

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 949**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/166** (2006.01)  
**A61K 38/23** (2006.01)  
**A61K 31/727** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03763878 .0**  
96 Fecha de presentación: **16.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1556027**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Aminoácido modificado 5-CNAC para la inhibición de la agregación de plaquetas**

30 Prioridad:  
**17.07.2002 US 396898 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.05.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**BATEMAN, Simon, David y  
AZRIA, Moise**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 379 949 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).

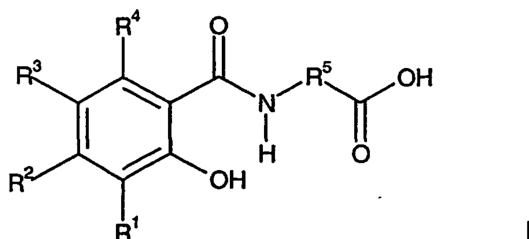
## DESCRIPCIÓN

Aminoácido modificado 5-CNAC para la inhibición de la agregación de plaquetas

5 La activación y la agregación de plaquetas están implicadas en la angina inestable y el infarto de miocardio agudo, en la reoclusión después de la terapia trombolítica y la angioplastia, en ataques isquémicos transitorios y en una variedad de otros trastornos cardiovasculares. Cuando un vaso sanguíneo es dañado bien por una intervención aguda, tal como angioplastia, o bien más crónicamente por los procesos patofisiológicos de la aterosclerosis, las plaquetas se activan para adherirse a la superficie dañada y entre sí. Esta activación, adherencia y agregación de plaquetas pueden conducir a una formación de trombos oclusivos en la luz de la sangre.

10 Se han estudiado durante muchos años diversos agentes como objetivos potenciales para inhibir la agregación de plaquetas y la formación de trombos. Por ejemplo, la aspirina ha empezado a usarse como un agente antitrombótico profiláctico debido a su capacidad para inhibir la agregación de plaquetas.

15 Las Patentes de EE. UU. N° 5.773.647 ('647) y 5.866.536 ('536) describen composiciones para el aporte oral de agentes farmacológicamente activos con aminoácidos modificados, tales como ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) y ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC). Además, WO 00/059863 ('863) divulga las sales disódicas de fórmula I



en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, -OH, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20  $R^5$  es un alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arileno) sustituido o no sustituido o aril(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido o no sustituido; y

$R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y sus hidratos y solvatos como particularmente eficaces para el aporte oral de agentes activos.

25 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los aminoácidos modificados de '647, '536 y '863 son inhibidores eficaces de la agregación de plaquetas. Así, las composiciones farmacéuticas que emplean los aminoácidos modificados de '647, '536 y '863 como vehículos para agentes farmacológicamente activos tienen la ventaja añadida de inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas.

30 Ha de entenderse que en realizaciones de la invención que comprenden tanto un agente farmacológicamente activo como un aminoácido modificado, la actividad de inhibición de la agregación de plaquetas es una función del aminoácido modificado. Tal actividad de agregación de plaquetas no es una función del agente farmacológicamente activo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un uso de una composición farmacéutica que comprende heparina, insulina, hormona paratiroidea o calcitonina y 5-CNAC o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el 5-CNAC está presente en una cantidad eficaz para inhibir la agregación de plaquetas en un mamífero que recibe tratamiento con heparina, insulina, hormona paratiroidea o calcitonina.

35 La presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de la agregación de plaquetas de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas.

40 La invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un agente farmacológicamente activo y el aminoácido modificado 5-CNAC, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el aminoácido modificado o su sal está presente en una cantidad eficaz para inhibir la agregación de

plaquetas, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas.

5 En una realización preferida la invención trata del uso de una composición farmacéutica que comprende un agente farmacológicamente activo y un aminoácido modificado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el aminoácido modificado o su sal está presente en una cantidad eficaz para inhibir la agregación de plaquetas, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas, siendo dicho aminoácido modificado el ácido N-(5-clorosalicilil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 La invención también trata del uso de una composición farmacéutica que comprende heparina, insulina, hormona paratiroidea o calcitonina y el aminoácido modificado 5-CNAC, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el aminoácido modificado o su sal está presente en una cantidad eficaz para inhibir la agregación de plaquetas, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas en un mamífero (preferiblemente un ser humano) que recibe tratamiento con heparina, insulina, hormona paratiroidea (PTH) o calcitonina.

15 En una realización preferida, la invención trata del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que la calcitonina es calcitonina de salmón.

