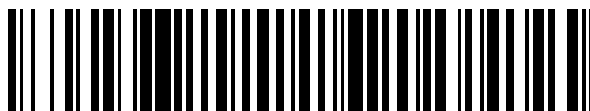


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 292**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2001** **E 08002401 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013** **EP 1915993**

54 Título: **Combinaciones sinérgicas que comprenden un inhibidor de la renina para enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**17.11.2000 GB 0028151**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.11.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HEWITT, WILLIAM;  
VASELLA, DANIEL LUCIUS y  
WEBB, RANDY LEE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

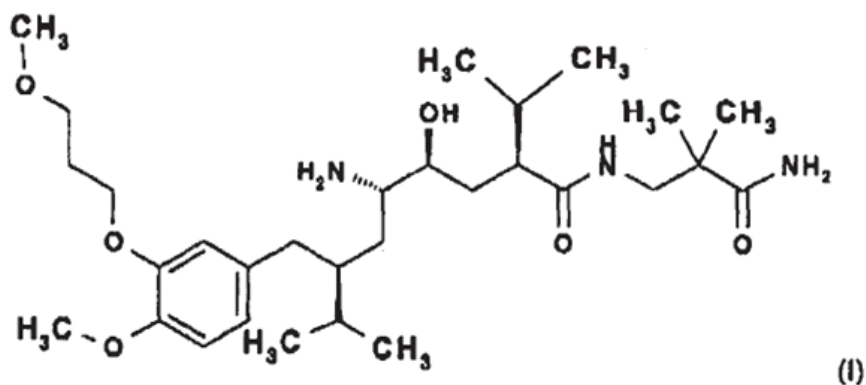
ES 2 429 292 T3

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

Combinaciones sinérgicas que comprenden un inhibidor de la renina para enfermedades cardiovasculares

La invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, que comprende el inhibidor de la renina de fórmula (I)



o una sal de este farmacéuticamente aceptable y el amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador.

La divulgación se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, que comprende el inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de

- (i) un antagonista del receptor  $AT_1$  o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (iv) un bloqueador del canal del Calcio o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (v) un inhibidor de la aldosterona sintasa o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (vi) un antagonista de la aldosterona o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (viii) un antagonista de la endotelina o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y
- (ix) un diurético o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

El término "al menos un agente terapéutico" se entenderá que además del compuesto de fórmula (I), se pueden combinar uno o más, por ejemplo dos, aún más tres, ingredientes activos como se especifica.

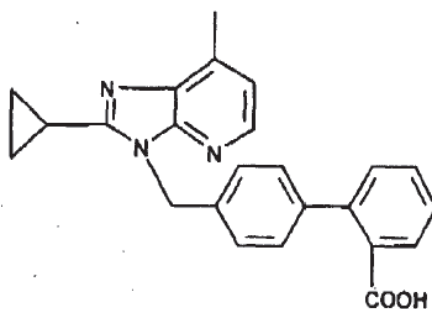
La renina inhibe la acción de la enzima natural renina. Esta última pasa de los riñones a la sangre dónde se realiza la escisión de angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I, que luego se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapéptido angiotensinógeno II. El octapéptido aumenta la presión arterial tanto directamente por vasoconstricción arterial como indirectamente por la liberación de las glándulas adrenales la hormona aldosterona que retiene el ión sodio, acompañada por un incremento en volumen de fluido extracelular. Este incremento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de renina logran una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona de péptido activo es la causa directa de por ejemplo el efecto hipotensor de los inhibidores de la renina.

El inhibidor de la renina de fórmula (I), se define químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil)-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida, se revela específicamente en EP 678503 A. Especialmente se prefiere la sal de este hemi-fumarato.

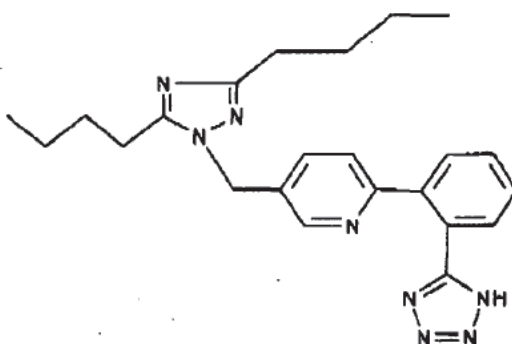
5 Van der Vring et al. (Current Therapeutic Research, 59, 1998, 754-761) revela el efecto del inhibidor de la renina de fórmula (I), aliskiren.

Se entiende que los antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> (también llamados antagonistas del receptor de la angiotensina II) son aquellos ingredientes activos que se unen al subtipo del receptor AT<sub>1</sub> del receptor de angiotensina II, pero no resultan en la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT<sub>1</sub>, estos antagonistas, por ejemplo, pueden ser empleados como antihipertensivos o para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

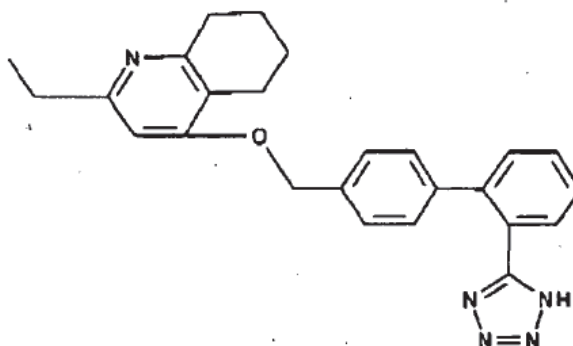
10 La clase de agonistas del receptor AT<sub>1</sub> comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, esencialmente se prefieren los no-peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartán (cf. EP 443983), losartán (cf. EP253310), candesartán (cf. 459136), eprosartán (cf. EP 403159), irbesartán (cf. EP454511), olmesartán (cf. EP 503785), tasosartán (cf. EP539086), telmisartán (cf. EP 522314), el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente  
15 fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la siguiente fórmula



o, en cada caso, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los antagonistas del receptor  $AT_1$  preferidos son los agentes que han sido comercializados, el más preferido es el valsartán o una sal de este farmacéuticamente aceptable. Se entiende que, los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de la  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-coenzima-A reductasa), son aquellos agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípidos incluyendo el colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es la fluvastatina y la pitavastatina y también la atorvastatina o, en cada caso, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I a angiotensina II con los así denominados inhibidores ACE (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión arterial y por lo tanto, también hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de inhibidores ACE comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, en cada caso, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los inhibidores ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, los más preferidos son el benazepril y el enalapril.

