

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 320**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2008 E 08703408 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2119443**

54 Título: **Composición para la prevención o el tratamiento de enfermedad asociada con trombo o émbolo**

30 Prioridad:

17.01.2007 JP 2007008590

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2014

73 Titular/es:

**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
7, Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-8515, JP**

72 Inventor/es:

**KAWANO, HIROYUKI y
SAITO, RYO**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 524 320 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

Composición para la prevención o el tratamiento de enfermedad asociada con trombo o émbolo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones para prevenir o tratar enfermedades asociadas con trombos o émbolos y, particularmente, a composiciones adaptadas para una aplicación combinada de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

Técnica anterior

10 La superficie interior de un vaso sanguíneo está cubierta con células endoteliales vasculares, que realizan un mecanismo inhibitorio frente a la adhesión y agregación plaquetaria. Sin embargo, con angiopatía, el colágeno de la hipodermis intravascular queda expuesto. El factor de Von Willebrand (vWF) en la sangre se activa cuando está unido al colágeno expuesto, para hacer que glicoproteína (GP) Ib en la membrana de las plaquetas se una al mismo, conduciendo a la adhesión y agregación de plaquetas. Receptores de colágeno en la membrana de plaquetas se unen directamente al colágeno y también contribuyen a la adhesión y agregación plaquetaria. Además, las células destruidas liberan ADP, y la liberación de sustancias activadoras de factor de coagulación provoca la formación de trombina. Tales factores activan las plaquetas de manera intensa. El colágeno, al quedar expuesto cuando se daña una pared de un vaso, puede considerarse la sustancia más fisiológica activadora de plaquetas que induce adhesión y agregación plaquetaria (documento no de patente 1). Tal como se mencionó anteriormente, el colágeno queda expuesto si por algún motivo se dañan las células endoteliales vasculares o una pared de un vaso, y después, debido a la agregación plaquetaria provocada por el colágeno, se induce la formación de trombos.

15 Las células endoteliales vasculares son las células que están programadas varias veces para ser no trombogénicas. Naturalmente, la exfoliación de células endoteliales vasculares conduce a la formación de trombos localizados. También se generarán trombos con las células endoteliales no exfoliadas pero funcional u orgánicamente dañadas. Si se dañan las propias células endoteliales, o se dañan sus funciones, se generan trombos en el vaso sanguíneo. Los ejemplos principales del factor de tal daño celular endotelial vascular incluyen proteínas glicadas (o AGE) generadas en el vaso sanguíneo de un sujeto con diabetes, LDL oxidados o degenerados, y endotoxinas. También se conocen como factores de daño celular endotelial vascular factores mecánicos tales como la tensión de cizallamiento debida a la presión o al flujo, y factores bioquímicos tales como trombina, citocinas inflamatorias (por ejemplo, IL-1 o TNF- α) y radicales libres (documento no de patente 2). En un estado patológico en el que se activa un factor de daño celular endotelial vascular, o en el que el factor está ejerciendo influencia, se dañan las células endoteliales vasculares y se expone colágeno, lo que hace probable que se produzca la agregación de plaquetas inducida por colágeno.

25 En muchos países, se usan clínicamente fármacos tales como ticlopidina, sulfato de clopidogrel (también denominado a continuación en el presente documento clopidogrel), aspirina y cilostazol como agentes antiplaquetarios, usados para la prevención y el tratamiento de cardiopatías isquémicas, infarto cerebral y similares provocados por trombos o émbolos.

30 Se conocen los ácidos grasos poliinsaturados como ejemplo de los compuestos que tienen un efecto de mejora sobre la hiperlipidemia. Los ácidos grasos poliinsaturados se definen como ácidos grasos que tienen cada uno dos o más dobles enlaces carbono-carbono en una molécula, y se clasifican según las posiciones de dobles enlaces en ácidos grasos ω -3, ácidos grasos ω -6, etcétera. Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 incluyen ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico (o EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y los ácidos grasos poliinsaturados ω -6 incluyen ácido linoleico, ácido γ -linolénico y ácido araquidónico. Los ácidos grasos poliinsaturados se derivan de productos naturales y se incorporan en diversos alimentos o se comercializan como comida saludable o medicamento debido a que tienen diversas acciones incluyendo acción antiarteriosclerótica, acción supresora de la agregación plaquetaria, acción hipolipidémica, acción antiinflamatoria, acción antitumoral y acción central, así como alta seguridad.

35 Recientemente se realizó en Japón, por primera vez en el mundo, un estudio clínico de intervención a gran escala, el estudio Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS), con respecto a acontecimientos coronarios usando una formulación que contenía ácido eicosapentaenoico (EPA) de alta pureza, y se notifica que la administración de éster etílico de un EPA de alta pureza (EPA-E) además de un fármaco de estatinas suprimió significativamente los acontecimientos coronarios en comparación con la administración del fármaco de estatinas solo. El EPA-E se usa ampliamente en el entorno clínico con el fin de mejorar úlceras, dolor y criestesia asociados con arteriosclerosis obliterante, o como agente terapéutico contra hiperlipidemia. Se ha esclarecido el mecanismo de las acciones del éster tales como mejora en el metabolismo de los lípidos, mejora del daño al endotelio vascular, estabilización de placas y también inhibición de la formación de trombos mediante supresión de la agregación plaquetaria.

50 Por otro lado, el metabolito activo producido por la metabolización de sulfato de clopidogrel en el hígado tiene una acción antiplaquetaria basada en el antagonismo de receptores de ADP en una plaqueta, y el sulfato de clopidogrel

se ha aprobado en Japón en los últimos años para su aplicación indicado para la supresión de la recidiva de accidentes cerebrovasculares isquémicos (excepto para embolia cerebral cardiogénica). La directriz producida conjuntamente por el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Cardíaca Americana y la Sociedad de angiografía cardiovascular e intervenciones recomienda administrar clopidogrel a un paciente que se ha sometido a angioplastia coronaria percutánea. El sulfato de clopidogrel puede aplicarse en combinación con aspirina.

La interacción entre los fármacos aplicados en combinación varía con la naturaleza de los fármacos individuales y en el formulario de entrevista farmacológica de una formulación de clopidogrel se menciona que debe prestarse atención a la interacción con otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado, así como que la formulación debe administrarse con cuidado a los pacientes que padecen hipertensión sostenida (documento no de patente 3). Además, la aplicación de fármacos en combinación puede hacer de manera adversa que efectos secundarios tales como agregación plaquetaria y sangrado sean más intensos, de modo que en general en la práctica médica se evita la combinación de fármacos a menos que se garantice la eficacia y seguridad de la combinación, aunque parezca que es favorable. Yanagisawa *et al.*, vol. 26, nat. 1992, páginas 3193-3198 dan a conocer la combinación de ticlopidina y eicosapentaenoato de etilo para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con agregación plaquetaria.

Documento no de patente 1: Yukio OZAKI, "Saishin Igaku (medicina actual)", n.º 2, vol. 55; págs. 41-51.

Documento no de patente 2: Ikuro MARUYAMA, "Kekkan To Naihi (vasos sanguíneos y endotelio)", n.º 6, vol. 9 (1999); págs. 136-140.