En otra realización, la invención trata del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que el aminoácido modificado está presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg.

20 En una realización preferida, la invención trata del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que el aminoácido modificado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.

En otra realización preferida, la invención trata del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que el agente farmacológicamente activo está presente en una cantidad de 0,05% a 70% en peso con relación al peso total de la composición farmacéutica.

25 La invención también se dirige al uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que la composición farmacéutica comprende calcitonina y 5-CNAC o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y dicho mamífero es un ser humano.

Características y ventajas adicionales de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y las reivindicaciones adjuntas.

30 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en plasma rico en plaquetas (PRP) procedente de 12 sujetos sanos usando difosfato de adenosina (ADP) 5  $\mu$ M como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para tres de los sujetos individuales estimulados por ADP 5  $\mu$ M.

35 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en plasma rico en plaquetas (PRP) procedente de 12 sujetos sanos usando difosfato de adenosina (ADP) 5  $\mu$ M como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para tres de los sujetos individuales estimulados por ADP 5  $\mu$ M.

40 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando ADP 3  $\mu$ M como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para dos de los sujetos individuales estimulados por ADP 3  $\mu$ M.

Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando ADP 2  $\mu$ M como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para cuatro de los sujetos individuales estimulados por ADP 2  $\mu$ M.

45 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 5  $\mu$ g/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para dos de los sujetos individuales estimulados por 5  $\mu$ g/ml de colágeno.

Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 2,5  $\mu$ g/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como un inhibidor de la agregación de plaquetas.

Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para dos de los sujetos individuales estimulados por 2,5 µg/ml de colágeno.

5 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 2,0 µg/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como un inhibidor de la agregación de plaquetas. Se estableció la curva de agregación de plaquetas para el sujeto estimulado por 2,0 µg/ml de colágeno.

Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 1 µg/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como un inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para los sujetos estimulados por 1 µg/ml de colágeno.

10 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 0,75 µg/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como un inhibidor de la agregación de plaquetas. Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP usando 0,5 µg/ml de colágeno como estimulante de la agregación de plaquetas y diversas concentraciones de 5-CNAC como un inhibidor de la agregación de plaquetas. Se establecieron las curvas de agregación de plaquetas para los sujetos estimulados por 0,5 µg/ml de colágeno.

15 Los aminoácidos modificados usados son 5-CNAC, también conocido como ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, SNAD, SNAC y sus sales monosódicas y disódicas, solvatos de etanol de sus sales sódicas y los monohidratos de sus sales sódicas y cualesquiera de sus combinaciones El aminoácido modificado más preferido es la sal disódica de 5-CNAC y su monohidrato.

20 Los agentes farmacológicamente activos adecuados para el uso en esta invención incluyen agentes tanto terapéuticos como preventivos. Los agentes farmacológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polipéptidos, hormonas, polisacáridos, incluyendo mezclas de mucopolisacáridos, carbohidratos, lípidos y sus combinaciones.

25 Ejemplos específicos de agentes farmacológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, incluyendo sus fuentes sintéticas, naturales o recombinantes: hormona del crecimiento, incluyendo hormonas del crecimiento humanas, hormonas del crecimiento humanas recombinantes, hormonas del crecimiento bovinas y hormonas del crecimiento porcinas; hormonas liberadoras de hormonas del crecimiento; interferones, incluyendo interferón α, β y γ; interleuquina-1; interleuquina-2; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que opcionalmente tienen iones conjugados incluyendo sodio, zinc, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparinas de peso molecular bajo, muy bajo y ultrabajo; calcitonina, incluyendo de salmón, porcina, de anguila, de pollo y humana; eritropoyetina; factor natriurético auricular; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasas; adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona estimulante de folículos; glucocerebrosidasa; trombotopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina; desferrioxamina; hormona paratiroidea, incluyendo sus fragmentos; antimicrobianos, incluyendo agentes antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol de estos compuestos o cualquiera de sus combinaciones.

