

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 787**

51 Int. Cl.:
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06706679 .5**
96 Fecha de presentación: **06.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1848425**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **COMBINACIONES TERAPÉUTICAS DE MANIDIPINA Y SIMVASTATINA.**

30 Prioridad:
17.02.2005 EP 05003382

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
VIA PALERMO, 26/A
43100 PARMA, IT

72 Inventor/es:
FOGARI, Roberto y
DELL'ANNA, Carmen

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 787 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 terapéuticas de manidipina y simvastatina

5 La invención se refiere a un éster 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etil metílico de ácido (\pm)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico (manidipina) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para proteger el miocardio de los daños asociados a la disfunción ventricular postisquémica en reperfusión.

En una realización particular, la invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación fija de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma con simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

10 En otra realización, la invención también se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral que comprende dicha combinación fija, y a un kit que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; b) una cantidad terapéuticamente efectiva de simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda
15 forma de dosificación unitaria; y c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades, trastornos o eventos vasculares, que afectan el corazón y/o vasos sanguíneos asociados, son la principal causa de morbilidad y una de las causas más comunes de muerte.

20 En gran parte son causadas por aterosclerosis que es una serie de modificaciones constituidas por el engrosamiento y pérdida de elasticidad de la pared de un vaso arterial.

La hipertensión y la hiperlipidemia, en particular hipercolesterolemia, se han considerado los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

En los últimos años se han identificado nuevos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis e incluyen inflamación y sus marcadores tales como proteína C reactiva (CRP), tensión oxidativa y disfunción endotelial.

25 Más recientemente, observaciones clínicas, patológicas y experimentales respaldan fuertemente un rol para la inflamación sistémica en la patogénesis de una enfermedad cardiovascular (Jain M et al, Nat Rev Drug Discov 2005, 4(12), 977-987).

30 En la disfunción endotelial, la homeostasis de sustancias vasoactivas es perturbada. Se incrementan el nivel del factor vasoconstrictor angiotensina II, que promueve la proliferación e influjo de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y citocinas y el nivel de la hormona vasoconstrictora endotelina 1 (ET-1).

En la hipertensión, también se ha demostrado una relación estrecha entre los trastornos del metabolismo de lípidos y la fibrinólisis deteriorada, principalmente expresada como un incremento en los niveles del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y una reducción en la actividad del activador de plasminógeno tisular (t-PA).

35 Las directrices actuales del tratamiento de hipertensión enfatizan el rol del manejo y estado total de los factores de riesgo no sólo para reducir la presión sanguínea sino también para reducir los niveles de colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL) para mejorar el perfil de riesgo cardiovascular global.

40 La terapia farmacológica de hipertensión actualmente se basa en el uso de diferentes clases de fármacos, incluyendo inhibidores de enzimas convertidoras de la angiotensina (ACE), bloqueadores receptores de angiotensina (ARB), diuréticos, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio CCB (también denominados antagonistas de calcio), que pueden separarse en dos grupos principales, es decir los derivados de dihidropiridina y no dihidropiridina.

Algunos bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina parecen tener propiedades antiateroscleróticas.

45 La manidipina, éster 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etil metílico de ácido (\pm)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico es un bloqueador de los canales de calcio de larga duración que pertenece a la clase dihidropiridina. Se divulgó por primera vez en la patente europea EP 94195.

La hipercolesterolemia a su vez es actualmente manejada con los inhibidores de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMGCoA) reductasa, comúnmente denominados estatinas.

50 Las estatinas actualmente disponibles en el mercado son lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina.

Se conoce bien que las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL

Además, entre los diversos efectos dependientes de las estatinas, se ha informado en la literatura que también tienen propiedades antiinflamatorias y se ha sugerido que sus efectos ateroprotectores pueden deberse no sólo al efecto reductor de lípidos sino también a sus propiedades antiinflamatorias. En particular algunas estatinas mejoran la función endotelial según lo reflejado por la reducción de los niveles de ICAM-1 y IL-6 (Nawawi H et al Atherosclerosis 2003, 169, 283-291).

