



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

\*PI 01022520\*  
\*PI 01022520\*

## CARTA PATENTE N.º PI 0102252-0

*Patente de Invenção*

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0102252-0

(22) Data do Depósito : 10/04/2001

(43) Data da Publicação do Pedido : 21/01/2003

(51) Classificação Internacional : A61K 47/40; A61K 47/30; A61K 9/52; A61K 31/41; A61K 31/4178; A61P 9/10; A61P 9/12

(54) Título : Sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 da angiotensina II, composição farmacêutica e seu uso.

(73) Titular : Universidade Federal de Minas Gerais, CGC/CPF: 17217985000104. Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (BR/MG).

(72) Inventor : Rubén Dário Sinisterra Millán, Professor(a). Endereço: Rua João Antonio Cardorso N° 64 Apto 301, Ouro Preto, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 31310-390.; Washington Xavier de Paula. Endereço: Rua Rio Grande do Sul 720, Apto 1301, Barro Preto, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 30170-110.; Robson Augusto Souza dos Santos, Professor(a). Endereço: Rua Deputado Wilson Tanure, 48, Sta. Amélia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 31560-240.; Frédéric Jean Georges Frézard, Professor(a). Endereço: Rua Tavares Bastos, 343, Apto 102, Cidade Jardim, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 30380-040.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 22/10/2013, observadas as condições legais.

Expedida em : 22 de Outubro de 2013.

Assinado digitalmente por\_  
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira  
Diretor de Patentes

15 de Novembro  
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
de 1889

## SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA ANTAGONISTA DO RECEPTOR AT<sub>1</sub> DA ANGIOTENSINA II, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

5           A presente invenção caracteriza-se pelo processo de preparação de formulações de antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> usando as ciclodextrinas, seus derivados e os polímeros biodegradáveis para o tratamento de hipertensão arterial, outras doenças cardiovasculares e suas complicações em animais de sangue quente.

10           Na maioria dos países do mundo, de 15% a 25% da população adulta apresenta pressão arterial elevada (MacMahon, S. *et. al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, Lancet 335:765-774,1990). O risco cardiovascular aumenta com o nível de pressão arterial; quanto mais alta a pressão arterial, maior o risco de acidente vascular cerebral e eventos coronarianos. Considerada a principal responsável por doenças coronarianas, cerebrais e vasculares renais, a hipertensão é a principal causa de  
15           morte e incapacidade entre adultos.

          A insuficiência cardíaca é em nível mundial a principal causa de hospitalização na faixa etária de 60 a 80 anos. Só o envelhecimento da população já é fator de aumento de sua incidência, enquanto 1% dos indivíduos apresentam insuficiência cardíaca na faixa de 25 a 54 anos, entre os mais idosos a incidência é muito maior,  
20           atingindo cerca de 10% naqueles com mais de 75 anos (Kannel, W. B. *et. al.* Changing epidemiological features of cardiac failure, Br. Hear J 1994; 72 (suppl): S3-S9).

          A insuficiência cardíaca pela sua característica clínica é doença limitante, que com o seu agravamento reduz a qualidade de vida dos pacientes e, nas formas avançadas, tem características de doença maligna com mortalidade superior a 60% no  
25           primeiro ano, mesmo nos dias de hoje (Oliveira, M.T. Características clínicas e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva avançada, Faculdade de Medicina, USP 1999). Calcula-se que atualmente são afetados mais de 15 milhões de indivíduos só no mundo industrializado e que só nos EUA, por exemplo, o número de casos tenha aumentado 450% entre 1973-1990 (Kannel, W. B. *et. al.* Changing  
30           epidemiological features of cardiac failure, Br. Hear J 1994; 72 (suppl 3): S3-S9).

          A hipertensão é complexa, multifatorial, de alta prevalência, responsável por inúmeros efeitos deletérios e alta morbimortalidade (Kaplan, N. M. Blood pressure as a

cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 275:1571-1576, 1996).  
 Inúmeros estudos para avaliação da eficácia de seu controle na população em geral e  
 em grupos especiais têm sido desenvolvidos, objetivando o seu melhor entendimento.  
 O controle pressórico sem ampla intervenção não medicamentosa e/ou farmacêutica  
 5 nos fatores de riscos associados (diabete, obesidade, tabagismo) pode reduzir ou  
 mesmo desprover os benefícios do tratamento a longo prazo da hipertensão arterial na  
 redução da mortalidade, em geral, por doença coroniana, (Wilson, P. W. *et. al.*  
 Hypertension, the risk factors and the risk of cardiovascular disease. Raven Press. 94-  
 114, ).

10 A hipertensão é a patologia que mais contribui para a arterosclerose  
 cardiovascular (The Fifth Report of the Joint National Committee on detection,  
 evaluation, and treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health (VJNC).  
 Arch. Intem. Med. 153:154-181, 1994). Segundo estatísticas, de cada quatro  
 americanos, um é ou será hipertenso, sendo que são estimados 4,78 milhões de pessoas  
 15 com insuficiência cardíaca. Cada ano 400 mil novos casos são diagnosticados,  
 provocando 800 mil hospitalizações, com um gasto de US\$17,8 bilhões de dólares no  
 tratamento.

No Brasil dados do SUS mostraram que, em 1997, a insuficiência cardíaca foi a  
 principal causa de hospitalizações entre as doenças cardíacas, tendo o governo gasto  
 20 R\$150 milhões no tratamento, equivalente a 4,6% das despesas com a saúde (Filho,  
 Albanesi F. Insuficiência Cardíaca no Brasil. Arq. Bras. Cardiol, 71: 561-562, 1998).