40 Un agente farmacológicamente activo preferido es un péptido farmacológicamente activo, particularmente calcitonina. Una clase conocida de agentes farmacológicamente activos, las calcitoninas, tiene una utilidad farmacéutica variable y se emplean comúnmente en el tratamiento de, p. ej., la enfermedad de Paget, la hipercalcemia y la osteoporosis posmenopáusica. Diversas calcitoninas, incluyendo calcitonina de salmón, cerdo y anguila, están disponibles comercialmente y se emplean comúnmente para el tratamiento de, p. ej., la enfermedad de Paget, la hipercalcemia maligna y la osteoporosis. La calcitonina puede ser cualquier calcitonina, incluyendo sus fuentes naturales, sintéticas o recombinantes, así como derivados de calcitonina, tales como 1,7-Asu-calcitonina de anguila. Las composiciones pueden comprender una sola calcitonina o cualquier combinación de dos o más calcitoninas. La calcitonina preferida es calcitonina de salmón sintética. Las calcitoninas están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos.

Otros agentes farmacológicamente activos preferidos son heparina, insulina y PTH.

50 La cantidad de agente farmacológicamente activo es generalmente una cantidad eficaz para conseguir el propósito pretendido, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que esa cantidad cuando va a administrarse una pluralidad de las composiciones, es decir, la cantidad eficaz total puede administrarse en unidades de dosificación acumulativas. La cantidad de agente activo también puede ser mayor que la cantidad eficaz cuando la composición proporciona una liberación sostenida del agente farmacológicamente activo. La cantidad total de agente activo que ha de usarse puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, debido a que las composiciones pueden aportar el agente activo más eficazmente que las composiciones anteriores, pueden administrarse a un sujeto cantidades menores de agente

activo que las usadas en formas unitarias de dosificación o sistemas de aporte previos mientras que sin embargo se alcanzan los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.

5 Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el paciente y la naturaleza y la gravedad de la afección que se trate. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios sistémicamente con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal del animal, preferiblemente de 1 µg/kg a aproximadamente 6 µg/kg de peso corporal.

10 El agente farmacológicamente activo comprende generalmente de 0,05% a 70% en peso con relación al peso total de toda la composición farmacéutica, preferiblemente una cantidad de 0,01% a 50% en peso, más preferiblemente de 0,3% a 30% en peso con relación al peso total de toda la composición farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas para el uso en la presente invención comprenden típicamente una cantidad inhibidora de la agregación de plaquetas de uno o más de los aminoácidos modificados, es decir, una cantidad suficiente para inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas. Generalmente, el aminoácido modificado está presente en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 400 mg. Lo más preferiblemente, el aminoácido modificado está presente en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg.

Las composiciones farmacéuticas para el uso en la presente invención pueden proporcionarse como una cápsula, incluyendo una cápsula de gelatina blanda, un comprimido, una capleta u otra forma de dosificación oral sólida, todos los cuales pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

20 Las composiciones farmacéuticas para el uso en la presente invención pueden comprender adicionalmente aditivos en cantidades empleadas habitualmente, incluyendo, pero no limitados a, un ajustador del pH; un conservante; un saborizante; un agente enmascarante del sabor; una fragancia; un humectante; un tonificante; un colorante; un tensioactivo; un plastificante; un lubricante, tal como estearato magnésico; un adyuvante del flujo; un adyuvante de la compresión; un solubilizante; un excipiente; un diluyente, tal como celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102  
25 suministrado por FMC Corporation; o cualquiera de sus combinaciones. Otros aditivos pueden incluir sales tamponadoras de fosfato, ácido cítrico, glicoles y otros agentes dispersantes.

30 Las composiciones farmacéuticas para el uso en la presente invención pueden comprender adicionalmente de forma opcional crospovidona, que puede ser cualquier crospovidona. La crospovidona es un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona, también llamado 1-etenil-2-pirrolidinona, que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Crospovidonas disponibles comercialmente incluyen Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10 disponibles de ISP, Kollidon CL, disponible de BASF Corporation.

La povidona es un polímero sintético que consiste en grupos 1-vinil-2-pirrolidinona lineales que tiene un peso molecular generalmente entre 2.500 y 3.000.000. Povidonas disponibles comercialmente incluyen Kollidon K-30, Kollidon K-90F disponibles de BASF Corporation y Plasdone K-30 y Plasdone K-29/32, disponibles de ISP.

35 Según se menciona anteriormente, las crospovidonas y povidonas están disponibles comercialmente. Alternativamente, pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos.

40 La crospovidona, povidona o su combinación está presente generalmente en las composiciones en una cantidad de 0,5% a 50% en peso con relación al peso total de la composición farmacéutica en conjunto, preferiblemente una cantidad de 2% a 25%, más preferiblemente de 5% a 20% en peso con relación al peso total de la composición farmacéutica en conjunto.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más inhibidores de enzimas, tales como actinonina o epiactinonina y sus derivados; aprotinina, Trasylol e inhibidor de Bowman-Birk.