La clase de CCBs esencialmente comprende dihidropiridinas (DHPs) y no-DHPs tal como CCBs del tipo diltiazem y del tipo verapamilo.

Un CCB útil en dicha combinación preferiblemente es un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y preferiblemente un representante no-DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Todos estos CCBs se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de pecho o anti-arritmicos. Los CCBs preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamilo, o, por ejemplo dependiendo del CCB específico, una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una DHP preferida especialmente es el amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato. Un representante especialmente preferido de no-DHPs es el verapamilo o una sal de este farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato.

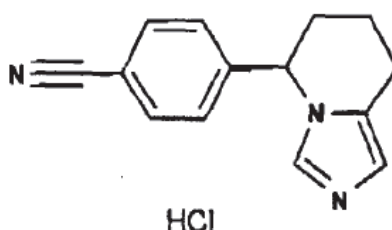
El inhibidor de la aldosterona sintasa es una enzima que convierte la corticosterona a aldosterona mediante la hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona y la 18-OH-corticosterona en aldosterona. Se sabe que la clase de inhibidores de la aldosterona sintasa se aplica para el tratamiento de la hipertensión y el

aldosteronismo primario comprende los inhibidores de la aldosterona sintasa tanto esteroideos como no-esteroideos, siendo los últimos los más preferidos.

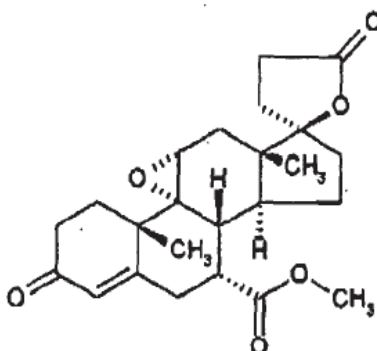
Se da preferencia a los inhibidores de la aldosterona sintasa disponibles comercialmente o aquellos inhibidores de la aldosterona sintasa que han sido aprobados por las autoridades sanitarias.

- 5 La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de aromatasa no-esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo el enantiómero (+) de estos), así como el inhibidor de aromatasa esteroideo exemestano, o, en cada caso, cuando sea aplicable, una sal de este farmacéuticamente aceptable.

- 10 El inhibidor de la aldosterona sintasa no-esteroideo más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (US patents 4617307 y 4889861) de fórmula



Un antagonista de la aldosterona esteroideo preferido es la eplerenona (de. EP 122232 A) de la fórmula



- 15 o la espironolactona.

Los compuestos que tienen efectos inhibidores sobre ambas la enzima convertidora de angiotensina y la endopeptidasa neutra, llamados inhibidores dobles de ACE/NEP, se pueden utilizar para el tratamiento de patologías cardiovasculares.

- 20 Un inhibidor doble de enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) preferido es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o Z 13752A (cf. WO 97/24342) o, si es apropiado, una sal de este farmacéuticamente aceptable.

- 25 La endotelina (ET) es un péptido vasoconstrictor muy potente sintetizado y liberado por el endotelio vascular. La endotelina existe en tres isoformas (ET-1, ET-2 y ET-3). (ET se entenderá como cualquiera o todas las isoformas de ET). Los niveles elevados de ET se han reportado en plasma de pacientes con por ejemplo hipertensión esencial. El antagonista del receptor de la endotelina se puede utilizar para inhibir los efectos vasoconstrictores inducidos por ET.

- 30 Un antagonista de la endotelina preferido es, por ejemplo, bosentán (cf. EP 526708 A), enrasentán (cf. WO 94/25013), atrasentán (cf. WO 96/06095), especialmente clorhidrato de atrasentán, darusentán (cf. EP 785926 A), BMS 193884 (cf. EP 702012 A), sitaxentán (cf. US 5594021), especialmente sitaxsentán de sodio, YM 598 (cf. EP 882719 A), S 0139 (cf. WO 97/27314), J 104132 (cf. EP 714897 A o WO 97/37665), adicionalmente, tezosentán (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clortalidon, El más preferido es la hidroclorotiazida.

Las combinaciones preferidas, tal como preparaciones combinadas o composiciones farmacéuticas, respectivamente, que comprenden el inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptada y como segundo agente activo un agente activo seleccionado del grupo que consiste de valsartán, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benazepril, enalapril, amlodipino, especialmente el besilato del mismo, el (+) enantiómero de fadrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxsentán, especialmente sitaxsentán de sodio, darusentán e hidroclorotiazida.

Adicionalmente se prefieren las combinaciones, tales como preparaciones combinadas o composiciones farmacéuticas, respectivamente, que comprenden el inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptada y un agente activo seleccionado del grupo que consiste de valsartán, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benazepril, enalapril, amlodipino, especialmente el besilato del mismo, el enantiómero (+) de fadrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxsentán, especialmente sitaxsentán de sodio, y darusentán, adicionalmente que comprende como tercer agente activo la hidroclorotiazida.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales, se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está totalmente habilitado para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, así mismo habilitado para fabricar y probar las propiedades e indicaciones farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

Los ingredientes activos correspondientes o las sales de estos farmacéuticamente aceptables, también pueden ser utilizados en forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros solventes, utilizados para la cristalización.

Los compuestos que se combinan pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental que la administración combinada del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de (i) a (ix) se traduce no solo en un efecto benéfico, especialmente un efecto terapéutico, sinérgico, sino también en beneficios adicionales que resultan del tratamiento combinado y además sorprendentemente efectos beneficiosos en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los compuestos farmacéuticamente activos utilizados en las combinaciones reveladas en este documento.

En particular, lo más sorprendente es el hallazgo experimental que la combinación de la presente invención se traduce no solo en un efecto benéfico, especialmente un efecto terapéutico, sinérgico sino también en beneficios adicionales que resultan del tratamiento combinado tal como una prolongación sorprendente de la eficacia, una más amplia variedad de tratamiento terapéutico y efectos beneficiosos sorprendentes en las enfermedades y condiciones como se especifica en lo sucesivo.

