisartan (cf. EP 522 314), o composto com a designação E-1477 de fórmula seguinte:



o composto com a designação SC-52458 de fórmula seguinte



e o composto com a designação de composto ZD-8731 de fórmula seguinte



(ii) amiloride ou um seu sal farmacologicamente aceitável e

(iii) hidroclorotiazida ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

São preferidas as combinações, tais como preparações combinadas ou composições farmacêuticas, respectivamente, que compreendem

(i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável; e

(ii) cloridrato de amiloride; e

(iii) hidroclorotiazida.

A estrutura dos agentes activos identificados por nomes genéricos ou comerciais pode ser obtida da edição actual do manual especializado "*The Merck Index*" ou de bases de dados como, por exemplo, *Life Cycle Patents International* (e.g. IMS World Publications). Qualquer especialista na matéria é perfeitamente capaz de identificar os agentes activos e, com base nessas referências, está também habilitado a fabricar e testar as indicações e as propriedades farmacêuticas em modelos de teste normalizados, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Os ingredientes activos correspondentes ou os

seus sais farmacologicamente aceitáveis também podem ser utilizados na forma de um solvato, tal como um hidrato, ou incluindo outros solventes, utilizados para cristalização.

Os compostos a ser combinados podem estar presentes como sais farmacologicamente aceitáveis. Se estes compostos tiverem pelo menos um centro básico, podem formar sais de adição de ácidos. Também podem ser formados os sais de adição de ácidos correspondentes, tendo, se desejado, um centro básico adicional presente. Os compostos que têm um grupo ácido (por exemplo, COOH) também podem formar sais com bases.

Os diuréticos amiloride ou triantereno ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável, bloqueiam os canais de Na<sup>+</sup> nos túbulos distais avançados e nos canais de captação por aumento da perda de iões sódio e cloreto em simultâneo com a redução da excreção de potássio. Sabe-se que diuréticos tiazidas reduzem a reabsorção de electrólitos dos túbulos renais, aumentando assim a excreção de iões sódio e cloreto e conseqüentemente de água. A excreção do potássio também é aumentada através da administração de e.g. hidroclorotiazida. A combinação de amiloride, especialmente do seu cloridrato, ou de triantereno, respectivamente, e de um diurético tiazida, por exemplo, hidroclorotiazida, aumenta a excreção dos iões sódio e cloreto ao mesmo tempo que diminui os efeitos caliuréticos.

O que é mais surpreendente é a constatação experimental de que a administração combinada da combinação de

(i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(ii) amiloride ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(iii) um outro diurético ou um seu sal farmacologicamente aceitável

resulta não só num efeito terapêutico vantajoso, especialmente potenciação, preferencialmente sinérgica, mas também em vantagens adicionais resultantes do tratamento combinado e de efeitos vantajosos adicionais surpreendentes em comparação com uma monoterapêutica aplicando só um dos compostos farmacologicamente activos utilizados nas combinações aqui descritas.

Em particular, o que é mais surpreendente é a constatação experimental de que a combinação da presente invenção resulta não só num efeito terapêutico vantajoso, especialmente potenciação, preferencialmente sinérgico, mas também em vantagens adicionais resultantes do tratamento combinado tais como uma surpreendente prolongamento da eficácia, uma mais ampla variedade de tratamento terapêutico e efeitos vantajosos surpreendentes em doenças e patologias aqui descritas adiante.

Além disso, um efeito surpreendente da combinação da presente invenção é um maior abaixamento da tensão arterial com menor dose de cada componente da terapêutica a três.

- Melhor manipulação e homeostasia do potássio

- Melhor protecção do miocárdio devido aos efeitos hemodinâmicos dos três componentes e ao efeito protector do valsartan e do amiloride. De facto, o valsartan por bloqueamento das acções prejudiciais de AT II sobre a perfusão do miocárdio e a remodelação após isquémia do miocárdio e necrose e o amiloride por bloqueamento do permutador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  que desempenham um papel na lesão de reperfusão da isquémia podem proteger o miocárdio em grande medida na isquémia repetitiva e no enfarte agudo do miocárdio.

Pode ser demonstrado por modelos de ensaio estabelecidos e especialmente os modelos de teste aqui descritos que a combinação dos agentes terapêuticos seleccionados do grupo que consiste em (i) a (iii) resulta numa prevenção ou de preferência num tratamento mais eficaz das doenças especificadas a seguir. Em particular, pode demonstrar-se por modelos de ensaio estabelecidos e especialmente por modelos de ensaio aqui descritos que a combinação da presente invenção resulta numa prevenção ou de preferência num tratamento mais eficaz das doenças aqui especificadas a seguir.