A angiotensina II (AngII), um potente vasoconstritor, é o principal hormônio  
 ativo do sistema renina-angiotensina e constitui um importante determinante da  
 fisiopatologia da hipertensão. A AngII aumenta a resistência periférica direta e  
 25 indireta. Diretamente, promove a vasoconstrição de arteríolas pré-capilares e, em  
 menor extensão, nas vênulas pós-capilares, locais onde se encontra um grande número  
 de receptores AT<sub>1</sub>. A constrição das arteríolas mediada pela AngII aumenta a  
 resistência vascular, que é um mecanismo hemodinâmico básico envolvido na elevação  
 da pressão arterial, que leva à hipertensão, sendo que a intensidade constritora é mais  
 30 intensa nos rins e menos intensa no cérebro, nos pulmões e no músculo esquelético. A  
 AngII promove também a liberação de aldosterona pela glândula supra-renal. A  
 liberação da aldosterona aumenta o volume sanguíneo através da estimulação do

aumento da reabsorção de sódio e água e da excreção de potássio pelos rins (Frohlich, E. D., Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 13 (suppl): I-125-130, 1989). Acredita-se que isso, por sua vez, aumente a pressão arterial em resposta ao aumento do débito cardíaco, o segundo mecanismo hemodinâmico fundamental na elevação da pressão arterial. Tem sugerido que a liberação de catecolaminas da medula supra-renal pela AngII pode estar envolvida na estimulação da liberação de norepinefrina pelos terminais nervosos e ativação do sistema nervoso central, causando o aumento da descarga simpática (Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, p 755, 1990).

O sistema renina-angiotensina (RAS) é um sistema endócrino, em que a renina, de origem renal, age sobre o angiotensinogênio, de origem hepática, para originar a angiotensina I no plasma. Esta é então convertida a AngII, por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). Em seguida, a AngII é levada a seus órgãos de ação pela corrente sanguínea, ligando-se seletivamente aos receptores AT<sub>1</sub>. Esses receptores apresentam apenas 32% de semelhança entre os seus aminoácidos (Sasaki, k. *et. al.* Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II receptor type-1. *Nature*, 351:230-233, 1991).

O objetivo primário do tratamento da hipertensão não só visa a queda dos gastos, como também prevenção das lesões em órgãos-alvo, através das modificações da qualidade de vida e uso de medicamentos, quando necessário (The Fifth Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health (VJNC). *Arch. Intern. Med.* 153:154-181, 1994).

O tratamento medicamentoso tem indicação frente a não resposta às mudanças de estilo de vida após um período de três a seis meses; na vigência de lesões em órgãos-alvo (hipertrofia ventricular esquerda, isquemia do miocárdio, acidente vascular encefálico ou retinopatia hipertensiva). Todos os pacientes com pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg devem ser submetidos a tratamento farmacológico, independente de outros fatores presentes ou não (Report the Canadian Hypertension Society. Consensus Conference. 3. Pharmacologic treatment of essential hypertension. *Xan. Med. Assoc. J.* 149 (3): 575-584, 1993).

Durante os anos 70 e 80, entretanto, os anti-hipertensivos tornaram-se um ferramenta importante no tratamento da pressão arterial elevada (Ménard, J. Anthology of the renin-angiotensin system: A one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. J. Hypertension 11 (suppl 3): S3-S11, 1993). Durante as últimas quatro

5 décadas, a pesquisa farmacológica produziu novas classes de drogas para tratar a hipertensão: os diuréticos nos anos 60, os betabloqueadores nos anos 70, os bloqueadores do canal de cálcio e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Os diuréticos podem ser divididos em três categorias: tiazídicos de alça e os

10 poupadores de potássio. Os tiazídicos e similares incluem Clorotiazida e Hidroclotiazida, os quais apresentam nos primeiros dias de tratamento diminuição da pressão arterial em torno de 10 a 15%, estando relacionada esta queda com a diminuição do volume extracelular secundário e aumento da diurese e natriurese. Então, após seis meses, o volume plasmático e o débito cardíaco retornam a valores normais e

15 a diminuição da pressão arterial é relacionada com a diminuição da resistência vascular periférica (Frolich, E. Current Approaches in the Treatment of Hypertension, 405-469, 1994). São habitualmente utilizados em monoterapia, apresentando melhores respostas em pacientes de raça negra e, em baixas doses, nos idosos. Têm como efeitos colaterais: aumento da resistência periférica a insulina, aumento dos triglicerídios,

20 aumento do LDL, hipocalcemia, hiperucemia. Entre os diuréticos de alça temos Furosemida, Bumetamida e Triantereno, sendo diuréticos muito mais potentes que os tiazídicos. Atuam predominantemente nas porções medulares e corticais da alça de henle. Apresentam os mesmos efeitos colaterais que os tiazídicos. Já os poupadores de potássio são drogas de ação diurética fraca, sendo raramente utilizados isoladamente.

25 Dentre eles temos Amilorida, Triantereno e Espironolactona.

Os betabloqueadores, entre eles Atenolol e Naolol, são classificados em beta-1 e beta-2. O mecanismo de ação anti-hipertensiva não está totalmente estabelecido, porém podem decorrer basicamente do fato de que os beta-bloqueadores inibem os receptores beta pré-sinápticos impedindo a liberação de noradrelina. Têm como efeitos

30 colaterais: alterarem a resposta à insulina, prolongarem o coma hipoglicêmico, aumentarem os triglicerídios e aumentarem a creatinina por diminuição do fluxo renal.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são utilizadas há pelo menos 25 anos (Frolich, E. D. Current Approaches in the Treatment of Hypertension, 405-469, 1994). Podem ser reunidos em dois grandes grupos, de acordo com suas ações farmacológicas: os que exercem maior ação na condução do estímulo, como Verapamil e o Diltiazem e aqueles que apresentam ação predominante vasodilatadora, como os derivados diidropirínicos (Nifedipina e outros) (Frolich, E. D., Hypertension. Adult Clinical Cardiology Self Assessment Program (ACCSAP), 6: 3-19, 1995). Têm como efeitos colaterais edema de membros inferiores e taquicardia.