Documento no de patente 3: Formulario de entrevista farmacológica del agente antiplaquetario, Plavix, Junio, 2006 (2ª edición); págs. 43 y 44.

Descripción de la invención

Problemas que va a solucionar la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir o tratar una enfermedad asociada con trombo o émbolo, que no sólo tiene una seguridad y eficacia excelentes sino que también es fácil de usar cuando se aplica contra la enfermedad asociada con trombo o émbolo, en particular aquella con activación o agregación plaquetaria, con daño al endotelio vascular, o que implica un riesgo de sangrado.

Medios para solucionar los problemas

El objeto se logra hallando que sulfato de clopidogrel, que tiene antagonismo frente a receptores de ADP, y eicosapentaenoato de etilo (también denominado a continuación en el presente documento EPA-E) aplicados en combinación tienen un efecto de supresión sinérgica de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Además, no hubo efectos secundarios tales como prolongación del tiempo de sangrado, lo cual revela una alta seguridad de la aplicación de los dos fármacos en combinación.

La presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo, que comprende, como principios activos que van a aplicarse en combinación, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, en la que la aplicación en combinación incluye administrar una formulación que contiene ambos principios activos, y administrar los dos principios activos como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.

(2) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según el punto (1) anterior, en la que dicha composición se administra en un sujeto que padece una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular.

(3) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según el punto (2) anterior, en la que la enfermedad o el estado con daño celular endotelial vascular es una enfermedad o un estado que incluye al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en niveles altos de proteínas glicadas (AGE), diabetes, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis obliterante (ASO) complicada con diabetes, niveles altos de ox-LDL, hiperlipidemia que implica niveles altos de ox-LDL y anomalía de marcador de inflamación.

(4) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según los puntos (2) o (3) anteriores, en la que el paciente padece una enfermedad o un estado cuya mejora requiere la supresión de la agregación plaquetaria a pesar de un riesgo de sangrado.

(5) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (2) a (4) anteriores, en la que dicha composición se administra en un sujeto seleccionado del grupo que consiste en un sujeto que se ha sometido a revascularización y un sujeto con antecedentes de ictus.

(6) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en la que la enfermedad asociada con trombo o émbolo comprende al menos una seleccionado del grupo que consiste en trombosis, embolia, muerte cardiovascular, infarto de miocardio mortal, muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio no mortal, recidiva de infarto de miocardio, angina de pecho de decúbito, angina de pecho inestable, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, nueva aparición de angina de pecho por esfuerzo, desestabilización de angina de pecho, cardiopatía isquémica, reestenosis posoperatoria tras la revascularización cardíaca, acontecimientos cardiovasculares que se producen en una fase inestable tras la revascularización cardíaca, acontecimientos cardiovasculares en un paciente más allá de una fase inestable tras la revascularización cardíaca, progresión de aterosclerosis, ictus, recidiva de ictus en un paciente con antecedentes de ictus, recidiva tras un accidente cerebrovascular isquémico, trastorno de la conciencia o síntomas nerviosos provocados por un accidente cerebrovascular, infarto cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, hemorragia subaracnoide, trombosis cerebral, embolia cerebral, infarto lacunar, síncope, úlceras, dolor y criestesia asociados con arteriosclerosis obliterante, o acontecimientos trombóticos y/o aterotrombóticos que se producen en infarto de miocardio, ictus, accidentes cerebrovasculares isquémicos, arteriopatías periféricas, síndrome coronario agudo y síndrome coronario agudo sin elevación de ST (angina de pecho inestable o infarto de miocardio sin onda Q).

(7) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, que comprende sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo como principios activos.

(8) Composición para la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores, en la que la razón de dosis de sulfato de clopidogrel con respecto a eicosapentaenoato de etilo es de 1:10 a 1:80.

(9) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (8) anteriores, que es una formulación compuesta de sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo.

(10) Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (2) a (9) anteriores, en la que dicha composición se aplica como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

(11) Uso de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un estado asociado con trombo o émbolo en un sujeto que padece una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular, que van a aplicarse en combinación, en el que la aplicación en combinación incluye administrar una formulación que contiene ambos principios activos, y administrar los dos principios activos como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.

(12) Al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo que va a aplicarse en combinación con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.

(13) Al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo que va a aplicarse en combinación con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.

Efectos de la invención

La aplicación combinada de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables proporciona una intensa acción de supresión de la agregación plaquetaria y, por consiguiente, es eficaz para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con trombo o émbolo. Se emplea de manera adecuada, por ejemplo, contra enfermedades o estados con activación o agregación plaquetaria, en particular estados con activación o agregación plaquetaria por colágeno, o estados con daño al endotelio vascular. La aplicación combinada como anteriormente provoca el mínimo sangrado como efecto secundario, y se emplea de manera segura incluso contra enfermedades que implican un riesgo de sangrado.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP.

La figura 2 es un gráfico que muestra los efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno.

La figura 3(A) es un gráfico que muestra los efectos sobre un parámetro relacionado con la coagulación, PT y la figura 3(B) es un gráfico que muestra efectos sobre un parámetro relacionado con la coagulación, APTT.

La figura 4 es un gráfico que muestra los efectos sobre el tiempo de sangrado.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Lo siguiente es una descripción detallada de la presente invención.

5 La presente invención proporciona una composición para la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con trombo o émbolo, que incluye, como principios activos que van a aplicarse en combinación, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables. La composición de la presente invención es una composición combinada en la que, para aplicarse en combinación, se usan en combinación al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables como principios activos.

<Sulfato de clopidogrel>

En la presente invención, puede usarse clopidogrel en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo preferible con sulfato de clopidogrel.

15 Sulfato de clopidogrel se representa por la siguiente fórmula estructural, y su nombre químico es monosulfato de (+)-(s)-2-(2-clorofenil)-2-(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5-il)acetato de metilo (IUPAC). Este compuesto está disponible comercialmente de Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. con el nombre comercial Plavix™. En países extranjeros, se comercializa por Bristol-Myers Squibb Company y Sanofi-Aventis con el nombre comercial Plavix™/Iscover™.

20 <Eicosapentaenoato de etilo>

El término "ácido eicosapentaenoico" usado en el presente documento se refiere a ácido todo-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. El ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables" incluye éster etílico y otros ésteres alquílicos así como ésteres tales como glicérido. El ácido eicosapentaenoico puede reaccionar con una base inorgánica para producir sal de sodio, sal de potasio o similares, con una base orgánica para producir sal de bencilamina, sal de dietilamina o similares, y con un aminoácido básico para producir sal de arginina, sal de lisina o similares. A menos que se especifique lo contrario, EPA en la presente invención incluye sales y ésteres como anteriormente. El preferido es eicosapentaenoato de etilo. Se conocen muchas clases de ácidos grasos que contienen EPA que contienen EPA como principio activo y permiten que la presente invención tenga los efectos esperados. No es necesario especificar de manera crítica el porcentaje de EPA con respecto a todos los ácidos grasos contenidos, y también la dosis de EPA, pero EPA tiene preferiblemente alta pureza. Si se usa EPA-E como principio activo, por ejemplo, el porcentaje de EPA-E con respecto a todos los ácidos grasos y sus derivados es preferiblemente de no menos del 40% en peso, más preferiblemente de no menos del 90% en peso e incluso más preferiblemente de no menos del 96,5% en peso. La dosis diaria de EPA-E es, por ejemplo, de 0,3 a 6 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día y más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día.

