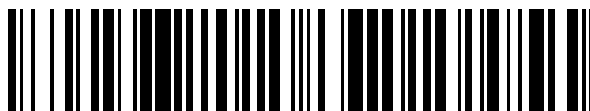


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 639**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.1999 E 10177093 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2322174**

54 Título: **Uso combinado de valsartán y bloqueantes de los canales de calcio para fines terapéuticos**

30 Prioridad:

10.07.1998 US 113893

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

01.12.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS PHARMA AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

DE GASPARO, MARC y

WEBB, RANDY LEE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 552 639 T3

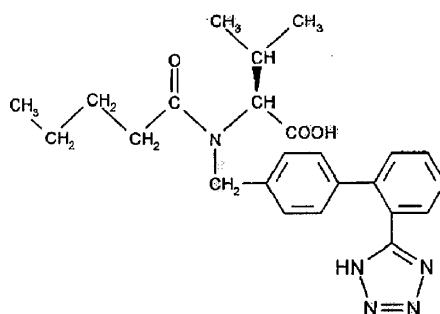
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Uso combinado de valsartán y bloqueantes de los canales de calcio para fines terapéuticos**Descripción**

La presente invención se refiere a una composición de combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de hipertensión que comprende:

- (i) el antagonista de AT₁ valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Valsartán se desvela específica y genéricamente en el documento EP 0443983 A. Valsartán es el antagonista receptor de AT₁ (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]amina (valsartán) de fórmula (I)



La clase de CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP tales como CCB tipo diltiazem y tipo verapamilo.

El CCB usado en dicha combinación es amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El amlodipino puede estar presente como una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato.

El valsartán y el amlodipino que van a combinarse 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. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. Además, pueden formarse sales internas correspondientes, si un compuesto de fórmula comprende, por ejemplo, tanto un grupo carboxi como amino.

Una sal preferida es el besilato de amlodipino.

Los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II se producen por su acción sobre las células de músculo liso no estriado, estimulación de la formación de las hormonas adrenérgicas epinefrina y norepinefrina, además del aumento de la actividad del sistema nervioso simpático como resultado de la formación de norepinefrina. La angiotensina II también tiene una influencia sobre el equilibrio electrolítico, produce, por ejemplo, efectos antinatriuréticos y antiidiuréticos en el riñón y así promueve la liberación de, por una parte, el péptido vasopresina de la glándula pituitaria y, por otra parte, de aldosterona de la glomerulosa suprarrenal. Todas estas influencias desempeñan una parte importante en la regulación de la tensión arterial, en aumentar tanto el volumen en circulación como la resistencia periférica. La angiotensina II también participa en el crecimiento y migración celular y en la formación de matriz extracelular.

La angiotensina II interacciona con receptores específicos sobre la superficie de la célula diana. Ha sido posible identificar subtipos de receptores que se llaman, por ejemplo, receptores de AT₁ y AT₂. Actualmente se han hecho grandes esfuerzos por identificar sustancias que se unen al receptor de AT₁. Tales principios activos se llaman frecuentemente antagonistas de la angiotensina II. Debido a la inhibición del receptor de AT₁, tales antagonistas pueden usarse, por ejemplo, como antihipertensores o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se entiende, por tanto, que los antagonistas de la angiotensina II son aquellos principios activos que se unen al subtipo de receptor de AT₁, pero no producen activación del receptor.

La enfermedad vascular hipertensora prolongada e incontrolada conduce, por último lugar, a una variedad de cambios patológicos en órganos diana tales como el corazón y el riñón. La hipertensión sostenida también puede conducir a un aumento de la aparición de accidente cerebrovascular. Por tanto, hay una fuerte necesidad de evaluar la eficacia de la terapia antihipertensora, un examen de criterios de valoración cardiovasculares adicionales, más allá de aquellos de reducción de la tensión arterial, para conocer adicionalmente los beneficios del tratamiento combinado.

La naturaleza de las enfermedades vasculares hipertensoras es multifactorial. En ciertas circunstancias, se han combinado fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el considerar precisamente la combinación de fármacos que tienen modo de acción diferente no conduce necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos.