Os inibidores da enzima conversora têm como ação principal inibir a conversão da angiotensina II. Desta forma, ações essencialmente vasoconstritora da angiotensina II são minimizadas. Estudos preliminares mostraram que o teprotide, o primeiro inibidor usado clinicamente, exerce atividade anti-hipertensiva quando ministrado via intravenosa, porém é inativo por via oral, o que limitou seu emprego. Sabe-se atualmente que a enzima conversora da angiotensina II (ECA) é uma enzima com ações múltiplas, isto é, que atua em diversos substratos. Além de agir como uma dipeptidase na angiotensina I e na bradicidina, é capaz também de clivar as cadeias peptídicas do peptídeo natriurético, indicando que a enzima pode atuar em diversos tecidos.

São excelentes quando ministrados em monoterapia, uma vez que os inibidores da ECA provocam queda relativamente rápida da pressão arterial em 60 a 70% dos pacientes com hipertensão arterial (Ganong, W. Neuropeptides in cardiovascular control. J. Hypertens 2(supl 3):15-22,1984). São em geral bem tolerados, mas seu uso pode acarretar efeitos colaterais e reações adversas, algumas das quais relativamente graves, entre elas edema angioneurótico, erupções cutâneas e tosse seca (8 a 10%).

As primeiras tentativas de desenvolver antagonistas da AngII datam do início da década de 70 e concentraram-se no desenvolvimento de peptídeos análogos à AngII. O primeiro, saralasina, 1-sarcosina, 8-isoleucina angiotensina II, e posteriormente outros. No entanto, não tiveram aceitação clínica, pois apresentavam atividade agonista parcial. Em 1982, foram desenvolvidos dois primeiros antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> e não peptídicos (S-8307 e S-8308) que, embora fossem altamente específicos e sem atividade agonista, apresentavam fraca ligação aos receptores da AngII. Com uma série de modificações na estrutura molecular desses dois precursores, para melhorar a

potência, reter a seletividade e atingir as propriedades farmacocinéticas, um novo produto de uso oral, potente e de alta especificidade, foi desenvolvido o Losartan. A partir de então, muitos outros antagonistas não-peptídicos foram desenvolvidos, tais como Candesartan, Irbesartan, Valsartan, Telmisartan, Eprosartan, Tasosartan e Zolasartan.

O Losartan é uma molécula quimicamente descrita como sal de monopotássio 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-etanol. Sua fórmula empírica é  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ , sendo um pó cristalino, branco a esbranquiçado, de fluxo livre e massa molar de 461,01g/mol. É rapidamente absorvido e possui biodisponibilidade de 33% e o pico de concentração máxima é atingido em uma hora, com meia-vida em torno de duas horas. É solúvel em água, solúvel em álcoois e ligeiramente solúvel em solventes orgânicos comuns, tais como acetonitrila e metil-etil-cetona. o qual reduz a pressão arterial unicamente por meio de um novo, específico e seletivo mecanismo de ação, sendo que o bloqueio da AII no local receptor, independente da origem ou via de síntese da AngII. O losartan não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais, enzimas ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular.

A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazólico resulta no metabólito ativo do losartan, designado por E-3174. O mecanismo de ação singular do losartan pode ser distinguido da inibição da ECA por meio da medição dos aumentos induzidos por losartan na atividade da renina plasmática e na AngII (Tavares, Agostinho *et al.*, Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II, Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular, 305-315, 1998). Durante a administração de losartan, a atividade da renina é aumentada, levando a aumentos da AII no plasma. Após descontinuação da administração de losartan, a atividade da renina plasmática e os níveis de AII retornam aos níveis de pré-tratamento. Cerca de 92% de uma dose oral de losartan podem ser detectados na urina e nas fezes; 5% são excretadas como losartan, 8% como E-3174 e o restante como metabólitos inativos (Melntyre, M. *et.al.*. Losartan, na orally active angiotensin At1 receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. Pharmacol. Ther. 74(2):181-194, 1997).

O Valsartan, 1-oxopentil-N'[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-vaniline, é um antagonista competitivo do receptor  $AT_1$ , apresentando

biodisponibilidade de 25%, com meia-vida de 9 horas, atingindo o pico máximo em 2 horas. É minimamente metabolizado e é excretado principalmente pelas fezes (bile) e apenas 15 a 20% aparecem na urina (Criscione, L. de Gasparo et.al. Pharmacological profile of valsartan . Br. J.Pharmacol 110:761-771, 1993). Administrado juntamente com Atenolol, Cimetidine, Digoxina, Furosemida apresenta interações farmacocinéticas, aumentando o seu efeito.

O Irbesartan, 2-butil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5il)[1,1'-bifenil]4-il]-1,3-diazaspirol[4,4]-non-1-en-4-olone, não é um antagonista competitivo do receptor AT<sub>1</sub>. É metabolizado principalmente por oxidação, apresenta pico de concentração entre 1,5 e 2 horas e meia-vida em torno de 11 a 15 horas (Nisato, D. A review of the new angiotensin II antagonist irbesartan. Cardiovasc Drug Ver). Sua biodisponibilidade é de 60 a 80% e também é excretado principalmente pela bile (80%).

O Candesartan, 2-etóxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-benzimidazol-7-ácido carboxílico, apresenta alta afinidade pelo receptor AT<sub>1</sub> e dissocia-se lentamente, apresentando meia-vida de 9 horas, biodisponibilidade em torno de 40% e é eliminado principalmente pela urina e pela bile (Shibouta, Y. et. al. Pharmacological profile of a highly potent and long-acting angiotensin II receptor antagonist, J. Pharmacol. Exp. Ther. , 266:114-120, 1993). Quando administrado juntamente com nifedipina, digoxina ou glibenclamida tem apresentado melhores resultados.

O Eprosartan, (E)-α-[[2-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metileno]-2-tiofenepropanóico ácido, também possui grande afinidade com o receptor AT<sub>1</sub>, com biodisponibilidade de 13 a 15%, com concentração máxima em torno de 2 horas. Aproximadamente 90% é eliminado nas fezes e o restante na urina (Ruddy, Michael C. et. al. Angiotensin II Receptor Antagonists. 71:621-633, 1999).