35 EPA usado en la composición de la presente invención implica pocas impurezas tales como ácidos grasos saturados y ácido araquidónico, que afectan de manera desfavorable a los acontecimientos cardiovasculares, en comparación con aceites de pescado o concentrados de los mismos, y puede actuar eficazmente sin problema de hipernutrición o exceso de ingesta de vitamina A. Además, debido a su forma de éster, EPA tiene una estabilidad frente a la oxidación mayor que los aceites de pescado y similares, principalmente en forma de triglicéridos, de modo que puede prepararse una composición que contiene EPA para que sea completamente estable añadiendo un antioxidante convencional.

Los ejemplos de otros ácidos grasos que es preferible que estén contenidos incluyen ácidos grasos insaturados de cadena larga ω -3, particularmente DHA y DHA-E. Si se usa DHA-E, por ejemplo, no es necesario especificar de manera crítica la razón en la composición de EPA-E con respecto a DHA-E, el porcentaje de EPA-E más DHA-E con respecto a todos los ácidos grasos contenidos, y la dosis de EPA-E más DHA-E, mientras que la razón en la composición de EPA-E/DHA-E sea preferiblemente de no menos de 0,8, más preferiblemente no menos de 1,0 e incluso más preferiblemente no menos de 1,2. EPA-E más DHA-E están preferiblemente contenidos a una pureza tan alta que, por ejemplo, el porcentaje de EPA-E más DHA-E con respecto a todos los ácidos grasos y derivados de los mismos es de no menos del 40% en peso, más preferiblemente no menos del 80% en peso, especialmente no menos del 90% en peso. La dosis diaria de EPA-E más DHA-E es, por ejemplo, de 0,3 a 10 g/día, preferiblemente de 0,5 a 6 g/día y más preferiblemente de 1 a 4 g/día. Es preferible que el contenido de un ácido graso saturado de cadena larga que puede estar adicionalmente contenido sea bajo, y el contenido de un ácido graso insaturado de cadena larga de tipo ω -6, particularmente ácido araquidónico, también sea bajo, prefiriéndose el contenido de menos del 2% en peso o incluso menos del 1% en peso.

55 Ya se han comercializado en Japón cápsulas blandas que contienen EPA-E de alta pureza, EPADEL™ y EPADEL S™, como agentes terapéuticos contra arteriosclerosis obliterante e hiperlipidemia que son seguros con efectos secundarios reducidos, y en estas cápsulas, el porcentaje de EPA-E con respecto a todos los ácidos grasos

contenidos es del 96,5% en peso o más. También hay cápsulas blandas que contienen aproximadamente el 46% en peso de EPA-E y aproximadamente el 38% en peso de DHA-E (Omacor™ de Ross Products) disponibles comercialmente en EE.UU. y otros países como agente terapéutico contra hipertrigliceridemia (enfermedades con niveles altos de TG). Tales agentes pueden comprarse y usarse en la presente invención.

5 En la presente invención, “aplicación combinada de fármacos” o “aplicación de fármacos en combinación” incluyen aplicación de una combinación de fármacos, es decir, en las mismas se incluyen administrar sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo como una formulación que contiene ambos, y administrar los dos fármacos como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo. En el modo de administración en el que se administran los dos fármacos “como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo”, se incluyen (1) administración de una composición que contiene sulfato de clopidogrel como principio activo a un paciente en tratamiento con eicosapentaenoato de etilo, y (2) administración de una composición que contiene eicosapentaenoato de etilo como principio activo a un paciente en tratamiento con sulfato de clopidogrel. Además, aunque los fármacos “aplicados en combinación” no se limitan necesariamente a que existan simultáneamente en el cuerpo de un paciente, por ejemplo, en la sangre, la “aplicación de fármacos en combinación” se define en la presente invención como un método de aplicación en el que se administra un fármaco mientras se ejercen las acciones o los efectos del otro fármaco en el cuerpo de un paciente. Tal método de aplicación hace posible prevenir o tratar eficazmente enfermedades relacionadas con trombo o émbolo usando la composición de la presente invención. Con respecto a este método de aplicación, es preferible que los fármacos aplicados en combinación estén presentes simultáneamente en el cuerpo de un paciente, por ejemplo en la sangre, y que se administre un fármaco a un paciente dentro del plazo de 24 horas tras la administración del otro fármaco.

En cuanto a los fármacos de la invención, el modo de aplicación en combinación no está particularmente limitado siempre que los fármacos como principios activos se combinen entre sí.

25 Los siguientes son modos a modo de ejemplo: (1) Se formulan los principios activos a la vez, y se administra la formulación individual así obtenida. (2) Se formulan los principios activos por separado, y se combinan entre sí las dos formulaciones así obtenidas para dar un kit o se mantienen separadas, y se administran simultáneamente por una misma vía de dosificación. (3) Se formulan los principios activos por separado, y se combinan entre sí las dos formulaciones así obtenidas para dar un kit o se mantienen separadas, y se administran por separado con un determinado retraso en el tiempo por una misma vía de dosificación. (4) Se formulan los principios activos por separado, y se combinan entre sí las dos formulaciones así obtenidas para dar un kit o se mantienen separadas, y se administran simultáneamente por diferentes vías de dosificación (por diferentes sitios de un mismo paciente). (5) Se formulan los principios activos por separado, y se combinan entre sí las dos formulaciones así obtenidas para dar un kit o se mantienen separadas, y se administran por separado con un determinado retraso en el tiempo por diferentes vías de dosificación (por diferentes sitios en un mismo paciente).

35 En el caso de la administración separada con un determinado retraso en el tiempo, puede administrarse sulfato de clopidogrel antes que eicosapentaenoato de etilo, o viceversa, por ejemplo. En el caso de la administración simultánea, los dos fármacos pueden mezclarse entre sí o no inmediatamente antes de la administración si la vía de dosificación es la misma. También es posible administrar los fármacos a diferentes periodos mediante diseño para diversos fines. Específicamente, puede administrarse un fármaco y dejar que actúe cuando comienzan a desarrollarse o están completamente desarrollados los efectos del otro fármaco, que se administró anteriormente. Los dos fármacos pueden administrarse a la vez para detener la administración de un fármaco cuando comienzan a desarrollarse o están completamente desarrollados los efectos de ambos fármacos. Si se detiene la administración de un fármaco, puede reducirse gradualmente la dosis del fármaco. También está disponible la administración de un fármaco durante la retirada del otro fármaco.

45 <Indicaciones de la composición de la invención>

En las enfermedades o los estados para los que está indicada la presente invención, se incluyen enfermedades o estados con activación o agregación plaquetaria, en particular aquellos con la activación o agregación plaquetaria por colágeno, y enfermedades o estados con daño celular endotelial vascular. También se incluyen enfermedades o estados con la activación o agregación plaquetaria por ADP (adenosín 5'-difosfato), y enfermedades o estados que implican un riesgo de sangrado.