Se forem tomados de forma simultânea, isso resulta não somente num efeito terapêutico vantajoso, especialmente um efeito sinérgico, como também em vantagens adicionais que resultam do tratamento simultâneo tal como um prolongamento surpreendente de eficácia, uma variedade mais ampla de tratamento terapêutico e efeitos vantajosos surpreendentes, como por exemplo, um menor aumento de peso, em doenças e patologias associadas a diabetes mellitus, para várias combinações como as aqui descritas. Além disso, para um doente ser humano, especialmente para pessoas idosas, é mais conveniente e mais fácil lembrar-se de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo, *e.g.* antes de uma refeição, do que desfasadamente, *i.e.* de acordo com um programa de tratamento mais complicado. Mais preferencialmente, ambos os ingredientes activos são administrados como uma combinação fixa, *i.e.* como um único comprimido, em todos os casos aqui descritos. Tomar um único comprimido é ainda mais fácil de resolver do que tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Além disso, a embalagem pode ser feita com menos esforço.

O termo "sinérgico" tal como aqui utilizado significa que o efeito conseguido com os métodos e as composições da presente invenção é maior do que a soma dos efeitos que resultam dos métodos e das composições compreendendo os ingredientes activos desta invenção separadamente.

O especialista na técnica pertinente está totalmente capacitado para seleccionar um modelo de ensaio animal, relevante e normalizada para provar as indicações terapêuticas e os efeitos vantajosos aqui indicados anteriormente e apresentados adiante.

As actividades farmacêuticas obtidas pela administração de representantes da classe dos antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> ou diuréticos, respectivamente, ou da combinação de agentes activos utilizados de acordo com a presente invenção podem ser demonstradas e.g. por utilização dos correspondentes modelos farmacológicos conhecidos na técnica pertinente. O especialista na técnica pertinente está totalmente capacitado para seleccionar um modelo de ensaio animal relevante para provar as indicações terapêuticas e efeitos vantajosos aqui indicados anteriormente e apresentados adiante.

Os efeitos vantajosos sobre a tensão arterial podem ser demonstrados, por exemplo, no modelo de ensaio descrito por R. L. Webb *et al.*, em *J. Hypertension*, 16:843-852, 1998.

Métodos:

A combinação de acordo com a presente invenção compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrada por várias vias de administração mas são testadas neste exemplo

utilizando uma perfusão contínua através de mini bombas osmóticas implantadas subcutaneamente. Cada um dos agentes pode ser testado numa ampla gama de dosagens para determinação do nível óptimo de dosagem do fármaco em relação a cada um dos agentes em combinação para provocar a resposta máxima. Para estes estudos, é preferida a utilização de grupos de tratamento consistindo em pelo menos 6 animais por grupo. Cada estudo é melhor executado sendo os efeitos do grupo de tratamento com a combinação determinados ao mesmo tempo que são avaliados os componentes individuais. Embora os efeitos do fármaco possam ser observados na administração aguda (tal como 1 dia), é preferido observar as respostas num cenário crónico como indicado adiante em que foram realizadas experiências durante um período de observação de duas a três semanas. O estudo no longo prazo tem duração suficiente para permitir que ocorra o desenvolvimento completo das respostas compensatórias e portanto, o efeito observado vai ter maior probabilidade de apresentar as respostas reais do sistema de ensaio que representam efeitos continuados ou persistentes. Os efeitos sobre a tensão arterial ilustrados adiante representam um efeito sinérgico anti-hipertensor quando os dois agentes são utilizados em combinação.

#### Análise Estatística:

A terapêutica de combinação pode ser comparada com a dos grupos de monoterapêutica através da determinação da alteração máxima da tensão arterial ou da área sob a

curva (AUC) em relação à alteração da tensão arterial ao longo do tempo em cada um dos grupos de tratamento. Todos os valores estão representados como a média  $\pm$  MEP do grupo. É obtida a significância estatística quando  $p < 0,05$ . Os valores da AUC para cada um dos grupos de tratamento podem ser comparados estatisticamente utilizando um ANOVA a um factor seguido pela análise *post-hoc* apropriada, por exemplo, através da realização de um teste de Turkey.

#### Resultados:

A tensão arterial pode ser reduzida em grau semelhante utilizando dosagens menores de cada um dos componentes quando administrados em combinação do que quando são administradas monoterapêuticas individuais. Uma constatação inesperada adicional é que a tensão arterial pode ser baixada num maior grau com a combinação do que quando é administrado o composto individual de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável do mesmo por si só numa dosagem maior.

Esses efeitos vantajosos podem ser demonstrados, por exemplo, no modelo de teste descrito por G. Jeremic *et al.*, em *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 27:347-354, 1996.

Por exemplo, o potencial valioso da combinação da presente invenção para a prevenção e tratamento de enfarte do miocárdio (incluindo a indicação pós-enfarte do miocárdio para retardar a progressão para insuficiência

cardíaca congestiva) pode ser encontrado utilizando o modelo de teste seguinte.

### **Concepção do Estudo**

No estudo a ser realizado, a oclusão permanente da artéria coronária (CAO) em ratos é utilizada como um modelo de enfarte agudo do miocárdio. As experiências são realizadas com 5 grupos de tratamento caracterizados pelas seguintes particularidades:

- animais operados de modo simulado,
- CAO + veículo,
- CAO + valsartan (val) ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- CAO + amiloride (ami),
- CAO + hidroclorotiazida (HCTZ);
- CAO + valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, + amiloride + hidroclorotiazida.