O Telmisartan, 4'-[(1,4'-dimetil]-2'propil[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil]1,1'bifenil]-2-carboxílico ácido, apresenta competitividade com o receptor AT<sub>1</sub> e biodisponibilidade de 45%. É excretado principalmente pela bile (97%) (Ruddy, Michael C. et. al. Angiotensin II Receptor Antagonists. 71:621-633, 1999).

A angiotensina-(1-7), (Asp-Ang-Val-Tir-Ile-His-Pro), e seu derivativo Sar<sup>1</sup>-Ang-(1-7) também antagonizam os efeitos pressores da AngII no homem (Veda e Cols, 2000) e ratos (Bony e Cols, 1994). A contração produzida pela AngII em artérias



isoladas de coelhos e humanos também é reduzida pela angiotensina-(1-7) (Bony e Cols, 1994, Roks e Cols, 2000).

Muitos processos têm sido desenvolvidos para a obtenção de fármacos mais eficientes e/ou menos tóxicos para o tratamento da hipertensão arterial, doença de grande incidência no mundo de hoje. Isto é verificado pelo número de patentes identificadas no estado da técnica. Entretanto esses processos ainda possuem grandes efeitos colaterais, baixos tempos de meia-vida dos fármacos e alguns com baixa biodisponibilidade. Estas dificuldades torna ainda esses sistemas com eficácia limitada.

A presente invenção caracteriza-se pela obtenção de sistemas de liberação dos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> usando as ciclodextrinas e seus derivados que aumenta o tempo de meia-vida destes de 9 horas para 48 e 60 horas, significando um aumento da biodisponibilidade do antagonista no sistema biológico. Esta propriedade faz um sistema mais eficaz e com muita potencialidade de ser usado como alternativa no tratamento de hipertensão em sistemas biológicos de sangue quente.

US4340598(CA1152515,JP56071073,EP0028833,DE3066313D), Yoshiyasu, Toyonara *et al.*(1982) desenvolveram um método para obter novos compostos anti-hipertensivos através da substituição do anel imidazólico por grupos fenil, halogênio, nitro ou amino, obtendo assim compostos derivados do imidazol. Esses compostos obtidos apresentaram uma excelente atividade antagonista da angiotensina II, sendo utilizados como agentes hipotensivos.

US4576958(US4372964), Wexler, Ruth R. (1986), também desenvolveu alguns derivados do 4,5-diaril-1H-imidazol-2-metanol, os quais apresentavam efeito anti-hipertensivo, uma vez que possuíam propriedades vasodilatadoras. Esta invenção baseou-se em uma série de reações químicas, entre elas Acilação de Friedel-Crafts, refluxo em formamida e oxidação.

US4598070(CA1215359, DK356684, EP135044, ES8506757, GR82322, JP60025967), Mashiro, Kawahara *et al.*(1986), desenvolveram uma invenção a qual relata a obtenção de compostos de inclusão entre Tripudie(anti-hipertensivo) e ciclodextrinas( $\alpha$ -ciclodextrina e  $\beta$ -ciclodextrina). O Tripamide é pouco solúvel em água, portanto a utilização de ciclodextrinas fez com que fossem obtido compostos mais solúveis. Esta invenção utilizou também alguma técnicas de caracterização como: calorimetria diferencial exploratória (DSC) e difração de raios-X.

US4666705, De Crosta, Mark. T. *et al.*(1987) relataram uma invenção baseada na liberação controlada de fármacos para hipertensão. Foi utilizado um inibidor da ECA, o Captopril, pois esse inibidor apresenta uma rápida absorção , com meia-vida de 2 horas. Para retardar essa liberação esta invenção baseou-se na obtenção de  
5 tabletes contendo o Captopril juntamente com um polímero ou copolímero. O polímero utilizado foi o polivinil pirrolidone (PVP) e a técnica utilizada foi a granulação a seco. O resultado obtido foi o aumento do tempo de permanência do fármaco no organismo por um período de 4 a 16 horas.

US4761479(DE3862227D, CA1291999, NZ223671, KR9607087, AU1238388,  
10 GR3001736T, JP2659990B2), Goel, Om. P *et al.*(1988), desenvolveram um método para obtenção de um inibidor da ECA, o Quinapril (2-[2-[[1-(etóxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinoline ácido carboxílico, sob forma cristalina. Essa invenção baseou-se na obtenção de uma forma cristalina do Quinapril de alta pureza, utilizando cloreto de hidrogênio em ácido acético glacial e  
15 em seguida t-butilação.

US5064825, Chakravarty, Prasun, K. *et al.*(1991), obtiveram novos compostos derivados do anel imidazólico, apresentando anéis de sete membros. Esses compostos apresentaram atividade antagonista da AII, uma vez que interferem diretamente no sistema renina-angiotensina (RA).

20 US5073641, Bundgaard, Hans *et al.*(1991), obtiveram novos compostos derivados do ácido carboxílico como ésteres utilizados como inibidores da ECA. Entre eles Pentopril, que é um etil-éster altamente estável no plasma humano.

US5171748 (JP3005464, CA2017065, EP0399732), Roberts, David *et al.*(1992), também obtiveram novos compostos heterocíclicos derivados do anel  
25 imidazólico, os quais antagonizam a ação da AII.

US5256687, Becker, Reinhard *et al* (1993), relataram uma invenção à qual desenvolve uma composição farmacêutica compreendo um inibidor da ECA (Tandolpril ou Pamipril) a um diurético (Furosemida ou Piretanide) e seu uso no tratamento da hipertensão, aumentando assim a eficácia dos inibidores da ECA.

US5266583, Ottawa, Masakatsu (1993), isolaram um metabólito do Losartan, o qual apresentou um antagonismo para o receptor AT<sub>1</sub>.