55 Las enfermedades para las que está indicada la composición de la presente invención son particularmente aquellas provocadas por trombos o émbolos, o que los implican. Por ejemplo, con la composición se previene la progresión y/o se tratan eficazmente trombosis, embolia o aterosclerosis. En enfermedades tales como las anteriores, no sólo se incluye trombosis arterial sino también flebotrombosis, y también se incluye infarto cerebral debido a fibrilación auricular. En esta memoria descriptiva, “prevención de una enfermedad” se define como una acción que incluye uno o más de “reducción de la tasa de incidencia de una enfermedad”, “retraso de la aparición de una enfermedad” y “supresión de la aparición de una enfermedad”.

La composición de la presente invención es adecuada para la aplicación contra enfermedades o estados con daño celular endotelial vascular. En una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular, las células

endoteliales vasculares se dañan por algún motivo haciendo que quede expuesto colágeno, induciéndose activación o agregación plaquetaria por el colágeno. La composición de la presente invención es de manera deseable una composición que va a aplicarse a un paciente que padece una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular.

5 El daño a células endoteliales vasculares está provocado por un factor mecánico tal como procedimiento quirúrgico y traumatismo, o un factor bioquímico tal como proteína glicada (AGE), ox-LDL, endotoxina, trombina, citocina inflamatoria (por ejemplo, IL-1 o TNF- α) y radical libre (denominándose cada factor en la presente invención factor de daño celular endotelial vascular). La composición de la presente invención es adecuada para la aplicación contra enfermedades o estados que implican tales factores.

10 Los ejemplos de la enfermedad o el estado con el daño celular endotelial vascular debido a un factor mecánico incluyen estados con y/o tras la revascularización tales como terapia trombolítica, angioplastia coronaria transluminal percutánea, implantación de endoprótesis, operación de derivación o trasplante de vasos artificiales, es decir, espesamiento endotelial vascular, reestenosis vascular, acontecimientos cardiovasculares que se producen en la fase inestable tras la revascularización cardiaca, y acontecimientos cardiovasculares en un paciente más allá de la fase inestable tras la revascularización cardiaca, que están asociados con la revascularización como anteriormente.

15 El término "acontecimientos cardiovasculares" usado en el presente documento se refiere a las lesiones en el sistema cardiovascular en su totalidad, incluyendo muerte cardiovascular (infarto de miocardio mortal, muerte súbita cardiaca), infarto de miocardio no mortal, revascularización cardiaca (por ejemplo, PTCA, PTCR, DCA, implantación de endoprótesis coronaria, derivación A-C o similares), nueva aparición de angina de pecho de decúbito o angina de pecho por esfuerzo, y desestabilización de angina de pecho (ingreso en un hospital, PTCA, PTCR, DCA, implantación de endoprótesis coronaria, derivación A-C, otros procedimientos de revascularización cardíaca, etcétera).

20 La fase inestable tras la revascularización es una fase posoperatoria que dura aproximadamente tres meses en la que es probable que se produzcan acontecimientos vasculares debido a la propia revascularización. Tratar y/o prevenir un acontecimiento vascular en un paciente más allá de la fase inestable tras la revascularización significa prevenir la aparición y/o recidiva de un acontecimiento vascular tras un transcurso de seis meses tras la revascularización.

25 En la presente invención, el procedimiento de revascularización no está particularmente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen angioplastia coronaria transluminal percutánea (abreviada a continuación en el presente documento como PTCA), recanalización coronaria transluminal percutánea (abreviada a continuación en el presente documento como PTCR), aterectomía coronaria direccional (abreviada a continuación en el presente documento como DCA), implantación de endoprótesis coronaria, y operación de derivación coronaria (abreviada a continuación en el presente documento como derivación A-C).

30 La composición de la presente invención es adecuada para la aplicación contra enfermedades o estados en los que un factor de daño celular endotelial vascular, tal como proteína glicada (AGE), ox-LDL (también denominado en la presente invención LDL oxidado o degenerado), citocina inflamatoria (por ejemplo, IL-1 o TNF- α) y radical libre, está activado. Las proteínas glicadas (AGE) se producen en el vaso sanguíneo de un paciente con un alto nivel de glucosa en sangre debido a diabetes o similar, y dañan las células endoteliales vasculares. Los ejemplos específicos de la enfermedad o el estado en el que un factor de daño celular endotelial vascular está activado incluyen un nivel alto de proteína glicada (AGE), diabetes, hiperglucemia, una complicación diabética, arteriosclerosis obliterante (ASO) complicada con diabetes, un alto nivel de ox-LDL, hiperlipidemia que implica un alto nivel de ox-LDL, anomalía de un marcador de inflamación (CRP, CRP de alta sensibilidad, interleucina 1, interleucina 6, TNF- α , molécula de adhesión a células vasculares (VCAM) en suero o similares), síndrome metabólico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), infarto de miocardio, infarto cerebral, angina de pecho y arteriosclerosis obliterante (ASO).

35 La composición de la invención puede administrarse a un paciente que presenta uno cualquiera o más de un alto nivel de proteína glicada (AGE), un alto nivel de ox-LDL, anomalía de marcador de inflamación e hiperglucemia tras medición de uno cualquiera o más de una proteína glicada (AGE), ox-LDL, marcador de inflamación (CRP, CRP de alta sensibilidad, interleucina 1, interleucina 6, TNF- α , molécula de adhesión a células vasculares (VCAM) en suero o similares) y el nivel de glucosa en sangre. En ese caso, tanto el término "alto nivel" como "anomalía" indican que un valor medido supera el valor de referencia especificado con respecto al punto de comprobación relevante, o, si no se especifica la referencia, que un valor medido no se encuentra dentro de un intervalo de $\pm 15\%$ de desviación del valor medio obtenido en personas sanas. En la presente invención, el marcador inflamatorio es preferiblemente CRP, CRP de alta sensibilidad, interleucina 1, interleucina 6, TNF- α o molécula de adhesión a células vasculares (VCAM) en suero.

50 La composición de la presente invención es adecuada para la aplicación contra enfermedades o estados con daño al endotelio vascular, y las enfermedades objetivo a modo de ejemplo incluyen, aparte de las mencionadas anteriormente, formación de acceso de sangre (comunicación) en un paciente sometido a hemodiálisis, enfermedades respiratorias tales como fibrosis pulmonar idiopática, asma bronquial y síndrome de dificultad

respiratoria aguda, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, polimiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis, lupus eritematoso sistémico, angitis autoinmunitaria, enfermedad de Kawasaki, psoriasis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, sarcoidosis y enfermedad de Graves, cardiopatías tales como angina de pecho inestable, infarto de miocardio, cardiopatía reumática, operación de derivación y sustitución de la válvula mitral, enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como arteriosclerosis, hiperlipidemia, diabetes e hipertrigliceridemia, tumores malignos tales como melanoma, cáncer gástrico y cáncer laríngeo, trasplante de órganos tal como trasplante de corazón, trasplante de hígado, trasplante de riñón y trasplante de células madre mieloides, así como diversas infecciones, septicemia, DIC y MOF. Más preferiblemente se incluyen complicaciones diabéticas y complicaciones implicadas con trasplante de órganos, en particular trasplante de células madre mieloides, de los que retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética son ejemplos incluso más preferidos.