Durante o estudo são determinadas as seguintes variáveis:

- tamanho do enfarte
- volume da câmara do ventrículo esquerdo (VE)
- densidade do colagénio intersticial e perivascular do miocárdio aliviado do ventrículo esquerdo
- teor das proteínas COL-I e COL-III no miocárdio aliviado do ventrículo esquerdo por transferência de

Western.

- área em corte transversal dos cardiomiócitos e comprimento em secções de miocárdio do ventrículo esquerdo
- concentrações de renina e de aldosterona no plasma
- concentração de sódio, potássio e aldosterona na urina
- tensão arterial em animais conscientes
- tensão arterial no ventrículo esquerdo e na carótida em animais anestesiados.

#### Metodologia

**Tamanho do Enfarte:** Secções histológicas transversais com seis  $\mu\text{m}$  de espessura do ventrículo esquerdo são coradas com nitro-azul de tetrazólio e filmadas com uma câmara de vídeo B/W XC=77CE DCCD (Sony). A imagem resultante é processada num sistema de análise de imagens KS 300 (Carl Zeiss Vision) utilizando um software especialmente desenvolvido (Porzio *et al.*, 1995). Um único operador cego em relação ao tratamento define interactivamente os limites do septo interventricular, e a área enfartada em cada secção é identificada de forma semi-automática como a área de tecido ventricular não corado. O software calcula de forma automática para cada componente da secção ventricular definida como a câmara, septo, área enfartada, parede do VE enfartado e parede do VE viável, um conjunto de parâmetros geométricos (Porzio *et al.*, 1995).

**Histologia:** Os corações são fixados *in situ*, por

perfusão retrógrada com formaldeído a 4% tamponado após a paragem em diástole por injeção i.v. de KCl 0,5 M. Depois da fixação, o ventrículo esquerdo (VE) e a parede livre do ventrículo direito são pesadas separadamente; o diâmetro mais longo do VE é medido com um compasso. As secções histológicas do VE são coradas com hematoxilina & eosina para exame qualitativo e para quantificar a área em corte transversal dos cardiomiócitos através de uma rotina de análise de imagem semi-automatizada. A deposição do colagénio intersticial no VE é avaliada em secções coradas com vermelho Sirius através de uma rotina de análise de imagem semi-automatizada (Masson *et al.*, 1998)

**Teor de colagénio intersticial do miocárdio aliviado do ventrículo esquerdo:** O tecido do ventrículo esquerdo no miocárdio aliviado é homogeneizado, submetido a electroforese em PAGE-SDS e electrotransferido para uma membrana de nitrocelulose. As manchas são expostas a anti-corpos primários, *i.e.* anti-soro de coelho anti-colagénio de rato do tipo I ou do tipo III (Chemicon). Os anticorpos primários são reconhecidos por anticorpos secundários conjugados com fosfatase alcalina (para o colagénio de tipo I) ou peroxidase (colagénio de tipo III).

**Volume da câmara ventricular esquerda:** O volume da câmara ventricular esquerda é determinado em corações parados em diástole (KCl) e fixados em formol sob uma pressão hidrostática equivalente à pressão diastólica final medida do VE. Uma haste métrica é inserida no ventrículo

esquerdo para medir o comprimento interno do ventrículo esquerdo. Os diâmetros transversais da câmara do VE são medidos em secções transversais com 1 mm de espessura próximo da base e do ápice do ventrículo (Jeremic *et al.*, 1996). O volume da câmara é computado a partir de uma equação que integra os diâmetros transversais e o comprimento interno.

**Hemodinâmica sistêmica e ventricular esquerda:** Um transdutor de pressão de micropona (Millar SPC-320) ligado a um gravador (Windograf, Gould Electronics) é inserido na artéria carótida direita para o registro das tensões arteriais sistólica e diastólica. O transdutor de pressão é empurrado para o interior do VE para medir as tensões sistólica do VE (LVSP) e diastólica final do VE (LVEDP), a primeira derivada da tensão do VE ao longo do tempo ( $+dP/dt$ ) e a frequência cardíaca.

**Tensão arterial não invasora:** A tensão arterial sistólica e a frequência cardíaca são medidas pelo método da bainha na cauda (Letica LE 5002) em ratos conscientes.

**Eletrólitos e hormonas na urina:** Os ratos são alojados em gaiolas metabólicas e a urina de 24 horas é colhida em 1 mL de HCl 6 N. Mede-se a ingestão de água. As catecolaminas da urina são extraídas em colunas Bonderlut C18 (Varian), separadas por HPLC (coluna analítica ApeX-II C18, 3  $\mu$ m, 50 x 4,5 mm, Jones Chromatography) e quantificadas com um detector electroquímico (Coulochem II, ESA)

(Goldstein *et al.*, 1981). A aldosterona do plasma e da urina, e a angiotensina II do plasma são determinadas com radioimunodoseamentos específicos (Aldoctk-2, DiaSorin e Angiotensin II, Nichols Diagnostics). O sódio e o potássio da urina são medidos por fotometria de chama.