US5519012, Fercej-Temeljoov, Darja *et al* (1996), desenvolveram uma invenção baseada na obtenção de um novo composto de inclusão de um anti-hipertensivo, o 1,4-diidropiridina, com metil-β-ciclodextrina e outros derivados como β-ciclodextrina hidroxilada.

US5728402, Chen, Chih-Ming *et al.* (1998), publicaram uma invenção baseada na liberação controlada de fármacos, através de uma composição farmacêutica contendo um fase interna composta por Captopril (inibidor da ECA) e hidrogel, e um aoutra fase externa insolúvel no estômago. Esse invento teve como objetivo aumentar o tempo de absorção do fármaco que quando aplicado isoladamente é de 1 hora.

US5834432, (AU5990796, CA2221730, EP0828505, WO09639164, JP115073625), Rodgers, Kathleen Elizabeth *et al.* (1998), utilizaram agonistas dos receptores AT<sub>2</sub> para acelerar a cicatrização de ferimentos.

US5859258 (HR970565, CN124186, SK57099, EP0937068, AU5089898), Breen, Patrick *et al.* (1999), desenvolveram um processo para cristalização do Losartan (antagonista da AII) através da adição combinada de solventes, entre eles: isopropanol, água, cicloexano e posterior destilação.

AU200012728-A, Anker, SD e Cats, Aj.S. (1999), desenvolveram um novo derivado do anel imidazólico mais eficiente do que o Losartan quando administrado oralmente.

WO9916437, Remuzzi, Giuseppe (1999), desenvolveu um outro derivado imidazólico. Esta invenção baseou-se na obtenção de drogas capazes de aumentar a sobrevivência de pacientes com transplantes renal e cardíaco, através da utilização de um antagonista do receptor da angiotensina II.

WO0110851, Galbiat, Bárbara Via Goldomi (1999) *et. al* desenvolveram um processo para a preparação do Lisine-Carboxianidrido, um intermediário na síntese de Lisinopril.

WO0037075, Synthelabo, Elisabeth Sanofi *et. al* (1999) utilizaram um combinação de um antagonista do receptor da angiotensina II (Irbesartan) e um imunossupressante (Cyclosporine). Essa combinação mostrou-se bastante eficiente no tratamento de complicações vasculares.

US6087386(WO9749392A1) Chen, Tzyy-Show H. *et al.*(2000) publicaram uma invenção que apresenta uma composição farmacêutica composta por Enalapril (inibidor da ECA) e Losartan (antagonista da AII), sendo uma camada de Losartan Potássico e outra camada de Maleato de Enalapril. Essa invenção objetivou-se no  
5 melhoramento da ação farmacológica, diminuindo os efeitos colaterais e aumentando o tempo de absorção.

US6096772 (AU1184097, AU706660, CA2225175, HU9901448, CN1192681,JP11507921T, ZA9604690), Fandriks, Lars *et al.*(2000) utilizaram antagonistas da AII no tratamento e/ou profilaxia de sintomas dispépticos.

10 US6178349, Kieval, Roberts S. *et al.*(2001) desenvolveram um aparelho baseado na liberação de fármacos via estimulação neural para o tratamento de doenças cardiovasculares. Esse aparelho constitui-se de eletrodo conectado ao nervo, um gerador de pulso implantável e um reservatório que contém o fármaco a ser aplicado. Durante o uso o eletrodo e a liberação do fármaco estimulam o nervo, o qual afeta o  
15 controle sobre o sistema cardiovascular.

Um fármaco pode ser quimicamente modificado para alterar suas propriedades como biodistribuição, farmacocinética e solubilidade. Vários métodos têm sido usados para aumentar a solubilidade e estabilidade das drogas, entre eles o uso de solventes orgânicos, emulsões, lipossomas, ajuste do pH, modificações químicas e complexação  
20 dos fármacos com um agente encapsulante apropriado como as ciclodextrinas.

As ciclodextrinas são da família dos oligossacarídeos cíclicos que incluem seis, sete ou oito unidades de glucopirranose. Devido a interações estéricas, as ciclodextrinas, CD's, formam uma estrutura cíclica na forma de cone truncado com uma cavidade interna apolar. Trata-se de compostos quimicamente estáveis que podem  
25 ser modificados de maneira regioseletiva. As ciclodextrinas (hospedeiros) formam complexos com várias moléculas hidrófobas (convidados) incluindo as mesmas de forma completa ou em parte na cavidade. As CD's têm sido usadas para a solubilização e encapsulação de drogas, perfumes e aromatizantes como descrito por Szejtli, J., Chemical Reviews, (1998), 98, 1743-1753. Szejtli, J., J. Mater. Chem.,  
30 (1997), 7, 575-587. Conforme estudos detalhados de toxicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade sobre as ciclodextrinas, descritos em [Rajewski, R.A., Stella, V., J. Pharmaceutical Sciences, (1996), 85, 1142-1169], essas se

apresentam com baixa toxicidade, em especial da hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, como relatado em Szejtli, J. Cyclodextrins: Properties and applications. Drug Investig., 2(suppl. 4):11-21, 1990. Exceto para altas concentrações de alguns derivados, que provocam danos aos eritrócitos, estes produtos em geral não acarretam riscos à saúde.

- 5 A utilização das ciclodextrinas como aditivos em alimentos já foi autorizada em países como o Japão e a Hungria, e para aplicações mais específicas, na França e na Dinamarca. Além disto, são obtidas de um fonte renovável da degradação do amido. Todas estas características são uma motivação crescente para a descoberta de novas aplicações. A estrutura da molécula de CD é semelhante a de um cone truncado, de
- 10 simetria aproximadamente  $C_n$ . As hidroxilas primárias ficam localizadas no lado mais estreito do cone e as hidroxilas secundárias no lado mais largo. Apesar da estabilidade conferida ao cone pelas ligações de hidrogênio intramoleculares, este é flexível o suficiente para permitir um considerável desvio da forma regular.