La composición de la presente invención puede aplicarse a pacientes que padecen una enfermedad o un estado cuya mejora requiere la supresión de la agregación plaquetaria a pesar de un riesgo de sangrado. Los ejemplos de la enfermedad cuya mejora requiere la supresión de la agregación plaquetaria a pesar de un riesgo de sangrado incluyen una enfermedad tal como ictus que implica lesiones con sangrado debido a la rexis vascular provocada por trombos o émbolos, y una enfermedad sometida a la revascularización cardiaca anteriormente mencionada como procedimiento quirúrgico.

Los pacientes que pueden presentar sangrado incluyen, aparte de los que padecen las enfermedades anteriores, pacientes con hemofilia, con deficiencia de vitamina K, y un paciente que es probable que sangre debido a que la pared del vaso se vuelve más frágil, o el vaso sanguíneo se vuelve más quebradizo, o la permeabilidad vascular se vuelve mayor, por algún motivo (paciente con, por ejemplo, púrpura vascular, enfermedad del colágeno, infección, enfermedad alérgica, estado inflamatorio o decadencia senil).

La composición compuesta de la presente invención para prevenir o tratar una enfermedad asociada con trombo o émbolo es eficaz para la prevención o el tratamiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio mortal, muerte súbita cardiaca, infarto de miocardio no mortal, recidiva de infarto de miocardio, angina de pecho de decúbito, angina de pecho inestable, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva, nueva aparición de angina de pecho por esfuerzo, desestabilización de angina de pecho, cardiopatía isquémica, reestenosis posoperatoria tras la revascularización cardiaca, acontecimientos cardiovasculares que se producen en una fase inestable tras la revascularización cardiaca, acontecimientos cardiovasculares en un paciente más allá de una fase inestable tras la revascularización cardiaca, así como úlceras, dolor y criestesia asociados con arteriosclerosis obliterante.

La composición de la invención también es eficaz para el tratamiento y/o la prevención de ictus, concretamente un estado en el que se produce repentinamente trastorno de la conciencia o un síntoma nervioso debido a un accidente cerebrovascular. La composición es particularmente eficaz para el tratamiento y/o la prevención de estados tales como recidiva de ictus en un paciente con antecedentes de ictus, recidiva tras un accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracerebral (hemorragia intracerebral hipertensiva, etc.), infarto cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, hemorragia subaracnoide, trombosis cerebral (infarto cerebral aterotrombótico, etc.), embolia cerebral (embolia cerebral cardiogénica, etc.), infarto lacunar y síncope.

La composición de la presente invención para prevenir o tratar una enfermedad asociada con trombo o émbolo también es eficaz para la supresión y el tratamiento de un acontecimiento trombótico derivado del infarto de miocardio que se desarrolló recientemente, la supresión y el tratamiento de un acontecimiento trombótico derivado del ictus o la arteriopatía periférica que se desarrolló recientemente, la supresión y el tratamiento de un acontecimiento trombótico de síndrome coronario agudo, etcétera, la prevención y el tratamiento de un acontecimiento aterotrombótico en un paciente que padece infarto de miocardio (dentro del plazo de varios a 35 días tras la aparición), un accidente cerebrovascular isquémico (dentro del plazo de siete días a seis meses tras la aparición), o una arteriopatía periférica, la prevención y el tratamiento de un acontecimiento aterotrombótico en un paciente que padece síndrome coronario agudo sin elevación de ST (angina de pecho inestable o infarto de miocardio sin onda Q) o similares.

La composición de la presente invención es eficaz para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como las anteriores, o la prevención de su recidiva, en mamíferos. Los mamíferos se ejemplifican por seres humanos, perros y gatos, mientras que se prefieren los seres humanos.

Cuando la composición de la presente invención va a aplicarse combinando dos formulaciones preparadas con dos fármacos, respectivamente, los fármacos se formulan cada uno de una manera conocida.

La composición de la presente invención puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable además de principios activos. Dado que EPA-E y DHA-E son de naturaleza altamente insaturada, es deseable permitir que la composición contenga una cantidad eficaz de un antioxidante, tal como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido gálico, una quinona farmacéuticamente aceptable y α -tocoferol. La composición de la invención también puede contener un correctivo, agente saborizante, conservante, antioxidante, emulsionante, agente de ajuste del pH, tampón, colorante o similar conocidos según sea apropiado. Específicamente, la composición puede contener como excipiente lactosa, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa,

macrogol, tocoferol, aceite hidrogenado, éster de sacarosa de ácido graso, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de titanio, talco, dimetilpolisiloxano, dióxido de silicio, cera de carnauba o similares.

La forma farmacéutica de una formulación no está particularmente limitada, y la composición de la invención puede administrarse a un paciente como una formulación oral en forma de comprimido, comprimido recubierto con película, cápsula, microcápsula, gránulo, gránulo fino, polvo, preparación líquida oral, jarabe, jalea o similar, o como formulación parenteral en forma de preparación externa, tal como inyección, disolución para transfusión y preparación endérmica. Para los pacientes que pueden tomar formulaciones orales, son deseables formulaciones orales fáciles de tomar, por lo que se prefiere particularmente la administración oral de una formulación incluida en una cápsula tal como cápsula blanda y microcápsula, en forma de comprimido, o en forma de comprimido recubierto con película.

La composición de la presente invención puede prepararse como una formulación compuesta que contiene, como principios activos, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables. La formulación compuesta puede contener un ácido graso insaturado de cadena larga ω -3 distinto de EPA-E como principio activo, ácido graso ω -3 que no está particularmente limitado, pero de manera deseable es DHA-E. La formulación compuesta también puede contener un tercer fármaco como principio activo. El tercer fármaco no está particularmente limitado, aunque es preferible que el tercer fármaco no reduzca los efectos de la presente invención, y los ejemplos de tal fármaco incluyen inhibidor de la HMG-CoA reductasa, aspirina y agente hipotensor.

La formulación compuesta no está particularmente limitada en cuanto a la forma farmacéutica, y puede administrarse a un paciente como una formulación oral en forma de comprimido, comprimido recubierto con película, cápsula, microcápsula, gránulo, gránulo fino, polvo, preparación líquida oral, jarabe, jalea o similar, o como formulación parenteral en forma de preparación externa, tal como inyección, disolución para transfusión y preparación endérmica. Además, la formulación compuesta incluye una formulación adaptada para liberación prolongada, una formulación que libera dos fármacos por separado con un determinado retraso en el tiempo, etcétera.

La formulación compuesta de la presente invención puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable además de principios activos. La formulación también puede contener un antioxidante, agente de recubrimiento, agente de gelificación, correctivo, agente saborizante, conservante, antioxidante, emulsionante, agente de ajuste del pH, tampón, colorante o similar conocidos según sea apropiado.