Se puede demostrar mediante modelos de prueba establecidos y especialmente los modelos de prueba descritos en este documento que la combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de (i) a (ix) resulta en una prevención más efectiva o preferiblemente el tratamiento de enfermedades especificadas a continuación. En particular, se puede demostrar, mediante los modelos de prueba establecidos y especialmente los modelos de prueba descritos en este documento, que la combinación de la presente invención resulta en una prevención más efectiva o preferiblemente el tratamiento de enfermedades especificadas a continuación.

Si se toman simultáneamente, esto se traduce no solo en un efecto mejorado aún más benéfico, especialmente un efecto terapéutico, sinérgico, sino también en beneficios adicionales que resultan del tratamiento simultáneo tal como una prolongación sorprendente de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y sorprendentes efectos beneficiosos, por ejemplo menor aumento de peso, en enfermedades y condiciones asociadas con la diabetes mellitus, por un número de combinaciones como se describe en este documento. Por otra parte, para un paciente humano, especialmente para las personas mayores, es más conveniente y más fácil recordar tomar dos comprimidos al mismo tiempo, por ejemplo antes de una comida, que escalonadas en el tiempo, i.e. de acuerdo con un horario de tratamiento más complicado. Más preferiblemente, ambos ingredientes activos se administran como una combinación fija, i.e. como un comprimido único, en todos los casos descritos en este documento. Tomar un comprimido único es incluso más fácil de manejar que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Adicionalmente, el envase se puede lograr con menos esfuerzo.

El término "sinérgico" como se utiliza en este documento significa que el efecto logrado con los métodos y composiciones de la presente invención es mayor que la suma de los efectos que resultan de los métodos y composiciones que comprenden los ingredientes activos de esta invención por separado.

5 El experto en la pertinente técnica está totalmente habilitado para seleccionar un modelo de ensayo de animales relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos indicados anteriormente y en lo sucesivo.

10 Las actividades farmacéuticas como se realiza por la administración de representantes de la clase de agonistas del receptor AT1 o inhibidores ACE, respectivamente, o de la combinación de agentes activos utilizados de acuerdo con la presente invención se pueden demostrar por ejemplo mediante el uso de los correspondientes modelos farmacológicos conocidos en la pertinente técnica. El experto en la pertinente técnica está totalmente habilitado para seleccionar un modelo de ensayo de animales pertinente para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos indicados anteriormente y en lo sucesivo.

Los efectos beneficiosos en la presión arterial, por ejemplo, se pueden demostrar en el modelo de ensayo como se revela en R.L. Webb et al., in J. Hypertension, 16:843-852, 1998.

15 Métodos:

La combinación de acuerdo con la presente invención que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable se puede administrar, mediante diferentes rutas de administración pero se prueba en este ejemplo utilizando una infusión continua vía minibombas osmóticas implantadas por vía subcutánea. Cada agente se puede probar sobre un amplio rango de dosificaciones para determinar el nivel óptimo del fármaco para cada agente en combinación, para producir la máxima respuesta. Para estos estudios, se prefiere utilizar grupos de tratamiento que consisten de al menos 6 animales por grupo. Cada estudio se realiza mejor en el cual, los efectos del grupo de tratamiento de combinación se determinan al mismo tiempo que los componentes individuales se evalúan. Aunque los efectos del fármaco se pueden observar con una administración aguda (tal como 1 día), es preferible observar las respuestas en un entorno crónico como se muestra a continuación, en el cual los experimentos se hicieron durante un periodo de observación de dos a tres semanas. El estudio a largo plazo es de duración suficiente para permitir el pleno desarrollo de respuestas compensatorias a ocurrir y por lo tanto, será más probable que el efecto observado represente las respuestas reales del sistema de prueba, representando los efectos sostenidos o persistentes. Los efectos en la presión arterial descritos a continuación, representan un efecto antihipertensivo sinérgico cuando los dos agentes se utilizan en combinación.

30 Análisis Estadístico:

La terapia de combinación se puede comparar con la de los grupos de monoterapia, mediante la determinación del cambio máximo en presión arterial o el área bajo la curva (AUC) para el cambio de la presión arterial durante el tiempo en cada uno de los grupos de tratamiento. Todos los valores se representan como la media del grupo  $\pm$  SEM. La significancia estadística se obtiene cuando  $p < 0.05$ . Los valores de AUC para cada uno de los grupos de tratamiento se pueden comparar estadísticamente utilizando un ANOVA unidireccional seguido por el análisis post-hoc apropiado, por ejemplo realizando una prueba de Tukey.

Resultados:

40 La presión arterial se puede reducir a un grado similar utilizando dosificaciones más pequeñas de cada uno de los componentes cuando se administran en combinación, que cuando se administran las monoterapias individuales. Un hallazgo inesperado adicional es que la presión arterial se puede reducir en mayor medida con la combinación que cuando el compuesto individual de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable se administra solo a una dosis superior.

Estos efectos beneficiosos, por ejemplo, se pueden demostrar en el modelo de ensayo como se revela en G. Jeremic et al. in J. Cardovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996.

45 Por ejemplo, el valioso potencial de la combinación de la presente invención para la prevención y tratamiento de infarto del miocardio (incluyendo la indicación post-infarto del miocardio para retardar la progresión a insuficiencia cardíaca congestiva) se puede encontrar utilizando el siguiente modelo de prueba.

Diseño del estudio

50 En el estudio que será realizado, se utiliza la oclusión de arteria coronaria (CAO) permanente en ratas como un modelo de infarto agudo del miocardio. Los experimentos se llevan a cabo con 5 grupos de tratamiento caracterizados por los siguientes rasgos:

- animales de operación simulada

- CAO + vehículo

- CAO + compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el hemi-fumarato, del mismo,

5      • CAO + inhibidor de la aldosterona sintasa

- CAO + compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el hemi-fumarato, del mismo, + inhibidor de la aldosterona sintasa.

Se pueden aplicar las siguientes dosis y rutas de administración:

Para el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol

10      minibombas osmóticas Alza 0.4 mg/kg/d.

Durante el estudio se miden las siguientes variables:

- tamaño del infarto

- Volumen de la cámara LV

- densidad del colágeno intersticial y perivascular en miocardio del LV preservado

15      • contenido de proteína COL-I y COL-III en miocardio del LV preservado, mediante Western blot

- área de sección transversal y longitud de cardiomiocitos en secciones de miocardio del LV

- concentraciones en plasma de renina y aldosterona

- concentración de sodio, potasio y aldosterona en orina

- presión arterial en animales conscientes

20      • presión arterial de carótida y LV en animales anestesiados.