- As CD's são moderadamente solúveis em água, metanol e etanol e prontamente
- 15 solúveis em solventes polares apróticos, como o dimetil sulfóxido, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e piridina.

- 20 Numerosos trabalhos existem na literatura sobre os efeitos de aumento da solubilidade em água de convidados pouco solúveis em água, usando as ciclodextrinas via compostos de inclusão, assim como uma discussão da estabilidade dos complexos de inclusão, essas características físico-químicas foram bem descritas em Szejtli, J., Chemical Reviews, (1998), 98, 1743-1753. Szejtli, J., J. Mater. Chem., (1997), 7, 575-587.

- Além das ciclodextrinas, também são utilizados polímeros biodegradáveis, os quais diminuem a velocidade de absorção dos fármacos no organismo, através dos
- 25 dispositivos de liberação controlada. Nestes sistemas as drogas são incorporadas em uma matriz polimérica baseando-se no encapsulamento das drogas em microesferas, as quais liberam a droga no interior do organismo, em pequenas e controláveis doses diárias, durante dias, meses ou até anos.

- Vários polímeros já foram testados em sistemas de liberação controlada.
- 30 Muitos em função de suas propriedades físicas, tais como: poli(uretanos) por sua elasticidade, poli(siloxanos) ou silicones por ser um bom isolante, poli(metil-metacrilato) por sua força física, poli(vinil álcool) por sua hidrofobicidade e

resistência, poli(etileno) por sua dureza e impermeabilidade (Gilding, D.K. Biodegradable polymers. Biocompat. Clin. Implat. Mater. 2:209-232, 1981).

Entretanto, para uso em humanos, o material deve ser quimicamente inerte e livre de impurezas. Alguns dos materiais utilizados em sistemas de liberação são:

5 poli(2-hidroxi-etilmetacrilato), poliacrilamida, polímeros na base de ácido láctico (PLA), na base de ácido glicólico (PGA), e os respectivos co-polímeros, (PLGA) e os poli(anidridos) tais como os polímeros na base de ácido sebásico PSA e os co-polímeros com polímeros mais hidrofóbicos.

O desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas tende a alterar a breve

10 trecho o conceito atual de medicamento. Assim, têm surgido nos últimos anos diversos sistemas d administração de fármacos com a finalidade de modelar a cinética de libertação, melhorar a absorção, aumentar a estabilidade do fármaco ou vetorizá-lo para uma determinada população celular. Desta maneira surgem os composições poliméricas, as ciclodextrinas, os lipossomas, as emulsões, as múltiplas emulsões, que

15 servem como carregadores dos princípios ativos. Essas formulações podem ser administradas via injeção intramuscular, injeção intravenosa, subcutânea, formulação oral, inalação ou como dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

Nenhuma aplicação usando os antagonistas dos receptores AT1 usando e as ciclodextrinas, seus derivados e os polímeros biodegradáveis para o tratamento de

20 hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca em animais de sangue quente, foi encontrada no estado da técnica. Isto caracteriza a presente invenção como uma nova alternativa mais eficaz para o tratamento dessas patologias e sua complicações como a arterosclerose.

A presente invenção caracteriza-se pela combinação de duas tecnologias

25 diferentes a de encapsulamento molecular dos antagonistas dos receptores AT1 em ciclodextrinas e a de microencapsulamento em polímeros biodegradáveis. Caracteriza-se ainda pelo aumento da eficácia dos bloqueadores dos antagonistas dos receptores AT1, associados com ciclodextrinas quando aplicados em ratos, isto caracteriza um aumento na biodisponibilidade dos antagonistas nas formulações da presente invenção.

30 Ainda mais, a presente invenção caracteriza-se pelo aumento do efeito hipotensor dos antagonistas dos receptores AT1 associados com ciclodextrinas e os polímeros biodegradáveis.

A presente invenção pode ser melhor entendida pelos seguintes exemplos que não são limitantes.

**Exemplo1-** Preparação do Composto de Inclusão entre  $\beta$ -Ciclodextrina e os antagonistas dos receptores AT1 como exemplo o Losartan.

5 A preparação é feita em proporções equimolares, onde primeiramente dissolve-se a  $\beta$ -ciclodextrina e/ou os derivados em água. A dissolução às vezes é um pouco lenta, sendo portanto necessários agitação e leve aquecimento. Em seguida é adicionada a respectiva quantidade de losartan. A seguir a mistura permanece em agitação até completa dissolução. Após a dissolução a mistura é congelada em  
10 nitrogênio líquido e submetida ao processo de liofilização, obtendo assim um sólido seco. O sólido obtido é então submetido à caracterização físico-química através da espectroscopia de absorção na região do Infravermelho, análise térmica TG/DTG e DSC e difração de raios-X. No espectro infravermelho da  $\beta$ -ciclodextrina foram observadas bandas em torno de  $3500\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$ , em  $2910\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CH}_3}$  assimétrico, e em  
15  $1140\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ . Para o losartan verificaram-se bandas em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondentes ao  $\nu_{\text{N-H}}$ , em  $2980\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CH}_3}$  assimétrico, em  $2770\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CH}_3}$  simétrico, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  de aromático, em torno de  $1350\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{CH}}$ , em  $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  associados à combinação dos modos vibracionais  $\nu_{\text{C=C}} + \text{C=N}$ , e em  $760\text{ cm}^{-1}$  uma banda forte correspondendo ao movimento CH3 'rock'. No espectro do  
20 composto de inclusão percebe-se claramente a ausência das bandas de CH3 'rock',  $\nu_{\text{C-H}}$  simétrico em  $2770\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{N-H}}$  em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , e diminuição das bandas em  $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  associadas aos modos dos anéis imidazólico e aromático. Estas observações evidenciam a formação do composto de inclusão.