Recientemente, se ha informado (Ridker P M et al New Engl J Med 2005, 352, 20-28) que las estatinas reducen los niveles de CRP de manera mayormente independiente de los niveles de colesterol LDL y que el nivel de CRP logrado como resultado de la terapia con estatina puede tener relevancia clínica análoga a aquella de los niveles de colesterol LDL logrados con la misma terapia.

En oposición, se han informado datos contrastantes acerca de los efectos de CCB de dihidropiridina en los niveles de CRP.

Yasunari K et al (J Am Coll Cardiol 2004, 43, 2116-2123) descubrió que la amlodipina no modifica significativamente los niveles de CRP en pacientes hipertensos, mientras que Takase H et al (Am J Cardiol, May 2005, 95, 1235-1237 emitido en línea el 9.07.2004) descubrió que la nifedipina reduce los niveles de CRP en el seno coronario de pacientes con angina de pecho, después del tratamiento a largo plazo.

Otro aspecto beneficioso del uso de estatinas o ciertos bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina se basa en su capacidad de proteger el miocardio de los daños asociados a eventos cardiovasculares tales como infarto del miocardio o accidente cerebrovascular.

Por ejemplo, se ha descubierto que la simvastatina preserva el miocardio reperfundido-isquémico en corazones de rata normocolesterolémicos (Allan M et al Circulation 1999, 100, 178-184), mientras que Sakaguchi et al (Circulation 2004, 68, 241-246) demostró que la manidipina y benidipina de CCB muestra una cardioprotección relevante en un modelo in vitro de isquemia-reperfusion (corazones de ratas aislados).

En vistas de lo que se informó más arriba, sería altamente ventajoso proporcionar una combinación efectiva de un agente antihipertensivo y una estatina capaz de actuar en una forma aditiva o sinérgica sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, proporcionada además con un efecto cardioprotector.

Técnica anterior

En Imai Y et al (Clin Exper Hyper 1999, 21(8), 1345-1355) se investigó el efecto de la pravastatina en el nivel de colesterol total en pacientes con hipertensión además de la disfunción renal suave e hiperlipidemia.

Entre otros parámetros, se midieron la presión sanguínea, colesterol sérico total, colesterol HDL y triglicéridos.

Los sujetos fueron tratados con CCB de dihidropiridina en todo el estudio y, de acuerdo a la Tabla 2, seis de ellos recibieron $16,0 \pm 5,5$ mg de manidipina.

Los grupos de pacientes que recibieron las diversas dihidropiridinas no fueron identificados y los resultados obtenidos se informaron juntos, independientemente del tipo de tratamiento.

El objeto del estudio era investigar si la pravastatina es capaz de reducir los niveles de colesterol sérico LDL y total en pacientes con disfunción renal suave. Los resultados demostraron que el tratamiento con pravastatina redujo el nivel de colesterol sérico total de 251,4 mg/dl a 218,2 mg/dl, y por ello en menor medida (alrededor del 13%) que aquel informado en la técnica anterior para pravastatina sola (más del 20%),

La presión sanguínea no cambió en todo el estudio.

El documento de Jukema et al emitido sobre Arterioscler Thromb Vase Biol. 1996 16(3), 425-30 trata de un análisis retrospectivo de una investigación clínica denominada Estudio de estatina con evaluación de crecimiento regresión (REGRESS) para evaluar los efectos de la pravastatina en el avance de aterosclerosis en pacientes tratados con CCB.

Sin embargo, el ensayo REGRESS no fue diseñado para estudiar el efecto de la administración de CCB, y los mismos autores reconocieron que no se puede llegar a conclusiones definitivas con respecto al efecto beneficioso de la adición de CCB a la terapia reductora de lípidos (página 429, columna 2, líneas 11-14). Además, los autores también remarcaron que no se sabe si todos los CCB o solamente algunos de estos fármacos son capaces de extender el efecto antiaterosclerótico de la pravastatina.