#### Metodología

25      Tamaño de infarto: seis secciones histológicas transversas de  $\mu\text{m}$  de espesor del ventrículo izquierdo se tiñen con tetrazolio de nitroazul y se obtienen por una cámara de video BIW XC-77CE CCD (Sony). La imagen resultante se procesa en un sistema de análisis de imagen KS 300 (Carl Zeiss Vision) utilizando un software desarrollado específicamente (Porzio *et al.*, 1995). Un único operador cegado al tratamiento define interactivamente los límites del septo interventricular, y el área infartada en cada sección se identifica semiautomáticamente como el área de tejido ventricular sin teñir. El software calcula automáticamente para cada componente de la sección ventricular definida como la cámara, septo, área infartada, pared del LV infartada y pared del LV viable, un conjunto de parámetros geométricos (Porzio *et al.*, 1995).

30      Histología: Los corazones se fijan in situ, mediante perfusión retrógrada con formaldehído al 4% estandarizado después de la detención en diástole por inyección i.v. de KCl 0.5 M. Después de la fijación, el ventrículo izquierdo (LV) y la pared libre del ventrículo derecho se pesan por separado; el diámetro más largo de LV se mide con un calibrador. Las secciones histológicas de LV se tiñen con hematoxilina & eosina para el examen cualitativo y para cuantificar el área de cardiomiocitos de la sección transversal con una rutina de análisis de imagen semi-automatizada. La deposición de colágeno intersticial en LV se evalúa sobre secciones teñidas con rojo Sirius con una rutina de análisis de imagen semi-automatizada (Masson *et al.*, 1998).

40      Contenido de colágeno en miocardio preservado del LV: el tejido de LV en el miocardio preservado se homogeniza, se somete a electroforesis PAGE-SDS y electrotransferencia en membrana de nitrocelulosa. Las manchas se exponen a anticuerpos primarios, i.e. antisuero de colágeno anti-rata de conejo tipo I o tipo III (Chemicon). Los anticuerpos primarios se reconocen mediante anticuerpos secundarios conjugados a fosfatasa alcalina (para colágeno de tipo I) o peroxidasa (colágeno de tipo III).



Volumen de cámara ventricular izquierda: El volumen de la cámara LV se determina en corazones detenidos en diástole (KCI) y se fijan en formalina bajo una presión hidrostática equivalente a la presión diastólica final de LV medida. Una barra métrica se inserta en el LV para medir la longitud interna del LV. Los diámetros transversales de la cámara de LV se miden en dos secciones transversales de 1 mm de espesor cerca a la base y el ápice del ventrículo (Jeremic *et al.*, 1996). El volumen de la cámara se calcula a partir de una ecuación que integra los diámetros transversales y la longitud interna.

Hemodinámica ventricular Izquierda y Sistémica: Un transductor de presión microtip (Millar SPC-320) conectado a un registrador (Windograf, Gould Electronics) se inserta en la arteria de la carótida derecha para registrar la presión arterial sistólica y diastólica. El transductor de presión se avanza en el LV para medir las presiones sistólica del LV (LVSP) y diastólica final del LV (LVEDP), el primer derivado de la presión de LV durante el tiempo (+dP/dt) y frecuencia cardíaca.

Presión arterial no-invasiva: La presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca se miden por el método manguito en la cola (Letica LE 5002) en ratas conscientes.

Electrolitos en orina, hormonas: Las ratas se alojaron individualmente en jaulas metabólicas y se recolecta la orina de 24-h en 1 ml de HCl 6N. El consumo de agua se mide. Las catecolaminas en la orina se extraen sobre columnas C18 Bondelut (Varian), se separan por HPLC (columna analítica Apex-II C18, 3  $\mu$ m. 50x4.5 mm, Jones Chromatography) y se cuantifican con un detector electroquímico (Coulchem II, ESA) (Goldstein *et al.*, 1981). La aldosterona en plasma y orina, y la angiotensina II en plasma se determinan con radioinmunoensayos específicos (Aldock-2, DiaSorin and Angiotensin II, Nichols Diagnostics). El sodio y el potasio en orina se miden por fotometría de llama.

#### Tamaño de la muestra

10 animales analizables en cada uno de los grupos de tratamiento son suficientes para detectar las diferencias significantes biológicamente. Solo las ratas con un tamaño del infarto de al menos 10% del área de la sección del LV se incluyen en el análisis final.

El endotelio juega un papel bimodal como la fuente de varias hormonas o subproductos con efectos opuestos: la vasodilatación y vasoconstricción, inhibición o promoción del crecimiento, fibrinólisis o trombogénesis, producción de anti-oxidantes o agentes oxidantes. Los animales hipertensos predispuestos genéticamente con disfunción endotelial constituyen un modelo válido para evaluar la eficacia de una terapia cardiovascular.

La disfunción endotelial se caracteriza por, por ejemplo, aumento del estrés oxidativo, que causa disminución de óxido nítrico, aumento de los factores involucrados en la coagulación o fibrinólisis tal como inhibidor-1 que activa el plasminógeno (PAI-1), factor del tejido (TF), activador del plasminógeno del tejido (tPA), aumento de las moléculas de adhesión tal como ICAM y VCAM, aumento de los factores de crecimiento tales como bFGF, TGF $\beta$ , PDGF, VEGF, todos los factores que causan fibrosis e inflamación del crecimiento celular.

El tratamiento por ejemplo de disfunción endotelial se puede demostrar en la siguiente prueba farmacológica:

#### Material y métodos

SHR machos de 20-24 semanas de edad, adquiridos de RCC Ltd (Fullingsdorf, Switzerland), se mantienen en un cuarto de temperatura y luz controlada con acceso libre a comida para ratas (Nafag 9331, Gossau, Switzerland) y agua del grifo. El experimento se realiza de acuerdo con las directrices de NIH y aprobado por la oficina Veterinaria de Canton (Bew 161, Kantonales Veterinäramt, Liestal, Switzerland). Todas las ratas se tratan con el inhibidor de síntesis de NO L-NAME (Sigma Chemicals) administrado en el agua potable (50 mg/l) durante 12 semanas. La dosis diaria promedio de L-NAME calculada a partir del agua consumida fue 2.5 mg/kg/d (rango 2.1-2.7).