Además, un inhibidor del transporte, es decir, una p-glicoproteína, tal como Ketoprofin, puede estar presente en las composiciones de la presente invención.

45 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas sólidas de esta invención incluyen un diluyente, tal como Avicel; y un lubricante, tal como estearato magnésico.

50 Las composiciones farmacéuticas sólidas de esta invención pueden prepararse mediante métodos convencionales, p. ej., al combinar una mezcla del agente activo o los agentes activos, el agente de aporte y otros ingredientes, amasar y cargar en cápsulas, o, en lugar de cargar en cápsulas, moldeo seguido por formación de comprimidos o moldeo por compresión adicional para dar comprimidos. Además, puede formarse una dispersión sólida mediante métodos conocidos, seguido por procesamiento adicional para formar un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente, los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de esta invención se mezclan homogéneamente o uniformemente en toda la forma de dosificación sólida.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse para aportar un agente farmacológicamente activo a cualquier mamífero que lo necesite, incluyendo, pero no limitado a, roedores, vacas, cerdos, perros, gatos y primates, particularmente seres humanos.

### Procedimientos Experimentales

#### Preparación de PRP (Plasma Rico en Plaquetas)

10 Sangre venosa extraída recientemente de voluntarios humanos se recoge en 0,1 mmol vol./l de citrato trisódico. Los donantes no han tomado ninguna medicación durante dos semanas antes de la recogida de sangre. El PRP se prepara mediante la centrifugación de la sangre extraída recientemente (150 g, 15 minutos a 22°C) y la concentración de plaquetas final se estandariza a 200.000 células/μl mediante dilución en plasma libre de plaquetas autólogo, preparado mediante centrifugación (1200 g, 10 minutos a 22°C). El sobrenadante se recoge. Muestras de PRP se preincuban durante 1 minuto (22°C) con concentraciones variables de 5-CNAC en solución salina (almacenada a -20°C).

#### 15 Estudios de agregación de plaquetas

A fin de determinar el efecto inhibitorio de 5-CNAC sobre la agregación de plaquetas, se realizan los siguientes estudios. Muestras de 0,400 ml de PRP que contiene 5-CNAC se preparan como anteriormente. Se añaden a estas muestras 0,005 ml de un estimulante de la agregación que es bien ADP (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim) o bien colágeno (Horm Chemie, Munich). Las concentraciones finales bien de ADP o bien de colágeno son como las indicadas en la sección de "Resultados". Los estudios de agregación se realizan en un agregómetro de 4 canales Chronolog (tipo CH570VS-CH810). El agregómetro calibra automáticamente la diferencia dependiente del donante en la densidad óptica entre el plasma libre de plaquetas (0% de densidad óptica) y el PRP (100% de densidad óptica) de un donante particular. La extensión de la agregación se mide al expresar la diferencia máxima en la densidad óptica (independientemente del tiempo después de la adición del estimulante de la agregación, es decir, bien ADP o bien colágeno) y se normaliza tomando las curvas de control (sin 5-CNAC) como un estándar interno fijado a 100%.

### Resultados

#### Efecto de 5-CNAC sobre la agregación de plaquetas inducida por ADP

Se apunta que la adición de 5-CNAC solo a PRP no activa la agregación de plaquetas.

30 Se realizó un experimento de inhibición con la dosis en PRP procedente de 12 sujetos sanos usando ADP 5 μM como el agente estimulante de la agregación de plaquetas y concentraciones variables de 5-CNAC como el agente inhibitorio de la agregación de plaquetas. Las concentraciones probadas incluyen 0,1, 1, 2, 5, 10, 25, 100, 200 y 500 μM. Se observa que con concentraciones crecientes de 5-CNAC, la inhibición de la agregación de plaquetas se hace evidente con 5-CNAC aproximadamente 2 μM o más. Se establecieron las curvas de agregación de tres sujetos individuales inducidos por ADP 5 μM. Se apunta que ADP 5 μM estimula la agregación de plaquetas máxima.