La manidipina no se menciona entre los CCB.

En vistas de los posibles efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis, en la literatura de patentes también se han divulgado combinaciones de un bloqueador de canales de calcio de dihidropiridina con un agente reductor de lípidos,

en particular una estatina.

El documento WO 99/11259 ('259) en nombre de Pfizer divulga combinaciones farmacéuticas de amlodipina y atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, kits que contienen dichas combinaciones y métodos para utilizar dichas combinaciones para tratar sujetos que sufren de angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión y hiperlipidemia combinadas y para tratar sujetos que presentan síntomas de riesgo cardíaco.

En el texto se informa que los efectos antiateroscleróticos, antianginosos, antihipertensivos e hipolipidémicos de la combinación son mayores que los efectos antianginosos logrados por la administración de dos ingredientes activos en forma separada. También se informa que el efecto de la combinación es para manejar el riesgo cardíaco en un mamífero con riesgo de sufrir un evento cardíaco adverso, cuyo efecto es mayor que la suma de los efectos de manejo de riesgo cardíaco logrados por la administración de dos ingredientes activos en forma separada.

En los Ejemplos, la utilidad de la combinación de la invención se demuestra mediante la actividad en los protocolos clínicos referidos al tratamiento de aterosclerosis, angina, hipertensión y la manejo de riesgo cardíaco.

En particular, se descubre que la combinación es efectiva en la reducción de la velocidad o la detención del avance o causa de la regresión de la enfermedad arterial coronaria existente.

Los documentos WO 99/11260 ('260) y WO 99/11263 ('263) son solicitudes similares que se refieren a combinaciones farmacéuticas de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y un agente antihipertensivo que no es amlodipina y sales del mismo y a combinaciones farmacéuticas de amlodipina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma, y estatinas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

También el documento WO 00/64443, en nombre de Mason, se refiere a una combinación de amlodipina con atorvastatina o un metabolito de atorvastatinas. La combinación muestra un efecto antioxidante sinérgico en la peroxidación de lípidos en lipoproteínas de baja densidad humanas (LDL) y vesículas de membrana enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados.

Más recientemente Fogari et al (J Hypertens 22 (Suppl 2) 2004, S365) han evaluado el efecto de la combinación de amlodipina-atorvastatina en la actividad del activador de plasminógenos tisulares plasmáticos (t-PA) y del inhibidor (PAI-1) en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos con resistencia a la insulina que se caracterizan por fibrinólisis deteriorada.

Los resultados sugieren que en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos con sensibilidad deteriorada a la insulina, la combinación de amlodipina-atorvastatina mejora el equilibrio fibrinolítico y reduce la presión sanguínea más que la monoterapia simple.

El documento WO 01/21158 en nombre de Bayer se refiere a una combinación de al menos un compuesto de dihidropiridina tal como nifedipina o lacidipina, preferentemente nifedipina y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, preferentemente cerivastatina, al uso de esta combinación para tratar enfermedades cardiovasculares, a medicamentos que contienen esta combinación y a la producción de la misma.

Los inventores genéricamente establecen que la combinación de la invención muestra un efecto antioxidante sinérgico de manera que las dosis de los dos ingredientes activos puede reducirse.

También establecen que la combinación de nifedipina y cerivastatina se volvió efectiva para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras enfermedades cardiovasculares. Sólo se informan ejemplos de formulaciones.

Otras combinaciones propuestas en la literatura entre un bloqueador de los canales de calcio y una estatina comprenden amlodipina y simvastatina, lacidipina y simvastatina, amolodipina y lovastatina, nifedipina y lovastatina y felodipina y simvastatina.