La formulación compuesta de la presente invención puede prepararse según una manera habitual. Se obtiene polvo de eicosapentaenoato de etilo mediante un método conocido en el que, por ejemplo, se seca a alto vacío una emulsión de aceite en agua que contiene (A) eicosapentaenoato de etilo, (B) fibra dietética, (C) un hidrolizado de almidón y/o un producto de descomposición de almidón reductor obtenido mediante sacarificación para dar oligosacárido, y (D) un antioxidante soluble en agua, después se pulveriza (documento JP 10-99046 A). Usando el polvo de eicosapentaenoato de etilo así obtenido y polvo de sulfato de clopidogrel, puede prepararse una formulación en forma de gránulo, gránulo fino, polvo, comprimido, comprimido recubierto con película, comprimido masticable, comprimido para liberación prolongada, comprimido de disgregación por vía oral (comprimido OD) o similar según una manera habitual. Pueden obtenerse comprimidos masticables mediante el método conocido en el que se emulsiona eicosapentaenoato de etilo en una disolución de polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa, y se pulveriza la emulsión resultante sobre lactosa u otro excipiente para formar gránulos en polvo (documento JP 8-157362 A), mezclándose los gránulos con polvo de sulfato de clopidogrel para su compresión. Pueden obtenerse comprimidos para liberación prolongada (1) formando de dos capas que contienen eicosapentaenoato de etilo y sulfato de clopidogrel, respectivamente, para disponer una capa en el interior y la otra en el exterior, o (2) formando dos discos de matriz que contienen los dos componentes, respectivamente, para disponerlos en capas, o (3) incrustando cápsulas particuladas que incluyen un componente en la matriz que contiene el otro componente, o (4) mezclando los dos fármacos entre sí, después sometiendo la mezcla a algunas medidas para liberación prolongada. Es deseable que los principios activos estén cada uno regulado en cuanto a la velocidad de liberación, y los dos fármacos pueden liberarse simultáneamente o por separado con un determinado retraso en el tiempo. Pueden producirse comprimidos de disgregación por vía oral según un método conocido tal como se da a conocer en el documento JP 8-333243 A, y puede producirse una preparación de película para la cavidad bucal según un método conocido tal como se da a conocer en el documento JP 2005-21124 A. Dado que el sulfato de clopidogrel no se disuelve en EPA-E de una manera sencilla, la preparación de una formulación en forma de cápsula blanda, preparación líquida o similar requiere las medidas descritas en los ejemplos. Por lo tanto, la formulación compuesta de la presente invención abarca formulaciones en las que se toman algunas medidas para combinar sulfato de clopidogrel y EPA-E en una formulación.

Es deseable que los principios activos de la formulación compuesta de la presente invención se liberen y absorban de modo que puedan desarrollarse sus acciones farmacológicas. Preferiblemente, la formulación compuesta de la presente invención tiene al menos un efecto de una liberación de principio activo mejorada, potenciación de la capacidad de absorción de los principios activos, potenciación de la capacidad de dispersión de los principios activos, una estabilidad en almacenamiento mejorada de la propia formulación y potenciación de la conveniencia

para los pacientes que toman la formulación, o mejora del cumplimiento por parte de tales pacientes.

La dosis y el periodo de dosificación de EPA usado en la composición de la presente invención se hacen adecuados para las acciones esperadas del fármaco, y se modifican apropiadamente dependiendo de la forma farmacéutica, vía de dosificación, frecuencia de administración al día, gravedad del estado, peso corporal y edad de un paciente, etcétera. En el caso de la administración oral, se divide una dosis de 0,3 a 6 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día, más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día como dosis de EPA-E en tres partes para administrarse por separado, mientras que puede administrarse de una vez la dosis completa o dividirse la dosis en varias partes, según se requiera. La administración se realiza preferiblemente entre comidas o tras una comida, prefiriéndose más la administración inmediatamente tras la comida (dentro del plazo de 30 minutos tras la comida). Se permite que el periodo de administración oral a la dosis anterior dure al menos un año, preferiblemente al menos dos años, más preferiblemente al menos 3,5 años e incluso más preferiblemente al menos 5 años, tras lo cual debe continuarse de manera deseable la administración mientras siga habiendo un alto riesgo de aparición y/o recidiva de acontecimiento cardiovascular. Si es necesario, puede proporcionarse un periodo de retirada gradual de fármaco de un día a aproximadamente tres meses, preferiblemente de una semana a un mes.

En la composición de la presente invención, preferiblemente se usa sulfato de clopidogrel según las instrucciones de uso y dosis del fármaco solo, y su tipo, forma farmacéutica, vía de dosificación y frecuencia de administración al día se modifican de manera apropiada dependiendo de la gravedad del estado, peso corporal, sexualidad y edad de un paciente, etcétera. En el caso de la administración oral, se administra una dosis de 0,05 a 300 mg/día, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/día como dosis de clopidogrel a la vez o dividida en dos partes que van a administrarse por separado, mientras que la dosis puede dividirse en varias partes según se requiera. Este compuesto puede administrarse por vía oral a una dosis superior (por ejemplo, de 100 a 300 mg) a la dosis diaria recomendada (por ejemplo, 75 mg) en el primer día de administración, después a la dosis diaria recomendada como dosis de mantenimiento según las instrucciones de un médico, si lo hay. También es posible reducir la dosis de sulfato de clopidogrel en respuesta a la dosis de EPA-E.

En la presente invención, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en combinación mediante cualquier método siempre que se alcancen los efectos terapéuticos debido a la aplicación combinada de fármacos. En un método de aplicación deseable, el efecto terapéutico alcanzado con sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo aplicados en combinación es más significativo que la suma de los efectos terapéuticos alcanzados con sulfato de clopidogrel y con eicosapentaenoato de etilo, respectivamente, aplicándose cada fármaco a la misma dosis que la dosis en la aplicación en combinación. Con respecto a esto, los efectos terapéuticos no están particularmente limitados siempre que sean efectos de prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo, y se ejemplifican mediante el efecto de supresión de la agregación plaquetaria. Pueden monitorizarse los efectos terapéuticos basándose en otros parámetros relacionados con la agregación plaquetaria.

La dosis de sulfato de clopidogrel y/o eicosapentaenoato de etilo puede reducirse en comparación con las convencionales. En ese caso, se suprimen ventajosamente los efectos secundarios del fármaco o los fármacos. Por ejemplo, puede aplicarse cada fármaco a una dosis inadecuada para alcanzar cualquier efecto terapéutico con el fármaco relevante solo.

En otro método de aplicación deseable, el efecto terapéutico alcanzado con sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo, que se aplican en combinación siendo la dosis de sulfato de clopidogrel y/o eicosapentaenoato de etilo inadecuada para que se alcance cualquier efecto terapéutico con el fármaco relevante solo, es más significativo que la suma de los efectos terapéuticos alcanzados con sulfato de clopidogrel y con eicosapentaenoato de etilo, respectivamente, aplicándose cada fármaco a la misma dosis que la dosis en la aplicación en combinación.