### **Tamanho das Amostras**

São suficientes 10 animais analisáveis em cada um dos grupos de tratamento para detectar diferenças biologicamente significativas. Somente ratos com um tamanho de enfarte de pelo menos 10% da área da secção do VE são incluídos na análise final.

A disfunção endotelial está a ser reconhecida como um factor importante nas doenças vasculares. O endotélio desempenha um papel bimodal como a fonte de diversas hormonas ou produtos secundários com efeitos opostos: vasodilatação e vasoconstrição, inibição ou promoção do crescimento, fibrinólise ou trombogénese, produção de anti-oxidantes ou de agentes de oxidação. Os animais hipertensos geneticamente predispostos com disfunção endotelial, constituem um modelo válido para a avaliação da eficácia de uma terapêutica cardiovascular.

A disfunção endotelial é caracterizada, por exemplo, por stress de oxidação aumentado, causando a redução do óxido nítrico, factores aumentados envolvidos na coagulação ou fibrinólise tais como o inibidor 1 da

activação do plasminogénio (PAI-1), factor de tecidos (TF), activador do plasminogénio de tecidos (tPA), adesão aumentada de moléculas tais como ICAM e VCAM, factores de crescimento aumentados tais como bFGF, TGF $\beta$ , PDGF $\alpha$  e VEGF, todos eles os factores que causam inflamação do crescimento celular e fibrose.

O tratamento e.g. da disfunção endotelial pode ser demonstrado no seguinte ensaio farmacológico:

#### Material e métodos

SHR machos com 20-24 semanas adquiridos a RCC Ltd (Fullingsdorf, Suíça) são mantidos numa sala com controlo de temperatura e iluminação com acesso livre a ração para ratos (Nafeg 9331, Gossau, Suíça) e água da torneira. A experiência é realizada de acordo com as directrizes da NIH e aprovadas pelo Canton Veterinary Office (Bew 161, Kantonales Veterinäramt, Liestal, Suíça). Todos os ratos são tratados com o inibidor da síntese de NO L-NAME (Sigma Chemicals) administrado na água para beber (50 mg/L) durante 12 semanas. A dose diária média de L-NAME calculada a partir da água consumida foi de 2,5 mg/kg/dia (gama de 2,1-2,7).

Os ratos podem ser divididos em cinco grupos: grupo 1, controlo (n = 40); Grupo 2, valsartan (val; n = 40); Grupo 3, amiloride (ami; n = 30); Grupo 4 hidroclorotiazida (HCTZ; n = 30); Grupo 4, uma combinação

(val-ami-HCTZ) (n = 30). Os fármacos são administrados do fluido de beber. As doses a ser usadas são seleccionadas do trabalho de Sweet *et al.*, (1987) indicando uma sobrevivência significativamente aumentada nos ratos com enfarte do miocárdio curado. O efeito vasoconstritor de Ang II a 1 mg/kg obtido nos ratos de controlo normotensos pode ser reduzido depois do tratamento com o composto de fórmula (I) na forma de hemi-fumarato (Gervais *et al.*, 1999).

O peso corporal é medido a cada semana. A pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca são registradas através de pletismografia da bainha na cauda 3 e 2 semanas antes do início do estudo e 2 semanas depois da administração do fármaco. A urina é recolhida durante um período de 24 horas dos ratos mantidos em gaiolas (metabólicas) individuais na semana anterior ao início do tratamento e nas semanas 4 e 12 para a medição do volume e determinação de proteína, creatinina, sódio e potássio utilizando métodos laboratoriais correntes. Nos mesmos pontos de tempo, são recolhidas amostras de sangue do plexo retro-orbital (máximo 1 mL) para doseamentos de creatinina, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>.

Dez ratos de cada grupo são sacrificados às 4 semanas para colheita dos rins e do coração para análise morfológica. Os restantes ratos são sacrificados às 12 semanas. Regista-se o peso do coração e dos rins. A amostragem terminal do sangue é executada em EDTA a 5% às 4 semanas (estudo morfométrico) e às 12 semanas (final do

estudo) para a aldosterona, determinação por radioimuno-doseamento com a utilização de um estojo ("kit") "DPC coat-a-count aldosterone-RIA" (Bühlmann, Suíça).

### **Análise Estatística:**

Todos os dados são expressos como média  $\pm$  MEP. A análise estatística é realizada com a utilização de ANOVA a um factor, seguida por um teste de Duncan de gamas múltiplas e um teste de Newman-Keuls, 7 para comparação entre os diferentes grupos. Os resultados com um valor da probabilidade inferior a 0,05 são considerados estatisticamente significativos.

### **Resultados:**

Mesmo em doses que não reduzem a tensão, a administração da combinação da presente invenção leva a uma melhoria significativa nas taxas de sobrevivência.