40 A fin de estudiar el efecto inhibitorio de 5-CNAC con una estimulación de ADP subóptima, los estudios se repitieron con concentraciones inferiores de ADP contrarrestadas por concentraciones variables de 5-CNAC. Se realizó un estudio de inhibición con la dosis usando ADP 3 μM. Se establecieron las curvas de agregación correspondientes para sujetos individuales. Se realizaron los mismos experimentos usando ADP 2 μM como el estimulante. Se establecieron las curvas de agregación de sujetos individuales. El resultado mostraba que, a medida que disminuye la concentración del estimulante de la agregación de plaquetas (ADP), la agregación de plaquetas es inhibida por concentraciones inferiores de 5-CNAC. Por otra parte, se observa que en todas las concentraciones de ADP probadas, la inhibición de la agregación de plaquetas por 5-CNAC es evidente en la segunda fase de la curva de agregación, pero no se observa en la fase inicial de la curva de agregación. Este efecto es similar a antagonistas de integrina IIb 3 (glicoproteína IIb-IIIa) que interfieren con el acoplamiento plaqueta-plaqueta.

#### Efecto de 5-CNAC sobre la agregación de plaquetas estimulada por colágeno

50 En comparación con el ADP, el colágeno es un inductor de la agregación de plaquetas más potente. Existe una fase de adhesión en la que las plaquetas se unen a las fibras insolubles de colágeno antes de activarse. El resultado muestra que las plaquetas son relativamente resistentes a la inhibición de la agregación cuando las plaquetas son estimuladas por una alta concentración del colágeno estimulante de la agregación (5 μg/ml). Las plaquetas no son afectadas por 5-CNAC 100 μM. Sin embargo, con 5-CNAC aproximadamente 1 mM, la inhibición de la agregación

de plaquetas se hace detectable.

5 Se realizaron experimentos a concentraciones de colágeno inferiores (2,5 µg/ml) y mostraban que existe alguna inhibición de la agregación de plaquetas por 5-CNAC 200 µM en el plasma rico en plaquetas de un individuo, pero no a concentraciones inferiores del 5-CNAC. Con 2 µg/ml de colágeno, existe un individuo que muestra inhibición de la agregación de plaquetas con 5-CNAC aproximadamente 1 mM, mientras que con una concentración de colágeno inferior (1 µg/ml), la inhibición por 5-CNAC es evidente a 50 µM o más. Concentraciones inferiores del colágeno estimulante revelan patrones de inhibición similares por 5-CNAC. Como con la agregación estimulada por ADP, el efecto inhibitor de 5-CNAC sobre la agregación estimulada con colágeno se hace evidente en la segunda fase de la curva de agregación, mientras que no se observa inhibición de la agregación en la curva de agregación primaria.  
10 Además, cuando se disminuye la concentración de colágeno, las plaquetas se hacen más sensibles a la inhibición por 5-CNAC.

15 Observaciones adicionales incluyen las siguientes: i) el 5-CNAC no altera la morfología de las plaquetas ya que la "turbulencia" de las células permanece intacta; (ii) durante la adición de ADP hay un incremento en la densidad óptica. Este patrón descendente está provocado por un cambio en la conformación de las células, que es una primera respuesta a la agregación de plaquetas. Esta respuesta no se altera en presencia de 5-CNAC; (iii) el 5-CNAC inhibe dependientemente de la dosis la última parte de la curva de agregación (también llamada agregación secundaria); (iv) la sensibilidad del PRP a 5-CNAC difiere entre sujetos; y (v) el efecto de 5-CNAC muestra similitudes con la inhibición por fármacos similares a la aspirina que interfieren con la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, o plaquetas procedentes de pacientes con un defecto de secreción congénito (denominado "deficiencia de almacenamiento del 'pool' plaquetario").  
20

Como puede observarse a partir de lo precedente, el aminoácido modificado de esta invención es eficaz para inhibir la agregación de plaquetas.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de una composición farmacéutica que comprende el aminoácido modificado ácido N-(-5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas.
- 5 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 de una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de la agregación de plaquetas del aminoácido modificado ácido N-(-5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende un agente farmacológicamente activo que comprende heparina, insulina, hormona paratiroidea o calcitonina y ácido N-(-5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5- CNAC), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la agregación de plaquetas en un mamífero que recibe tratamiento con heparina, insulina, hormona paratiroidea o calcitonina.
- 15 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el mamífero es un ser humano y la calcitonina es calcitonina de salmón.
5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el aminoácido modificado está presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en el que el aminoácido modificado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.
- 20 7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el agente farmacológicamente activo está presente en una cantidad de 0,05% a 70% en peso con relación al peso total de la composición farmacéutica.
8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que la composición farmacéutica comprende calcitonina y 5-CNAC o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.