As curvas TG/DTG e DSC da  $\beta$ -ciclodextrina apresentaram duas etapas de  
25 decomposição, uma em torno de  $85^\circ\text{C}$ , devido à perda de sete moléculas de água incluídas na cavidade, uma segunda em torno de  $320^\circ\text{C}$ , correspondendo à decomposição da substância. As curvas TG/DTG e DSC para o losartan apresentaram três decomposições, sendo a primeira em torno de  $110^\circ\text{C}$  correspondendo à perda de água, um outra em torno de  $188^\circ\text{C}$  indicando a fusão do material e uma terceira em  
30 torno de  $400^\circ\text{C}$ , onde ocorre decomposição total do losartan. A curva TG do composto de inclusão mostra um aumento da estabilidade térmica quando comparado ao losartan puro. Por outro lado na mesma curva TG observam-se dois eventos de

termodecomposição, sendo o primeiro em torno de 60°C correspondente à perda de três moléculas de água e um outro em cerca de 300°C devido à decomposição total do composto.

A Difração de Raios-X em pó do composto de inclusão, apresentou novas fases cristalinas, pois o difratograma para a  $\beta$ -ciclodextrina apresentou picos principais em 4, 12 e 25° 2 $\theta$ , o losartan em 11, 15.2, 19, 23 e 29.2° 2 $\theta$ . , enquanto o difratograma do composto de inclusão apresentou um perfil mais amorfo com o desaparecimento dos picos em 4, 23 e 25° 2 $\theta$  e surgimento de novos picos em 6 e 15° 2 $\theta$ .

**Exemplo 2-** Preparação do Composto de Inclusão entre Hidroxipropil- $\beta$ -Ciclodextrina e os antagonistas dos receptores AT1 como exemplo o Losartan.

A preparação é feita em proporções equimolares, onde primeiramente dissolve-se a hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina em água. Em seguida é adicionada a respectiva quantidade de losartan. A seguir a mistura permanece em agitação até completa dissolução. Após a dissolução a mistura é congelada em nitrogênio líquido e submetida ao processo de liofilização, o qual provoca a sublimação da água, obtendo assim um sólido seco. O sólido obtido é então submetido à caracterização físico-química. O espectro de absorção na região do infravermelho da hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina apresentou bandas de absorção em 3400  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$ , em torno de 2900  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$ , em 1140  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O-C}}$  e em 1630  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{OH}}$ . No espectro do composto de inclusão percebe-se claramente a ausência das bandas de  $\text{CH}_3$  'rock',  $\nu_{\text{C-H}}$  simétrico em 2770  $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{N-H}}$  em 3400  $\text{cm}^{-1}$ , as quais evidenciam a formação do composto de inclusão.

As curvas TG/DTG para a hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina apresentaram uma perda de massa em torno de 60 °C associada à saída de duas moléculas de água. Em seguida, ocorre um patamar de estabilidade até aproximadamente 300 °C, quando a amostra sofre completa decomposição. O mesmo ocorre com a curva DSC, apresentando um pico endotérmico em 58 °C correspondendo à perda de água e segundo pico exotérmico em 368 °C, indicando decomposição do material. Já para o composto de inclusão têm-se também duas decomposições, sendo a primeira em torno de 100°C correspondente à perda de três moléculas de água e uma outra em cerca de 300°C devido à decomposição total do composto. Verifica-se ainda um aumento da estabilidade térmica do hóspede após inclusão.



O difratograma de raios-X em pó do composto de inclusão apresentou novas fases cristalinas, quando comparado ao difratograma da hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina que não apresenta nenhum pico intenso, mostrando se tratar de uma substância praticamente amorfa. O difratograma do losartan apresentou picos em 11, 15.2, 19, 23 e 29.2° 2 $\theta$ ., enquanto o composto de inclusão apresentou-se mais amorfo quando comparado ao difratograma do losartan, ainda mais é observado o surgimento de novos e pequenos picos, em 10 e 22° 2 $\theta$  .

**Exemplo3-** Preparação das microesferas na base de polímeros biodegradáveis PLGA e os compostos de inclusão obtidos nos exemplo 1 e 2.

Primeiramente é preparada uma emulsão constituída de uma fase orgânica constituída por poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA) dissolvido em diclorometano e uma fase aquosa constituída dos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub>, como por exemplo o losartan. Essa emulsão é então submetida à sonicação por meio minuto e a seguir é adicionada a uma solução de álcool polivinílico (PVA) 1% formando assim uma segunda emulsão, a qual sofre agitação por 1 minuto para completa homogeneização da emulsão. O sistema é mantido sob agitação sem aquecimento durante 2 horas para que haja evaporação do solvente. A seguir, a mistura é centrifugada por 2 a 3 vezes, removendo o sobrenadante e lavando com água. No final, são deixados 1-2mL de água e o sistema obtido é submetido à liofilização por 24-48 horas.

As microesferas são então caracterizadas através da análise térmica. A curva DSC obtenção da transição vítrea, apresentado um valor próximo à do polímero (PLGA), e da microscopia eletrônica de varredura (SEM), obtendo partículas de um tamanho medio de 50 microns. Verifica-se ainda a superfície porosa das microesferas.

Para se determinar a capacidade de encapsulamento dos diferentes sistemas utilizados foram construídas curvas de calibração através do UV-VIS , obtendo uma relação entre concentração e absorbância, podendo assim determinar a quantidade de losartan incorporado (tabela 1).

Tabela1- Porcentagem de encapsulamento dos diferentes sistemas utilizados

Sistema	Losartan + PLGA	Losartan + HP $\beta$ -Cd + PLGA	Losartan + $\beta$ -Cd +PLGA
Porcentagem de Encapsulamento	36,7%	72%	85%

HP $\beta$ -Cd  $\rightarrow$  hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina

PLGA  $\rightarrow$  poli(ácido-láctico-glicólico).

Pela dados apresentados na Tabela 1 verifica-se as grandes diferenças entre os valores de porcentagem de encapsulamento. Este fato se deve às diferentes solubilidades do

- 5 Losartan,  $\beta$ -ciclodextrina e da hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, sendo que a  $\beta$ -ciclodextrina apresenta menor solubilidade, apresentando então maior porcentagem de encapsulamento.