Pode demonstrar-se um melhoramento da regressão da aterosclerose sem afectar os níveis de lípidos no soro, por exemplo, por utilização do modelo animal descrito por H. Kano *et al.*, em *Biochemical and Biophysical Research Communications* 259, 414-419 (1999).

Que os compostos ou as combinações de acordo com a presente invenção podem ser utilizados para a regressão de uma aterosclerose induzida por uma dieta de colesterol,

pode ser demonstrado com a utilização do modelo de teste descrito, e.g., por C. Jiang *et al.* em *Br. J. Pharmacol.* (1991), 104, 1033-1037.

Outras das vantagens decorrentes da aplicação da composição da presente invenção são poder ser utilizadas doses mais baixas dos fármacos individuais a ser combinados de acordo com a presente invenção para a redução da dosagem, por exemplo, que as dosagens precisam de ser não só menores mas também aplicadas menos frequentemente, ou podem ser utilizadas de forma a diminuir a incidência de efeitos secundários. Isto está de acordo com os desejos e as necessidades dos doentes a ser tratados.

#### Concepção de Programas Clínicos

É iniciado um estudo de concepção factorial de doentes hipertensos não tratados ou previamente tratados com a finalidade de seleccionar qual ou quais as doses mais apropriadas para utilização subsequente. O início da dosagem positiva seleccionada é baseado na sinergia no abaixamento da tensão arterial, baixa incidência de efeitos secundários e melhor manipulação do potássio na combinação. Este estudo inclui até 120 doentes em cada uma das células das doses exploradas de monoterapêutica e/ou da combinação comercializada de dois ou três componentes da combinação tripla.

Além disso, é realizado o estudo de não resposta

para mostrar que a adição de um terceiro agente da combinação pode provocar um abaixamento adicional da tensão arterial em mais doentes sob controlo sem o aumento dos efeitos secundários. Este estudo ou estudos mostram que esta combinação tripla proporciona uma protecção adicional do miocárdio em doentes com enfarte do miocárdio, síndrome coronariana aguda, doença cardíaca isquémica, revascularização do miocárdio na fase aguda ou crónica da oclusão coronariana. Essa reivindicação é sustentada por estudos clínicos que medem os marcadores de isquémia e de lesão do miocárdio, tais como fracção de ejeção, dimensões do ventrículo esquerdo e contractilidade medidas por MRI, ecografia, cintigrafia, etc. Além disso medição da recuperação do miocárdio por cintigrafia com tecnécio ou outra medição apropriada da recuperação do miocárdio.

De preferência, as quantidades terapêuticas eficazes conjuntas dos agentes activos de acordo com a combinação da presente invenção podem ser administradas simultaneamente ou em sequência por qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixa.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção tal como aqui descrita anteriormente e daqui em diante pode ser utilizada para utilização simultânea ou sequencial por qualquer ordem, para utilização separada ou como uma combinação fixa.

Além disso, a presente invenção relaciona-se com a utilização de uma combinação que compreende

(i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(ii) amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacologicamente aceitável e

(iii) um outro diurético ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

para o fabrico de um medicamento para a prevenção, atraso da progressão, tratamento de uma doença ou patologia selecionada do grupo que consiste em

(a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, restenose após angioplastia transluminal percutânea, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;

(b) aterosclerose, resistência à insulina e síndrome X, diabetes mellitus do tipo 2, obesidade, nefropatia, hipotireoidismo, sobrevivência após enfarte do miocárdio (IM), doenças cardíacas coronárias, hipertensão em idosos, hipertensão dislipidémica familiar, aumento da formação de colagénio, fibrose, e remodelação após hipertensão (efeito antiproliferativo da combinação), todas estas doenças ou patologias associadas a ou sem hipertensão;

(c) disfunção endotelial com ou sem hipertensão;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerose e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma; além disso

(f) hipertensão sistólica isolada (ISH),

(g) retinopatia diabética, e

(h) doença vascular periférica.

A invenção relaciona-se ainda com uma composição farmacêutica para a prevenção, atraso da progressão, tratamento de uma doença ou patologia selecionada de

(a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, restenose após angioplastia transluminal percutânea, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;

(b) aterosclerose, resistência à insulina e síndrome X, diabetes mellitus do tipo 2, obesidade, nefropatia, hipotireoidismo, sobrevivência após enfarte do miocárdio (IM), doenças cardíacas coronárias, hipertensão em idosos, hipertensão dislipidêmica familiar, aumento da formação de colagénio, fibrose, e remodelação após hipertensão (efeito antiproliferativo da combinação), todas estas doenças ou patologias associadas a ou sem hipertensão;

(c) disfunção endotelial com ou sem hipertensão;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerose e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma; além disso

(f) hipertensão sistólica isolada (ISH),

(g) retinopatia diabética, e

(h) doença vascular periférica;

compreendendo

(i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(ii) amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(iii) um outro diurético ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

e um veículo farmacologicamente aceitável.