El documento WO 01/15744 se refiere a un método para tratar un sujeto para reducir el riesgo de un trastorno cardiovascular, que comprende seleccionar y administrar a un sujeto que se sabe que tiene un nivel arriba del normal de marcadores de inflamación sistémica, un agente seleccionado de bloqueador de canales de calcio, un bloqueador del receptor β -adrenérgico, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, o un inhibidor del sistema de angiotensina.

En el ensayo genéricamente se establece que el método además puede comprender la coadministración de otros agentes incluyendo un agente reductor de lípidos.

Entre los marcadores de inflamación sistémica, se mencionan CRP y la molécula de adhesión celular soluble ICAM-1.

Aunque se han propuesto diversas composiciones que comprenden un agente antihipertensivo, y en particular una dihidropiridina, en combinación con un agente reductor de lípidos, y en particular una estatina, en la técnica anterior aún existe una necesidad de un medicamento más eficaz para la prevención y tratamiento de enfermedades

cardiovasculares.

Objeto de la invención

5 La presente invención proporciona un medicamento que comprende éster 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etil metílico de ácido (\pm)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinedicarboxílico (manidipina) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

Leyenda de la figura

10 La Figura muestra el curso de tiempo de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) en preparaciones para corazón de rata perfundido entregado a isquemia-reperusión. Los corazones fueron extirpados de la ratas oralmente tratadas durante 5 días consecutivos con manidipina y simvastatina solas o en combinación. El gráfico de barras muestra la cuantificación del área bajo la curva (AUC) relacionada con las curvas LVEDP (panel derecho). Los datos son medias \pm SEM de 8 corazones por grupo, *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 versus control; P < 0,01 versus simvastatina sola.

Descripción detallada de la invención

15 La invención se refiere a éster 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etil metílico de ácido (\pm)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinedicarboxílico (manidipina) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para proteger el miocardio de los daños asociados a la disfunción ventricular postisquémica en reperusión

20 En una realización particular, la invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación fija de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma con simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En otras realización, la invención también se refiere a un kit que comprende:

25 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; b) una cantidad terapéuticamente efectiva de simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas de dosificación,

En realidad se ha descubierto, en un ensayo clínico preliminar, que la manidipina en las combinaciones de la presente invención actúa en una forma aditiva y/o sinérgica con la estatina sobre múltiples factores de riesgo de aterosclerosis e inflamación.

30 La administración combinada de manidipina con simvastatina reduce significativamente la presión sanguínea diastólica y sistólica (SBP y DBP) en comparación con la manidipina sola o reduce los niveles de colesterol total.

La combinación también mejora el equilibrio fibrinolítico y esto representa otra ventaja ya que la fibrinólisis deteriorada también se ha descrito como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

35 Además el tratamiento combinado da como resultado un efecto sinérgico en la reducción del nivel ICAM-1 en comparación con cada medicamento solo.

Un efecto aditivo también se produce en la reducción de los niveles CRP, otro marcador asociado a la inflamación y al riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

La reducción de los marcadores de inflamación es particularmente sorprendente y nunca se ha divulgado antes para una combinación entre un bloqueador de canal de calcio de dihidropiridina con una estatina.

40 También se investigaron los efectos cardioprotectores de la combinación de la invención de manidipina con simvastatina.

45 En un estudio llevado a cabo utilizando corazón de rata perfundido aislado, se ha descubierto que la administración combinada de manidipina con simvastatina, administrada oralmente durante 5 días consecutivos, causa una marcada inhibición de la disfunción ventricular postisquémica. La reducción de rigidez ventricular y recuperación de la contractilidad miocárdica provocada por dicha combinación parece ser consistente con una interacción farmacodinámica del tipo sinérgico.

50 En virtud de los hallazgos divulgados en la presente solicitud, la manidipina en combinación con simvastatina se volvería útil para tratar eficazmente o prevenir enfermedades cardiovasculares y para proteger a los paciente de los daños del miocardio asociados a eventos cardiovasculares tales como infarto del miocardio y accidente cerebrovascular.

La manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y la estatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma pueden administrarse en forma separada o juntas, preferentemente juntas en una cantidad fija y relación cuantitativa como una combinación fija.

La manidipina preferentemente se utiliza en forma de sal de hidrocloreuro.

- 5 La cantidad de dosificación de manidipina en la combinación fija está comprendida entre 5 y 30 mg. Preferentemente, la cantidad de dosificación de manidipina como sal de hidrocloreuro está entre 10 y 20 mg.

Las relaciones en las que la manidipina y la estatina pueden utilizarse en la combinación fija de la invención son variables.

En forma ventajosa, la estatina se administra en las siguientes cantidades de dosificación:

- 10 simvastatina, generalmente 2,5 mg a 160 mg y preferentemente 10 mg a 80 mg;

En una de las combinaciones preferentes de la invención, el hidrocloreuro de manidipina en una cantidad de dosificación de 10 a 20 mg se combina con simvastatina en una cantidad de dosificación de 10 a 80 mg, preferentemente 40 a 80 mg.

- 15 Las combinaciones de la presente invención se administran en forma ventajosa en forma de una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma ventajosa en forma de comprimidos o cápsulas, preferentemente comprimidos.

- 20 De otra manera, cuando se administran manidipina y la estatina en forma separada, los componentes individuales pueden formularse en forma separada. En este caso, los dos componentes individuales no se deben ingerir incondicionalmente al mismo tiempo, sino que en algunos casos la ingesta en tiempos diferentes puede ser ventajosa para lograr óptimos efectos. En particular, la manidipina deberá ingerirse a la mañana y la estatina a la noche. En el caso de dicha administración separada, la formulación de los dos componentes individuales, por ejemplo comprimidos o cápsula, puede envasarse al mismo tiempo en un recipiente apropiado. Dicho envasado separado de los componentes en un recipiente apropiado también se describe como un kit.

- 25 Por ello, la presente invención también está dirigida a un kit, que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; b) una cantidad terapéuticamente efectiva de simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y c) recipientes para contener dichas
30 primera y segunda formas de dosificación.

- La combinación de la invención tiene un espectro de acción amplio y variado. Principalmente se emplea para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular tal como angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión y hiperlipidemia combinadas, enfermedad coronaria del corazón o enfermedad coronaria de arterial, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular. Sin embargo, también puede ser útil en el tratamiento de otras enfermedades
35 cardiovasculares incluyendo restenosis, arteriopatía de trasplante, ataques isquémicos transitorios, trombosis vascular, insuficiencia cardíaca y ataque cardíaco.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

Ejemplo 1 – Efecto de la manidipina y simvastatina, solas o en combinación, en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos

- 40 El objeto de este estudio fue evaluar el efecto de la combinación de manidipina-simvastatina en el activador de tejido plasmático (t-PA) y actividad del inhibidor (PAI-1), en la molécula de adhesión intercelular plasmática tipo 1 (ICAM-1) y en la proteína C reactiva sérica (CRP) en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos.

- Después de un período de preinclusión con placebo de 4 semanas, 30 pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos fueron randomizados a un tratamiento de manidipina 20 mg o simvastatina 40 mg o combinación fija de manidipina-simvastatina, en conformidad con el diseño cruzado 3 x 3; cada tratamiento tuvo una duración de 12 semanas.
45

El último día del período de preinclusión con placebo y de cada período de tratamiento se midió la presión sanguínea y se tomó una muestra de sangre venosa (a la misma hora a la mañana) para evaluar la actividad plasmática de t-PA y PAI-1, plasma TC, ICAM-1 y CRP.