Las ratas se pueden dividir en 5 grupos: grupo 1, control (n = 40); Grupo 2, el compuesto de fórmula (I) en forma del hemi-fumarato (ren1; n = 40); Grupo 3, enalapril (ena1; n = 30); Grupo 4, una combinación (ena1ren1) de enalapril y el compuesto de fórmula (I) en forma del hemi-fumarato; (n = 30) y Grupo 5, el compuesto de fórmula (I) en forma del hemi-fumarato (ren2 - dosis superior; n = 30). Los fármacos se administran en líquido de beber. La dosis de enalapril se selecciona del trabajo de Sweet *et al.* (1987) que indica el significativo aumento de supervivencia en ratas con infarto del miocardio curado. El efecto presor de Ang II a 1 mg/kg obtenido en ratas control normotensas se puede reducir después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) en forma del hemi-fumarato (Gervais *et al.* 1999).

El peso corporal se mide cada semana. La presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca se registran, mediante pletismografía de manguito de cola 3 y 2 semanas antes del inicio del estudio y a 2 semanas después de la administración del fármaco. La orina se recolecta durante un periodo de 24 horas a partir de ratas mantenidas en

jaulas (metabólicas) individuales la semana antes del inicio del tratamiento y en las semanas 4 y 12 para la medición del volumen y determinación de la proteína, la creatinina, el sodio y el potasio utilizando métodos estándar de laboratorio. En los mismos puntos de tiempo, se retiran muestras de sangre del plexo retro-orbital (máximo 1 ml) para ensayos de creatinina, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>.

- 5 Diez ratas de cada grupo se sacrifican a las 4 semanas para la recolección de riñón y corazón para el análisis morfológico. Las ratas restantes se sacrifican a las 12 semanas. Se registran los pesos del riñón y del corazón. el muestreo de sangre terminal se realiza en 5 % de EDTA a las 4 (estudio de morfometría) y 12 (final del estudio) semanas para la determinación de aldosterona mediante un radioinmunoensayo utilizando un kit de aldosterona-RIA DPC coat-a-count (Buhtmann, Switzerland).

10 Análisis estadístico:

Todos los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM. El análisis estadístico se realiza utilizando un ANOVA unidireccional, seguido por una test de rango múltiple de Duncan y un test de Newman-Keuls, para la comparación entre los diferentes grupos. Los resultados con un valor de probabilidad de menos de 0.05 se consideran estadísticamente significativos.

15 Resultados:

Incluso a dosis de reducción de presión no arterial, tanto el tratamiento con el compuesto de fórmula (I) en forma del hemi-fumarato como el enalapril conducen a mejoras significativas en las tasas de supervivencia.

- 20 La sorprendente observación es que, en este modelo, el bloqueo de los RAS con dosis bajas del inhibidor de la renina de fórmula (I) y, por ejemplo, el enalapril mejora la supervivencia a pesar de la disfunción renal persistente y presión arterial alta. No existe disminución en la proteinuria y ninguna reducción de lesiones del riñón. Las secciones del corazón y del riñón muestran glomerulosclerosis, necrosis fibrinoide y fibrosis. Estos resultados demuestran claramente que la supervivencia de SHR con disfunción endotelial es independiente del efecto de disminución de la presión arterial del tratamiento y se pueden relacionar con un efecto directo sobre el endotelio.

- 25 Una mejora de la regresión de arterosclerosis sin afectar los niveles en suero de lípidos, por ejemplo, se puede demostrar mediante el uso del modelo en animales como se revela en H. Kano et al. in Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999).

Utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C. Jiang et al, in Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037, se puede demostrar que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para la regresión de una aterosclerosis inducida por la dieta del colesterol.

- 30 Utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por D. Cohen et al. in Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998), se puede demostrar que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de falla renal, especialmente falla renal crónica.

- 35 Cuando se aplica la composición de la presente invención, los beneficios adicionales son que se pueden utilizar dosis inferiores de los fármacos individuales que se combinan de acuerdo con la presente invención, para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones necesarias por lo general, no solo son más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y necesidades de los pacientes que se tratan.

- 40 Preferiblemente, en conjunto las cantidades terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención, se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en este documento anteriormente y en lo sucesivo, se puede utilizar para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o como una combinación fija.

- 45 En consecuencia, la divulgación adicionalmente se refiere a un método para la prevención, el retraso de la progresión, el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria;

- (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia post infarto del miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la tercera edad, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;
- 5 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemias, aterosclerosis y hipercolesterolemia, (e) glaucoma; adicionalmente
- (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),
- (g) retinopatía diabética, y
- 10 (h) enfermedad vascular periférica; que comprende la administración a un animal de sangre caliente, incluyendo el hombre, necesitado de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva en conjunto de una combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de
- (i) un antagonista del receptor  $AT_1$  o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- 15 (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (iv) un bloqueador del canal del Calcio o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (v) un inhibidor de la aldosterona sintasa o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (vi) un antagonista de la aldosterona o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- 20 (vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
- (viii) un antagonista de la endotelina o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y
- (ix) un diurético o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
- Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que
- 25 consiste de
- para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retraso de la progresión, o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de
- 30 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de bypass de la arteria coronaria;
- (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia post infarto del miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la tercera edad, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;
- 35 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemias, aterosclerosis y hipercolesterolemia;
- (e) glaucoma; adicionalmente
- (f) hipertensión sistólica aislada (ISN),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica.

La invención adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la prevención, el retraso de la progresión, tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de

5 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de bypass de la arteria coronaria;

10 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia post infarto del miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la tercera edad, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis y hipercolesterolemia:

(e) glaucoma; adicionalmente

15 (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica; que comprende una combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de

20 El bloqueador del canal del Calcio amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Cuando se aplica la composición de la presente invención, los beneficios adicionales son, que se pueden utilizar dosis inferiores de los fármacos individuales que se combinan de acuerdo con la presente invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones necesarias por lo general, no solo son más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y necesidades de los pacientes que se tratan.

Preferiblemente, en conjunto las cantidades terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en este documento anteriormente y en lo sucesivo, se puede utilizar para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o como una combinación fija.

Otro aspecto de la presente invención es un kit para la prevención, el retraso de la progresión, el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la presente invención que comprende

35 (a) una cantidad del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de amlodipino o, en cada caso, cuando sea apropiado, una sal de este farmacéuticamente aceptable en una segunda, etc. forma de dosificación unitaria; y

(c) un recipiente que contiene las citadas primera, segunda, etc. formas unitarias.