Outras vantagens quando da aplicação da composição da presente invenção são que podem ser utilizadas doses

mais baixas dos fármacos individuais a ser combinados de acordo com a presente invenção para reduzir a dosagem, por exemplo, que as dosagens não necessitam somente de ser quase sempre menores mas também de ser aplicadas com menos frequência, ou que podem ser utilizadas de modo a diminuir a incidência de efeitos secundários. Isto está de acordo com os desejos e os requisitos dos doentes a ser tratados.

De preferência, as quantidades conjuntas terapêuticamente eficazes dos agentes activos de acordo com a combinação da presente invenção podem ser administradas simultaneamente ou sequencialmente por qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixa.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção tal como aqui descrita anteriormente e adiante pode ser utilizada para utilização simultânea ou sequencial por qualquer ordem, para utilização separada ou como uma combinação fixa.

Essas preparações farmacêuticas são para administração entérica, como oral e também rectal ou parentérica, a homotermos, compreendendo as preparações do composto farmacologicamente activo só ou conjuntamente com substâncias auxiliares farmacêuticas habituais. Por exemplo, as preparações farmacêuticas consistem em desde cerca de 0,1% a 90%, de preferência desde cerca de 1% a cerca de 80%, do composto activo. As preparações farmacêuticas para administração entérica ou parentérica, e também para

administração ocular, estão, por exemplo, em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e também ampolas. Estas são preparadas de modo que é conhecido *per se*, por exemplo utilizando processos convencionais de mistura, granulação, revestimento, solubilização ou liofilização. Assim, as preparações farmacêuticas para utilização oral podem ser obtidas por combinação do composto activo com excipientes sólidos, se desejado granulando uma mistura que tenha sido obtida, e, se exigido ou necessário, processando a mistura ou o granulado em comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos depois de terem sido adicionadas substâncias auxiliares adequadas.

A dosagem do composto activo pode depender de uma variedade de factores, tais como o modo de administração, a espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

As dosagens de preferência para os ingredientes activos da combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção são as dosagens terapêuticamente eficazes, de modo especial aquelas que estejam comercialmente disponíveis.

Normalmente, no caso de administração oral, calcula-se e.g. uma dose diária aproximada de 1 mg a 360 mg para um doente com aproximadamente 75 quilos de peso.

A dosagem do composto activo pode depender de uma variedade de factores, tais como o modo de administração, a espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

A preparação farmacêutica será fornecida na forma de uma forma de dosagem unitária adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido para tratamento oral.

O valsartan, como um representante da classe dos antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> será proporcionado como uma forma de dosagem unitária adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz, e.g. de 20 mg a 320 mg, de valsartan que pode ser administrada a doentes. A administração da substância activa pode ser feita até três vezes por dia, começando e.g. com uma dose diária de 20 mg ou 40 mg de valsartan, aumentando via 80 mg por dia e depois para 160 mg por dia até 320 mg por dia. De preferência o valsartan é administrado duas vezes por dia com uma dose de 80 mg ou 160 mg, respectivamente. As doses correspondentes podem ser tomadas, por exemplo, de manhã, ao meio dia ou no início da noite. De preferência é uma administração b.i.d..

A hidroclorotiazida será proporcionada numa forma unitária de dosagem adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz, e.g. de 5 mg a 50 mg que pode ser administrada aos doentes. As doses preferidas por forma de dosagem unitária são de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg. A administração do ingrediente activo pode ocorrer até três vezes por dia.

As dosagens de amiloride ou de triantereno, respectivamente, são as que são usadas normalmente para a monoterapêutica, mais preferencialmente na gama mais baixa das doses prescritas. A administração do ingrediente activo pode ocorrer até três vezes por dia.

São especialmente preferidas as combinações de dose baixa.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção acima descrita:

cloridrato de amiloride, e (iii) uma dose de hidrociorotiazida seleccionada de 12,5 e 25 mg de hidrociorotiazida.

São preferidas as formas de dosagem unitárias ou uma unidade de dosagem individual compreendendo (i) uma dose de valsartan seleccionada de 40 mg, 80 mg, 160 mg e 320 mg de valsartan, (ii) 5 mg de cloridrato de amiloride, e (iii) uma dose de hidrociorotiazida seleccionada de 12,5 e 25 mg de hidrociorotiazida.

São especialmente preferidas as combinações de dose baixa.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção descrita acima.

Exemplo de Formulação 1:

Comprimidos revestidos com película:

Componentes	Composição por Unidade (mg)	Normas
Granulação		
Valsartan [= ingrediente activo]	80,00	
Celulose microcristalina/Avicel PH 102	54,00	NF, Ph.Eur
Crospovidona	20,00	NF, Ph.Eur
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal Aerosil 200	0,75	Ph. Eur./NF
Estearato de magnésio	2,5	NF, Ph. Eur
Mistura		
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal Aerosil 200	0,75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	2,00	NF, Ph.Eur
Revestimento		
Água purificada*)		
DIOLAK vermelho pálido 00F34899	7,00	
Massa total do comprimido	167,00	
*) Removida durante o processamento.		