Los principales resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

- 50

Tabla 1

	Placebo	Manidipina	Simvastatina	Combinación
SBP (mmHg)	159,8±12,1	140,5±10,7 **	155,4±11,9 *	137,1±9,3 ****
DBP (mmHg)	100,7±6,2	84,1±4,8 **	98,2±6,2	81,9±4,7 ***
t-PA (U/ml)	0,49±0,13	0,71±0,19 *	0,51±0,14	0,73±0,20 *
PAI-1 (U/ml)	24,6±12,3	24,9±12,6	16,1±7,3 *	15,9±7,1 *
TC (mg/dl)	254,9±28,2	253,8±29,6	202,2±26,4*	201,4±26,5 **
ICAM-1 (ng/ml)	237,8±35,6	220,2±29,8 *	207,4±26 *	190,1 ±24,6 **
CRP (mg/dl)	0,39±0,22	0,34±0,20	0,16±0,12 *	0,14±0,08 *
*p< 0,05; **p< 0,01; ***p<0,001 versus placebo				

5 Tal como puede apreciarse a partir de los resultados informados, la monoterapia con manidipina fue significativamente efectiva en la reducción de los valores medios de presión sanguínea sistólica y diastólica (SBP y DBP). El tratamiento con simvastatina redujo la SBP, pero en una menor medida en comparación con la manidipina.

La terapia de combinación con manidipina más simvastatina produjo una reducción significativamente mayor en los valores medios de SBP (-22,7 mm Hg, p <0,0001 versus placebo) y DBP (-18,8 mm Hg, p <0,001 versus placebo) que el fármaco sólo.

10 La simvastatina significativamente redujo el valor medio de colesterol total (-52,7 mg/dl, p < 0,05 versus placebo). Agregar manidipina no modificó significativamente el efecto de reducción de lípidos de simvastatina.

El tratamiento con manidipina sola no afectó la actividad plasmática de PAI-1, mientras que incrementó significativamente la actividad de t-PA (+0,22 U/ml, p < 0,05 versus placebo). La monoterapia con simvastatina redujo significativamente la actividad de PAI-1 (- 8,5 U/ml, p < 0,05 versus placebo) y no afectó significativamente la actividad de t-PA.

15 La combinación produjo reducción significativamente mayor en la actividad de PAI-1 (-8.7 U/ml, p < 0,05 versus placebo) e incremento en la actividad de t-PA (+0,24 U/ml, p < 0,05 versus placebo), lo que indica que mejoró significativamente el equilibrio fibrinolítico.

20 La manidipina (-17,6 ng/ml, p < 0,05 versus placebo) y simvastatina (-30,4 ng/ml, p < 0,05 versus placebo) fueron efectivas en la reducción de los niveles ICAM-1. En forma interesante, se descubrió que la terapia de combinación además reduce el valor medio de ICAM-1 (-47,7 ng/ml, p < 0,01 versus placebo).

Un efecto aditivo también parece producirse mediante el tratamiento combinado en la reducción de los niveles de CRP, el otro marcador que está asociado a un riesgo relativo de desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

25 Los resultados logrados, en particular, en vistas de los efectos en ICAM-1 y CRP sugieren que la combinación de la presente invención podría representar un tratamiento útil para reducir los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Ejemplo 2 – Efecto de manidipina y simvastatina, solas y en combinación en la prevención de daños del miocardio inducidos por isquemia-reperfusión

El objetivo de este estudio era evaluar los efectos protectores de la combinación de manidipina-simvastatina combinación contra el daño de isquemia-reperfusión de miocardio en la rata.

30 El estudio se llevó a cabo en conformidad con un método descrito previamente (Rossoni G et al Pharmacol Exp Ther. 2003 307(2), 633-9).

Las ratas macho Wistar se dividieron aleatoriamente en seis grupos (n = 6-8 ratas por grupo). Se administraron manidipina (1 mg/kg y 3 mg/kg) simvastatina (1 mg/kg) solas o en combinación mediante gavaje oral una vez por día durante cinco días consecutivos.

35 Se determinaron los siguientes parámetros:

i) la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) y la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (LVDevP); presión sistólica pico del ventrículo izquierdo menos LVEDP);

ii) las actividades de la creatina quinasa (CK) y lactato dehidrogenasa (LDH) en el perfusato de corazón.