Si se aplica sulfato de clopidogrel a una dosis inadecuada para que se alcance cualquier efecto terapéutico con este fármaco solo, tal dosis no se especifica porque varía con el estado ocasional o la situación física de un paciente. Como ejemplo, se determina que la dosis diaria de clopidogrel es de 75 mg, una dosis diaria recomendada, o menos, preferiblemente 1 mg o más pero menos de 75 mg, más preferiblemente 5 mg o más pero no más de 50 mg, e incluso más preferiblemente 10 mg o más pero no más de 25 mg.

Si se aplica eicosapentaenoato de etilo a una dosis inadecuada para que se alcance cualquier efecto terapéutico con este fármaco solo, tal dosis no se especifica porque varía con el estado ocasional o la situación física de un paciente. Como ejemplo, se determina que la dosis diaria de EPA-E es de 0,3 g o más pero menos de 6 g, preferiblemente 0,3 g o más pero no más de 3,6 g, más preferiblemente 0,3 g o más pero no más de 1,8 g, e incluso más preferiblemente 0,3 g o más pero no más de 0,9 g.

La razón entre las dosis de sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo no está particularmente limitada. Teniendo en cuenta la razón de dosis usada en los ejemplos y los efectos esperados, es deseable administrar a un ser humano 2.700 mg de eicosapentaenoato de etilo con respecto a 50 mg de sulfato de clopidogrel. La razón de dosis de sulfato de clopidogrel con respecto a eicosapentaenoato de etilo es preferiblemente de 1:1 a 1:100, más

preferiblemente de 1:10 a 1:80, incluso más preferiblemente de 1:30 a 1:60, especialmente de 1:50 a 1:60 y lo más preferiblemente 1:54. También en el caso en el que se prepara una formulación compuesta, preferiblemente los dos fármacos se combinan a tal razón.

5 La dosis de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables, y la dosis de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, se modifican de manera apropiada mediante la inspección de la agregación plaquetaria y/o el tiempo de sangrado o similares. Por ejemplo, se mide la agregación plaquetaria durante la administración de sulfato de clopidogrel solo, después, usando las medidas como índices, se reduce la dosis de sulfato de clopidogrel y se comienza la administración de EPA-E para alcanzar los efectos terapéuticos de la presente invención.

10 Preferiblemente, el tiempo de sangrado tras la aplicación de la composición de la invención no es mayor que el encontrado cuando se aplica sulfato de clopidogrel solo a la dosis que se requiere con el fin de alcanzar los mismos efectos terapéuticos que la presente invención.

15 Dependiendo del estado de un paciente, la composición de la presente invención puede aplicarse de manera apropiada en combinación con al menos uno seleccionado de otros fármacos incluyendo agentes antiplaquetarios tales como aspirina, ticlopidina, cilostazol y prasugrel; anticoagulantes tales como warfarina, heparina, ximelagatrán y enoxaparina sódica; agentes terapéuticos para hipertensión, tal como antagonista del receptor de angiotensina II (candesartán, losartán, valsartán, irbesartán, etc.), inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonista de canales de calcio (amlodipino, cilnidipino, etc.) y bloqueante α_1 ; agentes antidiabéticos, o fármacos para mejorar una anomalía de tolerancia a la glucosa, tales como inhibidor de α -glucosidasa (voglibosa, acarbosa, etc.), fármaco de tipo biguanida, fármaco de tipo tiazolidindiona (pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, etc.), secretagogo de insulina de acción inmediata (mitiglinida, nateglinida, etc.) e insulina; antilipémicos tales como HMG-CoA RI tal como se denominó anteriormente (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina cálcica, etc.), fármaco de tipo fibrato, inhibidor de escualeno sintasa (TAK-475, etc.) e inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba, etc.); e inhibidores de COX-2 (celecoxib, etc.). Para ser más conveniente para su uso, la composición de la invención también puede envasarse junto con un HMG-CoA RI y/o al menos otro fármaco tal como anteriormente. La composición de la invención puede aplicarse particularmente en combinación con aspirina.

20 En su otro aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de la agregación plaquetaria que incluye, como principios activos que van a aplicarse en combinación, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la formulación es para la supresión de la agregación plaquetaria con colágeno, e incluye, como principios activos que van a aplicarse en combinación, sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo. Esta formulación es idéntica a la composición para la prevención o el tratamiento tal como se describió anteriormente en el principio activo, los procedimientos de preparación y el uso.

30 Aunque anteriormente se realizó la descripción principalmente sobre sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo, también pueden usarse otras sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos

40 Los efectos de la composición de la presente invención se ilustrarán mediante el experimento y los ejemplos expuestos a continuación.

1. Fármacos de prueba

Se emulsionó EPA-E con una pureza del 98,4%, adquirido de Nippon Suisan Kaisha, Ltd., en una disolución acuosa al 5% de goma arábiga usando un dispersador y un homogeneizador por ultrasonidos para proporcionar la disolución del fármaco para su administración.

45 Se suspendió clopidogrel (comprimidos de Plavix™ de Sanofi-Aventis K.K.) en una disolución acuosa al 5% de goma arábiga para proporcionar la disolución del fármaco para su administración.

2. Animales experimentales

50 Se adquirieron conejos blancos japoneses macho (Kbs:JW) (que pesaban de 2,50 a 2,99 kg cada uno) de KITAYAMA LABES Co., Ltd. Se mantuvieron por separado en jaulas para animales a una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$, una humedad relativa del $55 \pm 15\%$, y con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Tras mantenerlos preliminarmente durante al menos 12 días, se sometieron los conejos al ensayo. Se permitió que los animales tomaran pienso RC-4 (Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua del grifo libremente. Los experimentos con animales se habían aprobado por adelantado por el comité ético sobre experimentos con animales establecido en el Instituto de investigación general de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. y se realizaron según las "Reglas de experimentación con animales en consideración del bienestar de los animales" establecidas por el comité.

3. Administración de fármaco y análisis de la agregación plaquetaria

Tras el mantenimiento preliminar, se dividieron aleatoriamente los conejos en cuatro grupos, concretamente, grupo de control, grupo de EPA-E, grupo de clopidogrel y grupo de combinación. Al grupo de EPA-E y al grupo de combinación, se les administró EPA-E por vía oral una vez al día durante cuatro semanas a una dosis de 300 mg/kg. Al grupo de control y al grupo de clopidogrel, se les administró una disolución acuosa al 5% de goma arábica por vía oral en vez de EPA-E. Tras la última administración de EPA-E o goma arábica, se sometieron los conejos a ayunas durante la noche, después se administró clopidogrel por vía oral al grupo de clopidogrel y al grupo de combinación a una única dosis de 20 mg/kg. Al grupo de control y al grupo de EPA-E, se les administró la disolución acuosa al 5% de goma arábica por vía oral en lugar de clopidogrel. Dos horas tras la administración de clopidogrel, se extrajeron muestras de sangre usando una jeringa que contenía ácido cítrico en una cantidad de una décima parte del volumen de la jeringa, y se midieron el recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas en un analizador de hematología automatizado (tipo F-820 de Sysmex Corporation). Se centrifugó la sangre (a 150 xg y a temperatura ambiente durante 15 minutos) inmediatamente después de la medición anterior para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). Se centrifugó adicionalmente el PRP (a 1.500 xg y a temperatura ambiente durante 15 minutos) para recoger plasma pobre en plaquetas (PPP), y se reguló el recuento de plaquetas con PRP y PPP para que pudiera ser de $3,2 \times 10^5/\text{ml}$ (nivel final). Se mantuvo el PRP a 37°C durante cuatro minutos, después se añadió al mismo una disolución de ADP (adenosín 5'-difosfato) con una concentración final de 3 μM (MC Medical, Inc.) o una disolución de colágeno con una concentración final de 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Nycomed) como inductor de la agregación para observar la agregación plaquetaria usando un analizador de agregación plaquetaria (MCM HEMA TRACER 313M de MC Medical, Inc.). Se evaluó la actividad de agregación plaquetaria basándose en la tasa de agregación máxima, y se calculó la capacidad de supresión de la agregación plaquetaria según la siguiente ecuación.