O comprimido revestido com película é produzido e.g. como se segue:

Uma mistura de valsartan, celulose microcristalina, crospovidona, parte da sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200, dióxido de silício e estearato de magnésio é pré-misturada num misturador de difusão e em seguida peneirada num moinho de triagem. A

mistura resultante é de novo pré-misturada num misturador de difusão, compactada num compactador de cilindros e depois peneirada num moinho de triagem. à mistura resultante adiciona-se o resto da sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200, e a mistura final é feita num misturador de difusão. A mistura total é comprimida numa máquina rotativa para fabrico de comprimidos e os comprimidos são revestidos com uma película por utilização de vermelho pálido Diolack num recipiente perfurado.

Exemplo de formulação 2:

Comprimidos revestidos com película:

Componentes	Composição por Unidade (mg)	Normas
Granulação		
Valsartan [= ingrediente activo]	160,00	
Celulose microcristalina/Avicel PH 102	108,00	NF, Ph.Eur
Crospovidona	40,00	NF, Ph.Eur
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal Aerosil 200	1,50	Ph. Eur./NF
Estearato de magnésio	5,00	NF, Ph. Eur
Mistura		
Sílica anidra coloidal/dióxido de silício coloidal Aerosil 200	1,50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	4,00	NF, Ph.Eur
Revestimento		
Castanho claro Opadry 00F33172	10,00	
Massa total do comprimido	330,00	

O comprimido revestido com película é produzido e.g. como descrito no Exemplo de Formulação 1.

Exemplo de Formulação 3:

Comprimidos revestidos com película:

Componentes	Composição por Unidade (mg)	Normas
Fase Interna do Núcleo		
Valsartan [= ingrediente activo]	40,00	
Sílica anidra coloidal (Dióxido de silício coloidal) [= Deslizante]	1,00	Ph.Eur, USP/NF
Estearato de magnésio [= Lubrificante]	2,00	USP/NF
Crospovidona [Desintegrante]	20,00	Ph.Eur
Celulose microcristalina [= Agente aglutinante]	124,00	Ph.Eur
Fase externa		
Sílica, anidra coloidal (Dióxido de silício coloidal) [= Deslizante]	1,00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnésio [= Lubrificante]	2,00	USP/NH
Revestimento em película		
Opadry® castanho OOF 16711*)	9,40	
Água Purificada**)		
Massa total	199,44	
*) A composição do agente corante Opadry® castanho OOF 16711 está apresentada na tabela adiante.		
**) Removida durante o processamento.		

## Composição de Opadry®:

Ingrediente	Composição % aproximada
Óxido de ferro, negro (C.I. N° 77499, E 172)	0,50
Óxido de ferro, castanho (C.I. N° 77499, E 172)	0,50
Óxido de ferro, vermelho (C.I. N° 77491, E 172)	0,50
Óxido de ferro, amarelo (C.I. N° 77492, E 172)	0,50
Macrogolum (Ph.Eur)	4,00
Dióxido de titânio (C.I. N° 77891, E 171)	14,00
Hipermelose (Ph. Eur)	80,00

O comprimido revestido com película é fabricado e.g. como descrito no Exemplo de Formulação 1.

Exemplo de Formulação 4:

## Cápsulas:

Componentes	Composição por Unidade (mg)
Valsartan [= ingrediente activo]	80,00
Celulose microcristalina	25,10
Crospovidona	13,00
Povidona	12,50
Estearato de magnésio	1,30
Lauril sulfato de sódio	0,60
Invólucro	
Óxido de ferro, vermelho (C.I. N° 77491, E 172)	0,123
Óxido de ferro, amarelo (C.I. N° 77492, E 172)	0,123
Óxido de ferro, negro (C.I. N° 77499, E 172)	0,245
Dióxido de titânio	1,540
Gelatina	74,969
Massa total do comprimido	209,50

O comprimido é fabricado e.g. como se segue:

#### Granulação e Secagem

O valsartan e a celulose microcristalina são granulados por pulverização num granulador de leito fluidizado com uma solução de granulação que consiste em povidona e lauril sulfato de sódio dissolvidos em água purificada. O granulado obtido é seco num secador de leito fluidizado.

#### Moagem e Mistura

O granulado seco é moído em conjunto com a crospovidona e o estearato de magnésio. A massa é em seguida misturada num misturador do tipo de hélice cónica durante aproximadamente 10 minutos.

#### Encapsulação

As cápsulas de gelatina vazias são cheias com os grânulos misturados em volume em condições de temperatura e de humidade controladas. As cápsulas cheias são desempoeiradas, inspeccionadas visualmente, verificadas quanto ao peso e mantidas em quarentena até à libertação pelo departamento de garantia de qualidade.

Exemplo de Formulação 5:

## Cápsulas:

Componentes	Composição por Unidade (mg)
Valsartan [= ingrediente activo]	160,00
Celulose microcristalina	50,20
Crospovidona	26,00
Povidona	25,00
Estearato de magnésio	2,60
Lauril sulfato de sódio	1,20
Invólucro	
Óxido de ferro, vermelho (C.I. N° 77491, E 172)	0,123
Óxido de ferro, amarelo (C.I. N° 77492, E 172)	0,123
Óxido de ferro, negro (C.I. N° 77499, E 172)	0,245
Dióxido de titânio	1,540
Gelatina	74,969
Massa total do comprimido	342,00

A formulação é produzida e.g. tal como descrito no Exemplo de Formulação 4.