Los datos se expresaron como media \pm S.E.M (error estándar de la media).

5 En las preparación de corazón de los animales de control, la isquemia indujo después de una paralización un aumento progresivo en LVEDP, con un pico de aproximadamente 20 minutos (de 5 ± 1 a 37 ± 4 mmHg; $P < 0,001$), que permaneció sustancialmente sin cambios aún durante la reperfusión. En las preparaciones de corazón de rata oralmente tratada con manidipina, el aumento en LVEDP durante los períodos de isquemia y reperfusión se redujo significativamente de acuerdo a la dosis utilizada. En oposición, en las preparaciones de corazón obtenidas de ratas tratadas con simvastatina (1 mg/kg), el aumento de los valores de LVEDP fue casi similar a aquel de las ratas tratadas con vehículo. Cuando los corazones obtenidos de ratas con tratamientos combinados (manidipina 1 o 3 mg/kg + simvastatina 1 mg/kg) se sometieron a isquemia-reperfusión, los valores de LVEDP fueron significativamente inferiores que aquellos de tratamientos simples ($P < 0,01$), llevando al final de la reperfusión hasta una reducción relevante en la rigidez del ventrículo izquierdo (Figura 1). Los resultados claramente muestran que la estatina administrada en una dosis per se casi inefectiva (1 mg/kg), cuando se combina con manidipina (1 o 3 mg/kg) proporciona un efecto antiisquémico notable, significativamente mayor que aquel observado con manidipina sola. Los efectos beneficioso obtenidos con la combinación manidipina/simvastatina fueron confirmados mediante mayor recuperación de contractilidad y reducción de las actividades de CK y LDH en los perfusatos de corazón durante el período de reperfusión. Ingeridas juntas, estos resultados parecen indicar una interacción sinérgica entre la manidipina y simvastatina en la reducción de la contractura ventricular durante la isquemia y disfunción ventricular en reperfusión.

10

15

20 La combinación de manidipina con una estatina por ello puede representar una terapia eficaz para proteger el miocardio de los daños asociados a disfunción ventricular postisquémica.

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica apropiada para la administración oral que comprende:

(a) éster 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etil metílico de ácido (\pm)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico (manidipina) o una sal fisiológicamente aceptable de la misma;

5 (b) simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; y

(c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

en la que la manidipina y simvastatina están presentes en una cantidad fija y relación cuantitativa como combinación fija.

10 2. La composición farmacéutica en conformidad con la reivindicación 1, en la que la manidipina está en forma de sal de hidrocloreuro.

3. La composición farmacéutica en conformidad con la reivindicación 2, en la que la manidipina está presente en una cantidad comprendida entre 5 y 30 mg.

4. La composición farmacéutica en conformidad con la reivindicación 3, en la que la manidipina está presente en una cantidad comprendida entre 10 y 20 mg.

15 5. La composición farmacéutica en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que la simvastatina está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 160 mg.

6. La composición farmacéutica en conformidad con la reivindicación 5, en la que la simvastatina está presente en una cantidad comprendida entre 40 y 80 mg.

20 7. La composición farmacéutica en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula.

25 8. Un kit, que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de manidipina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; b) una cantidad terapéuticamente efectiva de simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y c) un medio recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

9. El kit en conformidad con la reivindicación 8, en el que la cantidad de manidipina está comprendida entre 5 mg y 30 mg.

10. El kit en conformidad con la reivindicación 8 o 9, en el que la cantidad de simvastatina está comprendida entre 2,5 mg y 160 mg.

30 11. El compuesto manidipina o una sal fisiológicamente aceptable en combinación con simvastatina o una sal fisiológicamente aceptable para su uso en la protección del miocardio de los daños asociados a la disfunción ventricular postisquémica en reperfusión.

35

40

Figura 1