**Exemplo4-** Comparação do efeito do Losartan incluído em  $\beta$ -Ciclodextrina e HP- $\beta$ -Ciclodextrina na resposta hipertensora na AngII em ratos.

- 10 Ratos com cânulas implantadas na artéria femoral e veia femoral foram submetidos à injeção de doses crescentes de Angiotensina II (5,10 e 20 ng I.V) antes e 2, 6, 24 e 48 horas após a administração de losartan (0,2 mg/Kg) e losartan incluído em ciclodextrina por via oral (gavagem). O losartan bloqueou em aproximadamente 75% o efeito pressor de AngII por até 6 horas, enquanto as preparações com ciclodextrina  
15 bloquearam completamente o efeito pressor por até 48 horas.

**Exemplo5-** Comparação do efeito do Losartan incorporado em polímero biodegradável na resposta hipertensora na AngII em ratos

- Ratos machos pesando entre (330-350g) instrumentados para registro telemétrico da pressão arterial (DataScience System ) foram anestesiados e submetidos  
20 à implantação de cânulas na veia femoral. Injeções de AngII (5,10 e 20 ng) foram feitas antes e após a injeção subcutânea de losartan (0,7mg), losartan incorporado em polímero biodegradável contendo (0,7mg) da droga ou somente o polímero. Novas injeções de AngII foram feitas após 2 e 8 horas e a seguir a intervalos de 24 horas, durante 15 dias. Pelos resultados obtidos verificou-se que a liberação do fármaco  
25 provoca um maior bloqueio no efeito pressor da Angiotensina II quando se utilizou o sistema losartan- $\beta$ -ciclodextrina-polímero biodegradável.

**REIVINDICAÇÕES**

1. **Sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 da Angiotensina II, caracterizado por** compreender um composto de inclusão formado entre ao menos um antagonista do receptor AT1, solúvel em água, selecionado do grupo compreendendo losartan, valsartan ou telmisartan, e ao menos uma ciclodextrina hidrofílica selecionada do grupo compreendendo  $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.  
5
2. **Sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 da Angiotensina II, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por** compreender adicionalmente um polímero biodegradável e biocompatível.  
10
3. **Sistema de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado** pelo fato do antagonista do receptor AT1 de Angiotensina II, solúvel em água, ser preferencialmente o losartan.  
15
4. **Sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 da Angiotensina II, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado** pelo losartan ser o sal monopotássico de losartan.  
20
5. **Sistema de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo** polímero biodegradável e biocompatível ser selecionado do grupo consistindo de poli(metacrilato de 2-hidroxietila), poliacrilamida, poli(ácido lático) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido lático-glicólico) (PLGA) e poli(anidridos), preferencialmente o poli(ácido lático-glicólico) (PLGA).  
25
6. **Sistema de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado** pelo fato de que o polímero  
30

biodegradável e biocompatível ser preferencialmente o poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA).

7. **Sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 da Angiotensina II, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por** ser na preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial, outras doenças cardiovasculares e suas complicações.

8. **Composição farmacêutica, caracterizada por compreender:** (i) sistema de liberação controlada para antagonista do receptor AT1 de Angiotensina II ~~que~~ consiste em (a) um composto de inclusão formado entre pelo menos um antagonista do receptor AT1 de Angiotensina II solúvel em água, selecionado do grupo compreendendo losartan, valsartan e telmisartan, e uma ciclodextrina hidrofílica selecionada do grupo compreendendo  $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina; e (ii) diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

9. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por** compreender adicionalmente um polímero biodegradável e biocompatível.

10. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo** fato do antagonista do receptor AT1 de Angiotensina II solúvel em água ser preferencialmente o losartan.

11. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo** losartan ser o sal monopotássico de losartan.

12. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo** polímero biodegradável e biocompatível ser selecionado do grupo consistindo de poli(metacrilato de 2-hidroxietila), poliacrilamida, poli(ácido láctico) (PLA),

poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido lático-glicólico) (PLGA) ou poli(anidridos), preferencialmente poli(ácido lático-glicólico) (PLGA).

- 5      13. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo** polímero biodegradável e biocompatível ser preferencialmente o poli(ácido lático-glicólico) (PLGA).
- 10      14. **Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 8 a 13, caracterizada por** ser na preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial, outras doenças cardiovasculares e suas complicações.
- 15      15. **Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada por** ser para administração oral, intramuscular, intravenosa, subcutânea, via inalação ou por dispositivo implantável.
- 15      16. **Uso de uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 8 a 15, caracterizado por** ser para a produção de um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial, outras doenças cardiovasculares e suas complicações.

**RESUMO****SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA ANTAGONISTA DO RECEPTOR AT1 DA ANGIOTENSINA II, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO**

5

Nenhuma aplicação usando os antagonistas dos receptores AT1 usando e as ciclodextrinas, seus derivados e os polímeros biodegradáveis para o tratamento de hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca em animais de sangue quente, foi encontrada no estado da técnica. Isto caracteriza a presente invenção como uma nova alternativa mais eficaz para o tratamento dessas patologias e suas complicações como a arterosclerose.

A presente invenção caracteriza-se pela combinação de duas tecnologias diferentes a de encapsulamento molecular dos antagonistas dos receptores AT1 em ciclodextrinas e a de microencapsulamento em polímeros biodegradáveis. Caracteriza-se ainda pelo aumento da eficácia dos bloqueadores dos antagonistas dos receptores AT1, associados com ciclodextrinas quando aplicados em ratos, isto caracteriza-se um aumento na biodisponibilidade dos antagonistas nas formulações da presente invenção.

Ainda mais a presente invenção caracteriza-se pelo aumento do efeito hipotensor dos antagonistas dos receptores AT1 associados com ciclodextrinas e os polímeros biodegradáveis.