El antagonista de AT_1 y CCB reducen el calcio intracelular por mecanismos diferentes y complementarios y facilitan los efectos vasodilatadores del óxido nítrico, siendo particularmente eficaz en invertir la disfunción del endotelio.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la administración combinada del antagonista de AT_1 valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un CCB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, produce no solo un efecto terapéutico sinérgico, sino también beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado tal como una sorprendente prolongación de la eficacia y una variedad más ancha de tratamiento terapéutico. Esto incluye propiedades hemodinámicas, renales, antiproliferativas, antitrombóticas y antiaterogénicas.

La medición de la masa cardíaca para evaluar la regresión inducida por el tratamiento de hipertrofia proporcionó datos para soportar un efecto supra-aditivo de la combinación de la presente invención. La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infarto de miocardio. Así, la reducción eficaz de la tensión arterial acoplada a la capacidad de revertir o prevenir el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda tiene un impacto sobre dos factores importantes y contribuyentes a la insuficiencia cardíaca.

Otros beneficios son que la menor dosis de los fármacos individuales que van a combinarse según la presente invención puede usarse para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan ser frecuentemente más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o pueden usarse para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse.

Puede mostrarse que la terapia de combinación con valsartán y un bloqueante de los canales de calcio produce una terapia antihipertensora más eficaz (tanto para tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabético, sistólico aislado, u otro tipo secundario de hipertensión) mediante eficacia mejorada, además de una mayor tasa de respondedores.

El experto en la técnica pertinente está así completamente habilitado para seleccionar un modelo de prueba relevante para demostrar las indicaciones terapéuticas indicadas anteriormente y en lo sucesivo en este documento.

Se llevan a cabo estudios representativos con una combinación de valsartán y amlodipino, por ejemplo, aplicando la siguiente metodología. Todos los experimentos se realizan en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) suministradas por Taconic Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)fBR). Un dispositivo radiotelemétrico (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) se implanta en la aorta abdominal inferior de todos los animales de ensayo entre las edades de 14 a 16 semanas de edad. Se deja que todas las ratas SHR se recuperen del procedimiento de implantación quirúrgica durante al menos 2 semanas antes del inicio de los experimentos. El radiotransmisor se asegura ventralmente a la musculatura de la pared abdominal interna con una sutura de seda para prevenir el movimiento. Los parámetros cardiovasculares se monitorizan continuamente mediante el radiotransmisor y se transmiten a un receptor en el que la señal digitalizada se recoge entonces y se guarda usando un sistema de adquisición de datos computerizado. Se monitorizan la tensión arterial (presión arterial media, sistólica y diastólica) y la frecuencia cardíaca en SHR conscientes, que se mueven libremente y sin molestar en sus jaulas hogar. La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se miden cada 10 minutos durante 10 segundos y se registran. Los datos informados para cada rata representan los valores medios promediados durante un periodo de 24 horas y están constituidos de los 144 momentos de tiempo de muestras de 10 minutos de duración recogidas cada día. Los valores del nivel inicial para la tensión arterial y la frecuencia cardíaca consisten en el promedio de tres lecturas de 24 horas consecutivas tomadas antes del inicio de los tratamientos con fármaco. Todas las ratas se alojan individualmente en una sala de temperatura y humedad controladas y se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad.

Además de los parámetros cardiovasculares, determinaciones semanales del peso corporal también se registran en todas las ratas. Como todos los tratamientos se administran en el agua de beber, se mide el consumo de agua cinco veces a la semana. Entonces se calculan las dosis de valsartán y amlodipino para ratas individuales basándose en el consumo de agua para cada rata, la concentración de principio activo en el agua de beber y pesos corporales individuales. Todas las disoluciones de fármaco en el agua de beber se preparan nuevas cada tres a cuatro días.

Tras completarse el tratamiento de 6 semanas, las SHR se anestesian y se extirpa rápidamente el corazón. Después de la separación y eliminación de las orejuelas auriculares, se pesan el ventrículo izquierdo y el ventrículo izquierdo más el derecho (total) y se registra. Entonces, la masa ventricular izquierda y ventricular total se normalizan al peso corporal y se informan. Todos los valores indicados para la tensión arterial y la masa cardíaca representan la media de grupo $\pm$ eem.