Exemplo de Formulação 6:

## Cápsula de gelatina dura:

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

Exemplos 7 a 11:

<b>Exemplo</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
	<b>Composição por Uni- dade (mg)</b>	<b>Composição por Uni- dade (mg)</b>	<b>Composição por Uni- dade (mg)</b>	<b>Composição por Uni- dade (mg)</b>	<b>Composição por Uni- dade (mg)</b>
<b>Granulação</b>					
Fármaco Valsartan (DS)	80,000	160,000	40,000	320,000	320,000
Celulose microcristalina (NF, Ph.Eur)/ Avicel PH 102	54,000	108,000	27,000	216,000	216,000
Crospovidona (NF, Ph.Eur)	15,000	30,000	7,500	80,000	60,000
Sílica anidra coloidal (Ph.Eur)/ Dióxido de silício coloidal (NF)/Aerosil 200	1,500	3,000	0,750	3,000	6,000
Estearato de magnésio (NF, Ph.Eur)	3,000	6,000	1,500	10,000	12,000
<b>Mistura</b>					
Sílica anidra coloidal (Ph.Eur.)/ Dióxido de silício coloidal (NF)/Aerosil 200	---	---	---	3,000	---
Estearato de magnésio (NF, Ph.Eur)	1,500	3,000	0,750	8,000	6,000
<b>Peso do Núcleo/mg</b>	155,000	310,000	77,500	640,000	620,000
<b>Revestimento</b>	-	-	3,800	15,000	16,000

Lisboa, 4 de Junho de 2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Combinação, como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, compreendendo, respectivamente

- (i) valsaratan ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e
- (ii) o diurético amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e
- (iii) um outro diurético ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, compreendendo

- (i) valsartan ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (ii) amiloride ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e
- (iii) hidroclorotiazida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 compreendendo

- (i) valsartan e
- (ii) amiloride e
- (iii) hidroclorotiazida.

4. Composição farmacêutica compreendendo uma combinação de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3.

5. Composição farmacêutica para a prevenção de, atraso da progressão de ou tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em

- (a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, restenose após angioplastia transluminal percutânea, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;
- (b) aterosclerose, resistência à insulina e síndrome X, diabetes mellitus do tipo 2, obesidade, nefropatia, hipotireoidismo, sobrevivência após enfarte do miocárdio (MI), doenças cardíacas coronárias, hipertensão em idosos, hipertensão dislipidémica familiar, aumento da formação de colagénio, fibrose, e remodelação após hipertensão (efeito antiproliferativo da combinação), todas estas doenças ou patologias associadas ou não a hipertensão;
- (c) disfunção endotelial com ou sem hipertensão;
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerose e hipercolesterolemia,

- (e) glaucoma; além disso
- (f) hipertensão sistólica isolada (ISH),
- (g) retinopatia diabética, e
- (h) doença vascular periférica;

que compreende

- (i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e
- (ii) o diurético amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e
- (iii) um outro diurético ou um seu sal farmacologicamente aceitável; e

6. Utilização de uma combinação compreendendo

- (i) valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e
- (ii) o diurético amiloride ou triantereno ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e

(iii) um outro diurético ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

para o fabrico de medicamento para a prevenção de, atraso da progressão de ou tratamento de uma doença ou patologia seleccionada do grupo que consiste em

- (a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, restenose após angioplastia transluminal percutânea, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;
- (b) aterosclerose, resistência à insulina e síndrome X, diabetes mellitus do tipo 2, obesidade, nefropatia, hipotireoidismo, sobrevivência após enfarte do miocárdio (MI), doenças cardíacas coronárias, hipertensão em idosos, hipertensão dislipidémica familiar, aumento da formação de colagénio, fibrose, e remodelação após hipertensão (efeito antiproliferativo da combinação), todas estas doenças ou patologias associadas ou não a hipertensão;
- (c) disfunção endotelial com ou sem hipertensão;
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerose e hipercolesterolemia,

- (e) glaucoma; além disso
- (f) hipertensão sistólica isolada (ISH),
- (g) retinopatia diabética, e
- (h) doença vascular periférica.

Lisboa, 4 de Junho de 2008

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- \* EP 443983 A
- \* EP 253310 A
- \* EP 459136 A
- \* EP 403159 A
- \* EP 454511 A
- \* EP 503785 A
- \* EP 539086 A
- \* EP 522314 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* R.L. WEBB et al. *J. Hypertension*, 1998, vol. 16, 843-852
- \* G. JEREMIC et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996, vol. 27, 347-354
- \* H. KANO et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, vol. 259, 414-419
- \* C. JIANG et al. *Br. J. Pharmacol.*, 1991, vol. 104, 1033-1037