40 En una variación de esta, la presente invención así mismo se refiere a un "kit-de-partes", por ejemplo, en el sentido que los componentes que se combinan de acuerdo con la presente invención se pueden dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de los componentes, i.e. de forma simultánea o en diferentes puntos de tiempo. Entonces, las partes del kit de partes, por ejemplo pueden ser administradas de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir en diferentes

puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes, sea mayor que el efecto que sería obtenido, mediante el uso de sólo uno cualquiera de los componentes.

- 5 La invención adicionalmente se refiere a un envase comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con las instrucciones para el uso simultáneo, secuencial o separado.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como por vía oral, y también rectal o parenteral, a homeotermos, con las preparaciones que comprenden el compuesto farmacológico activo, ya sea solo o junto con sustancias auxiliares farmacéuticas habituales. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten de aproximadamente 0.1 % a 90 %, preferiblemente de aproximadamente 1% a cerca de 80 %, del compuesto activo. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también para administración ocular son, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos recubiertos, comprimidos, cápsulas o supositorios y también ampollas. Estas se preparan de una manera que se conoce per se, por ejemplo utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización. De esta manera, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, si se desea la granulación de una mezcla que se ha obtenido, y, si se requiere o es necesario, el proceso de la mezcla o granulado en comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos después de que han sido adicionadas las sustancias auxiliares apropiadas.

20 La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o condición individual.

Las dosificaciones preferidas para los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son dosificaciones terapéuticamente efectivas, especialmente aquellas que están disponibles comercialmente.

25 Normalmente, en el caso de administración por vía oral, una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 mg a cerca de 360 mg se debe calcular por ejemplo para un paciente de aproximadamente 75 kg en peso.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o condición individual.

30 La preparación farmacéutica se suministrará en la forma de forma unitaria de dosificación apropiada, por ejemplo, una cápsula o comprimido, y que comprende una cantidad, que es junto con el o los otros componentes efectiva conjuntamente, por ejemplo

35 Las dosis de inhibidor de la renina de fórmula (I) que se administran a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos, por ejemplo, de aproximadamente 70kg de peso corporal, especialmente las dosis efectivas en la inhibición de la enzima renina, por ejemplo en la reducción de la presión arterial y/o en la mejora de los síntomas de glaucoma, son de aproximadamente 3mg a aproximadamente 3g, preferiblemente de aproximadamente 10mg a aproximadamente 1 g, por ejemplo aproximadamente de 20mg a 200mg, por persona por día, divididos preferiblemente en 1 a 4 dosis unitarias que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Por lo general, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis de los adultos. La dosis necesaria para cada individuo se puede monitorear, por ejemplo midiendo la concentración en suero del ingrediente activo, y ajustar a un nivel óptimo. La dosis única comprende, por ejemplo, 10, 40 o 100 mg por paciente adulto.

40 El valsartán, como representante de la clase de agonistas del receptor AT<sub>1</sub>, se suministrará en la forma de una apropiada forma unitaria de dosificación, por ejemplo, una cápsula o comprimido, y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo aproximadamente 20 a cerca de 320 mg, de valsartán que se puede aplicar a pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, comenzando por ejemplo con una dosis diaria de 20 mg o 40 mg de valsartán, aumentando por medio de 80 mg diarios y más de 160 mg diarios hasta 320 mg diariamente. Preferiblemente, el valsartán se aplica dos veces al día con una dosis de 80 mg o 160 mg, respectivamente, cada una. Las dosis correspondientes se pueden tomar, por ejemplo, en la mañana, al medio día o en la tarde. Se prefiere la administración b.i.d..

50 En el caso de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, las formas unitarias de dosificación de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidas son, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que comprenden por ejemplo aproximadamente 5 mg a cerca de 120 mg, preferiblemente, cuando se utiliza fluvastatina, por ejemplo, 20 mg, 40 mg o 80 mg (equivalente al ácido libre) de fluvastatina, por ejemplo, administrada una vez al día.

En el caso de inhibidores ACE, las formas unitarias de dosificación preferidas de inhibidores ACE son, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que comprenden por ejemplo aproximadamente 5 mg a cerca de 20 mg, preferiblemente 5

- 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg, de benazepril; aproximadamente 6.5 mg a 100 mg, preferiblemente 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg, de captopril; aproximadamente 2.5 mg a cerca de 20 mg, preferiblemente 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg, de enalapril; aproximadamente 10 mg a cerca de 20 mg, preferiblemente 10 mg o 20 mg, de fosinopril; aproximadamente 2.5 mg a cerca de 4 mg, preferiblemente 2 mg o 4 mg, de perindopril; aproximadamente 5 mg a cerca de 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg o 20 mg, de quinapril, o aproximadamente 1.25 mg a cerca de 5 mg, preferiblemente 1.25 mg, 2.5 mg, o 5 mg, de ramipril. Se prefiere la administración t.i.d.

Especialmente se prefieren combinaciones de dosis bajas.

Los siguientes ejemplos son ejemplos comparativos: sin embargo, no tienen la intención de restringir el alcance de esta invención de ninguna manera.

#### 10 Ejemplo de Formulación 1:

Comprimidos Recubiertos con Película:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	20.00	NF, Ph. Eur
Silica anhidra coloidal / dióxido de sílica coloidal / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	2.5	NF, Ph. Eur
Mezcla		
Silica anhidra coloidal / dióxido de sílica coloidal / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	2.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Agua purificada *)	-	
Rojo pálido DIOLACK 00F34899	7.00	
Masa total del comprimido	167.00	
*) Eliminada durante el proceso.		

El comprimido recubierto con película se produce por ejemplo de la siguiente manera:

- 15 Una mezcla de valsartán, celulosa microcristalina, crospovidona, parte de la sílica coloidal anhidra/dióxido de sílica coloidal/Aerosil 200, dióxido de sílica y estearato de magnesio se premezcla en un mezclador de difusión y a continuación se tamiza a través de un molino tamizador. La mezcla resultante se pre-mezcla otra vez en un mezclador de difusión, se compacta en un compactador de rodillo y a continuación se tamiza a través de un molino de tamizado. A la mezcla resultante, se le adicionan el resto de la sílica coloidal anhidra/dióxido de sílica coloidal/Aerosil 200 y la mezcla final se hace en un mezclador de difusión. La mezcla total se comprime en una tableteadora rotatoria y los comprimidos se cubren con una película mediante el uso de rojo pálido Diolack en una bandeja perforada.
- 20

**Ejemplo de Formulación 2:**

Comprimidos recubiertos con película:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartán [= ingrediente activo]	160.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	40.00	NF, Ph. Eur
Silica anhidra coloidal / dióxido de sílica coloidal / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	5.00	NF, Ph. Eur
Mezcla		
Silica anhidra coloidal / dióxido de sílica coloidal / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
Estearato de magnesio	4.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Marrón Claro Opadry 00F33172	10.00	
Masa total del comprimido	330.00	

El comprimido recubierto con película se produce, por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Formulación 1.