Valsartán y amlodipino se administran mediante el agua de beber tanto solos como en combinación a SHR empezando a las 18 semanas de edad y continuó durante 6 semanas. Basándose en un diseño factorial, se usan

siete (7) grupos de tratamiento para evaluar los efectos de la terapia de combinación sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Los grupos de tratamiento consisten en valsartán solo en agua de beber a una concentración de 240 mg/litro (dosis alta), amlodipino solo a una concentración de 120 mg/litro (dosis alta), valsartán (120 mg/litro) + amlodipino (60), valsartán (120) + amlodipino (120), valsartán (240) + amlodipino (60), valsartán (240) + amlodipino (120) y un grupo de control de vehículo basado en agua de beber normal.

Así, los 4 grupos de SHR reciben terapia de combinación.

Se han realizado estudios en SHR y demuestran que la adición de un CCB confiere beneficio adicional con respecto a la monoterapia de valsartán. El área bajo la curva (ABC) para la tensión arterial refleja los cambios en respuesta al tratamiento de 6 semanas en SHR conscientes. Tras completarse el periodo de tratamiento de 6 semanas, se extirpan los corazones para la evaluación de la masa del ventrículo izquierdo y se normalizan al peso corporal.

Los resultados disponibles indican un efecto beneficioso inesperado de una combinación según la invención.

Es objetivo de la presente invención proporcionar una composición de combinación farmacéutica para el tratamiento o prevención de hipertensión, composición que comprende (i) el antagonista de AT₁ valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En esta composición, los componentes (i) y (ii) se obtienen y se administran juntos, en una forma de dosis unitaria combinada en combinación fija.

El principio activo correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

Las composiciones farmacéuticas para su uso según la invención pueden prepararse de un modo en sí conocido y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), que incluye el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuadas para administración enteral o parenteral.

Las preparaciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, preferentemente el 80%, preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 %, del principio activo. Preparaciones farmacéuticas para su uso según la invención para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Éstas se preparan de un modo en sí conocido, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento de azúcar, disolución o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el principio activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla obtenida, y procesando la mezcla o gránulos, si se desea o es necesario, después de la adición, de excipientes adecuados para dar comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

La determinación de la dosis de los principios activos necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado está dentro de la experiencia de aquellos que practican la materia. La dosis depende de la especie de animales de sangre caliente, la edad y la condición individual y del modo de administración. En el caso normal, una dosis diaria aproximada en el caso de administración por vía oral para un paciente que pesa aproximadamente 75 kg para administración oral es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, especialmente de aproximadamente 20 a aproximadamente 120 mg, lo más preferentemente de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg para valsartán y aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 180 mg, preferentemente aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 50 mg, para CCB.

El siguiente ejemplo ilustra la invención descrita anteriormente; sin embargo, no pretende limitar su grado de ninguna manera.

Formulación de comprimido Valsartán 80 mg + Amlodipino 5 mg (compactación con rodillos)

Dosis (mg)	80 mg Valsartan + 5 mg Amlodipina
Diametro (mm)	9
Forma	Redondo
Linea de rotura	Sin linea
Peso tableta (mg)	215

Formulación del comprimido Valsartán 80 mg + Amlodipino 5 mg

	Fuerza Dosis	Función del excipiente en la formulación	80 mg Valsartan + 5 mg Amlodipina
I.	Compactate		mg:
1.	Valsartan DS	Substancia de droga	80.0
2.	Amlodipina DS	Substancia de droga	5.0
3.	Avicel PH 102	Relleno	104.0
4.	PVPP-XL	Desintegrante	20.0
5.	Aerosil 200	Deslizante	0.75
6.	Estearato de magnesio	Lubricante	2.5
II.	Otra fase		
7.	Aerosil 200	Deslizante	0.75
8.	Estearato de magnesio	Lubricante	2.0
Total			215.0

Reivindicaciones

1. Una composición de combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de hipertensión que comprende:

- (i) el antagonista de AT_1 valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un vehículo farmacéuticamente aceptable,

en la que la composición de combinación está en un forma de dosis unitaria combinada en combinación fija.

2. La composición de combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el componente (ii) es besilato de amlodipino.