5 **Ejemplo de Formulación 3:**

Comprimidos Recubiertos con Película:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
Núcleo: Fase interna		
Valsartán [= ingrediente activo]	40.00	
Silica, coloidal anhidra (Dióxido de sílica coloidal) [= Deslizante] Ph.	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [= Lubricante]	2.00	USP/NF
Crospovidona [Desintegrante]	20.00	Ph. Eur
Celulosa microcristalina [= Agente de enlace]	124.00	USP/NF
Fase externa		
Silica, coloidal anhidra, (Dióxido de sílica coloidal) [= Deslizante]	1.00	Ph. Eur, USP/NF

Estearato de magnesio [Lubricante]	2.00	USP/NF
Recubrimiento de película		
Marrón Opadry® OOF 16711*)	9.40	
Agua Purificada**)	-	
Masa total del comprimido	199.44	
*) La composición del agente colorante marrón Opadry® OOF16711 se presenta a continuación.		
**) Eliminada durante el proceso		

Composición Opadry®:

Ingrediente	Composición % Aproximado
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Óxido de hierro, marrón (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph. Eur)	4.00
Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hipromelosa (Ph. Eur)	80.00

El comprimido recubierto con película se produce por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Formulación 1.

#### 5 Ejemplo de Formulación 4:

Cápsulas:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	25.10
Crospovidona	13.00
Povidona	12.50
Estearato de magnesio	1.30
Sodio lauril sulfato	0.60
Cubierta de cápsula	
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123



(continuación)

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total del comprimido	209.50

El comprimido se produce por ejemplo de la siguiente manera:

#### 5 Granulación/Secado

El valsartán y la celulosa microcristalina se someten a granulación-pulveración en un granulador de lecho fluidizado con una solución de granulación que consiste de povidona y sodio lauril sulfato disuelto en agua purificada. El granulado obtenido se seca en un secador de lecho fluidizado.

#### Molienda/Mezcla

- 10 El granulado seco se muele junto con crospovidona y estearato de magnesio. La masa a continuación se mezcla en un mezclador de tipo de tornillo por aproximadamente 10 minutos.

#### Encapsulación

- 15 Las cápsulas de gelatina dura vacías se llenan con los gránulos a granel mezclados bajo condiciones de humedad y temperatura controladas. Las cápsulas llenas se desempolvan, se inspeccionan visualmente, se comprueba su peso y garantizan por el departamento de seguridad de calidad.

#### Ejemplo de Formulación 5:

Cápsulas:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	160.00
Celulosa microcristalina	50.20
Crospovidona	26.00
Povidona	25.00
Estearato de magnesio	2.60
Sodio lauril sulfato	1.20
Cubierta de cápsula	
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123

(continuación)

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total del comprimido	342.00

La formulación se produce por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Formulación 4.

##### 5 Ejemplo de Formulación 6:

Cápsula de Gelatina Dura:

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Valsartán [= ingrediente activo]	80.00
Sodio laurilsulfato	0.60
Estearato de magnesio	1.30
Povidona	12.50
Crospovidona	13.00
Celulosa microcristalina	21.10
Masa total del comprimido	130.00

##### Ejemplos 7 a 11:

Ejemplo	7	8	9	10	11
Componentes	Cantidad por Unidad (mg)	Cantidad por Unidad (mg)	Cantidad por Unidad (mg)	Cantidad por Unidad (mg)	Cantidad por Unidad (mg)
<b>Granulación</b>					
Sustancia Farmacéutica Valsartán	80.000	160.000	40.000	320.000	320.000
Celulosa 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
Silica Anhidra Coloidal (Ph. Eur.)/Dióxido de Silicona Coloidal (NF)/Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000
Estearato de Magnesio (NF, Ph. Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000

Eur.)					
<b>Mezcla</b>					
Silica Coloidal Anhidra (Ph. Eur.)/Dióxido de Silicona Coloidal (NF)/Aerosil 200	---	---	---	3.000	-
Estearato de Magnesio, NF, Ph. Eur.	1.500	3.000	0.750	8.000	6.000
<b>Peso del Núcleo/mg</b>	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000
<b>Recubrimiento</b>	-	-	3.800	15.000	16.000

**Ejemplo 12:**

Cápsula de gelatina dura:

Componente	Cantidad por unidad [mg]
<b>Cápsula</b>	
Fluvastatina Sódica <sup>1)</sup>	21.481 <sup>2)</sup>
Carbonato de Calcio	62.840
Bicarbonato de Sodio	2.000
Celulosa Microcristalina	57.220
Almidón pregelatinizado	41.900
Agua Purificada <sup>3)</sup>	Q.S.
Estearato de Magnesio	1.050
Talco	9.430
Peso de Llenado de Cápsula Diana	195.92
<b>Cubierta de cápsula</b>	
Cubierta de cápsula de gelatina dura	48.500
<b>Branding Ink (pre-impreso)</b>	
Tinta de color blanco	Traza
Tinta de color rojo	Traza
<b>Peso de Cápsula Diana</b>	244.42
<sup>1)</sup> incluye un exceso del 2% de humedad	
<sup>2)</sup> 20 mg de ácido libre es equivalente al 21.06 mg de sal de Na	
<sup>3)</sup> eliminada parcialmente durante el proceso	

**Ejemplo 13:**

Cápsula de gelatina dura

Componente	Cantidad por unidad [mg]
Fluvastatina Sódica	42.962 <sup>1)2)</sup>
Carbonato de Calcio	125.680
Bicarbonato de Sodio	4.000
Celulosa Microcristalina	114.440
Almidón pregelatinizado	83,800
Agua Purificada <sup>3)</sup>	Q.S.
Estearato de Magnesio	2.100
Talco	18.860
Peso de Llenado de Cápsula Diana	391.840
<b>Cubierta de Cápsula</b>	
Cubierta de Cápsula de gelatina dura	76.500
<b>Branding Ink (pre-impreso)</b>	
Tinta de color blanco	Traza
Tinta de color Rojo	Traza
<b>Peso de Cápsula Diana</b>	468.34
1) incluye un 2% de exceso de humedad	
2) 20 mg de ácido libre equivalente al 21.06 mg de sal de Na	
3) eliminada parcialmente durante el proceso	

**Ejemplo 14:**

- 5 Comprimidos recubiertos, redondos, ligeramente bi-convexos con borde biselados:

Componente	Cantidad por unidad [mg]
<b>Núcleo de Comprimido</b>	
Fluvastatina Sódica <sup>1)</sup>	84.24 <sup>2)</sup>
Celulosa Microcristalina / polvo fino de celulosa microcristalina	111.27
Hipromelosa / Hidroxipropil metil celulosa (Methocel K100LVP CR; HPMC100 cps)	97.50

(continuación)

Componente	Cantidad por unidad [mg]
Hidroxipropil celulosa (Klucel HXF)	16.25
Hidrógenocarbonato de potasio / bicarbonato de potasio	8.42
Povidona	4.88
Estearato de magnesio	2.44
<b>Peso del Núcleo del Comprimido</b>	325.00
<b>Recubrimiento</b>	
Recubrimiento premezcla - Amarillo Opadry (00F22737)	9.75
<b>Peso Total</b>	334.75
Agua Purificada <sup>3)</sup>	Q.S.
1) 84.24 mg de la sal de sodio de fluvastatina es equivalente al 80 mg de ácido libre de fluvastatina	
2) para ser ajustada la humedad (LOD)	
3) eliminación durante el proceso	

**Ejemplo 15:**

- 5 Comprimidos recubiertos, redondos, ligeramente bi-convexos con bordes biselados:

Componente	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]
Clorhidrato de Benazepril	5.00	10.00	20.00	40.00
Lactosa Monohidrato, NF	142.00	132.00	117.00	97.00
Almidón pregelatinizado, NF	8.00	8.00	8.00	8.00
Dióxido de Silicona Coloidal, NF (Cab-O-Sil, M-5)	1.00	1.00	1.00	1.00
Crospovidona, NF	3.00	3.00	3.00	3.00
Celulosa Microcristalina, NF	18.00	18.00	18.00	24.25
Aceite de castor hidrogenado, NF	8.00	8.00		
Estearato de Magnesio, NF			8.00	1.75
Color:	-			0.50
Amarillo-Marrón (suspensión)		2.00		
Rojo-Marrón (suspensión)			0.50	

(continuación)

Componente	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]	Unidad peso/Vol. [mg]
Agua Purificada, USP	traza	traza	traza	Traza
Color de Opadry: Amarillo Rosa	8.38	8.38	8.38	8.38
Total	193.38	190.38	183.88	183.88

**Ejemplo 16:**5 Comprimidos recubiertos con película

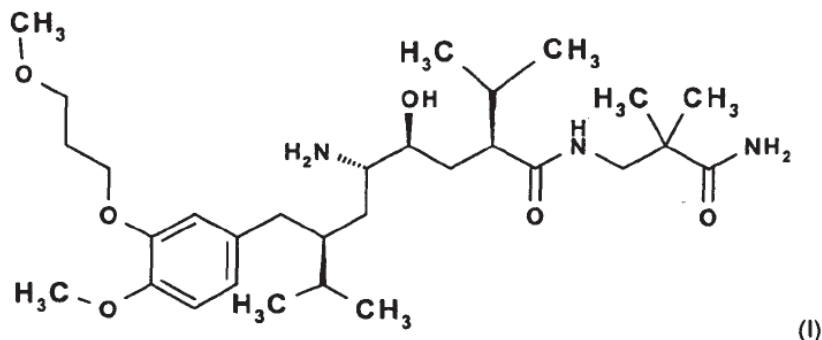
Los siguientes constituyentes se procesan para la preparación de 10 000 comprimidos que contienen cada uno 100 mg de ingrediente activo:

hemi-fumarato del compuesto de fórmula (I)	1000 g
almidón de maíz	680 g
ácido silícico coloidal	200 g
estearato de magnesio	20 g
ácido esteárico	50 g
sodio carboximetil de almidón	250 g
agua	quantum satis

- 10 Una mezcla de uno de los compuestos de fórmula I, mencionados en los Ejemplos precedentes como ingrediente activo. 50 g de almidón de maíz y el ácido silícico coloidal se procesa en una masa húmeda con pasta de almidón preparada de 250 g de almidón de maíz y 2.2 kg de agua desmineralizada. La masa es forzada a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 3 mm y se seca a 45°, durante 30 minutos en un secador de lecho fluidizado. Los gránulos secos se presionan a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 mm, se mezclan con una mezcla tamizada previamente (tamiz de 1 mm) de 330 g de almidón de maíz, el estearato de magnesio, el ácido esteárico y el sodio carboximetil de almidón, y se comprime para formar comprimidos ligeramente biconvexos.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de la renina de fórmula (I)



o una sal de este farmacéuticamente aceptable y el amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la renina está presente en forma del hemi-fumarato.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el amlodipino está presente en forma del besilato.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende un tercer agente activo, el cual es la hidroclorotiazida.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención, el retraso de la progresión, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de bypass de la arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después del infarto del miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la tercera edad, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis y hipercolesterolemia; y

(e) glaucoma.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención, el retraso de la progresión, o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) enfermedad vascular periférica.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso simultáneo, secuencial o separado.

8. Un kit para la prevención, el retraso de la progresión, o el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende:

- (a) una cantidad del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
  - (b) una cantidad de amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- 5 (c) un recipiente que contiene las citadas primera y segunda formas unitarias.
- 9.** Uso de una combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable con amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retraso de la progresión, o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:
- 10 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de bypass de la arteria coronaria;
- (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia post infarto del miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la tercera edad, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas
- 15 enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;
- (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis y hipercolesterolemia; y
- (e) glaucoma.
- 20 **10.** Uso de una combinación del inhibidor de la renina de fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable con amlodipino o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retraso de la progresión, o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:
- (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),
- 25 (g) retinopatía diabética, y
- (h) enfermedad vascular periférica.