Capacidad de supresión de la agregación (%) = $\frac{[\text{tasa de agregación máxima (media) en el grupo de control}] - [\text{tasa de agregación máxima (media) en el grupo experimental}]}{[\text{tasa de agregación máxima (media) en el grupo de control}] \times 100}$

4. Medición de parámetros relacionados con la coagulación

Se midió en el plasma pobre en plaquetas (PPP) el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) como parámetros relacionados con la coagulación. Se usó Simplastin Excel (bioMerieux Japan, Ltd.) para la medición de PT, y Data-Fi APTT (Sysmex Corporation) para la medición de APTT. Se midieron los parámetros en un analizador de la coagulación de sangre completamente automatizado (AMAX CS-190 de MC Medical, Inc.).

5. Medición del tiempo de sangrado

Se midió el tiempo de sangrado según el método de Elg *et al.* (Thromb. Res. 2001; 101(3): 159-170). De manera más específica: se realizó una punción en la oreja derecha de un conejo bajo anestesia con pentobarbital (Somnopentyl™ de Kyoritsu Seiyaku Corporation) con un bisturí para realizar en la misma una determinada herida. Se secó la sangre que salió de la herida por punción cada 15 segundos con un papel de filtro, y se determinó el tiempo de sangrado como el tiempo que transcurrió antes de que ya no se adhiriera sangre a un papel de filtro. En cada conejo se realizaron dos heridas por punción, y se obtuvo el tiempo de sangrado para cada conejo como la media de los tiempos de sangrado medidos en las heridas, respectivamente. Se realizó la medición del tiempo de sangrado de manera ciega.

6. Análisis estadístico

Los resultados de medición expuestos para cada grupo son cada una de la media de los valores obtenidos en 8 ó 9 casos más/menos un error estándar. Se compararon los resultados entre los grupos usando el método de Tukey-Kramer para pruebas de comparaciones múltiples y se confirmó la significación estadística por debajo de un nivel establecido del 5%.

<Resultados>

1. Efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP

La figura 1 muestra los efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. La administración de EPA-E solo no tuvo ninguna influencia sobre la tasa de agregación máxima con una capacidad de supresión de la agregación del 0%. La administración de clopidogrel solo, redujo la tasa de agregación máxima con una capacidad de supresión de la agregación del 29%, de modo que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de clopidogrel y el grupo de control. En el grupo al que se le administraron EPA-E y clopidogrel en combinación, la capacidad de supresión de la agregación fue del 45%. A partir de los resultados anteriores, la aplicación de los dos fármacos en combinación demostró ser eficaz.

2. Efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno

La figura 2 muestra los efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración de EPA-E solo redujo la tasa de agregación máxima significativamente en un sentido estadístico, con lo que la capacidad de supresión de la agregación fue del 29%. Cuando se administró clopidogrel solo, no se observaron diferencias que fueran estadísticamente significativas. La capacidad de supresión de la agregación fue del 7%. Por otro lado, la administración combinada de EPA-E y clopidogrel redujo enormemente la tasa de agregación máxima, es decir, la tasa de agregación máxima encontrada en el grupo de combinación con respecto a la agregación que se había inducido por 6 µg/ml de colágeno fue significativamente baja en un sentido estadístico en comparación con cualquiera de las de los grupos a los que se les administraron los dos fármacos por sí solos, respectivamente. La capacidad de supresión de la agregación en el grupo de combinación fue del 76%. Los resultados anteriores demostraron que se logra sinergia sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno al aplicar EPA-E y clopidogrel en combinación, y la aplicación de los dos fármacos en combinación potencia la acción de supresión de la agregación plaquetaria. Se esperará el efecto de supresión de la agregación plaquetaria incluso con clopidogrel administrado a una dosis tan baja que generalmente no produzca ningún efecto, si se aplica el fármaco en combinación con EPA-E.

3. Efectos sobre parámetros relacionados con la coagulación

Las figuras 3(A) y 3(B) muestran los efectos sobre parámetros relacionados con la coagulación. En cualquiera de los grupos a los que se les administraron EPA-E y clopidogrel por sí solos, respectivamente, y el grupo al que se le administraron los dos fármacos en combinación, ni PT (tiempo de protrombina) ni APTT (tiempo de tromboplastina parcial activada) tuvieron ningún cambio estadísticamente significativo en comparación con el grupo de control.

4. Efectos sobre el tiempo de sangrado

La figura 4 muestra los efectos sobre el tiempo de sangrado. Mientras que la administración de EPA-E solo no tuvo ninguna influencia sobre el tiempo de sangrado, la administración de clopidogrel solo prolongó el tiempo de sangrado significativamente en un sentido estadístico. Cuando se administraron los dos fármacos en combinación, el tiempo de sangrado no se prolongó significativamente en un sentido estadístico en comparación con el encontrado cuando se administró clopidogrel solo. Los resultados anteriores demostraron que la aplicación de EPA-E y clopidogrel en combinación tiene un bajo efecto secundario de prolongación del tiempo de sangrado, y los dos fármacos pueden combinarse entre sí de manera segura.

5. Efectos sobre parámetros hematológicos

La tabla 1 muestra los efectos sobre parámetros hematológicos. En cualquiera de los grupos a los que se les administraron EPA-E y clopidogrel por sí mismos, respectivamente, y el grupo al que se le administraron los dos fármacos en combinación, ninguno del recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas tenía un cambio estadísticamente significativo en comparación con el grupo de control.

Como resultado del experimento anterior, se encontró que la aplicación combinada de EPA-E y sulfato de clopidogrel suprime de manera potente la agregación plaquetaria y, al mismo tiempo, no provoca un cambio significativo en el tiempo de sangrado en comparación con EPA-E solo o clopidogrel solo. Por consiguiente, EPA-E y sulfato de clopidogrel también serán más potentes contra trombogénesis si se aplican en combinación, y su aplicación en combinación es útil para la prevención o el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades asociadas con trombo o émbolo. Dado que la aplicación combinada de EPA-E y sulfato de clopidogrel tuvo una sinergia supresora sobre la agregación plaquetaria inducida por adhesión de colágeno, se sugiere en particular que la aplicación combinada anterior es eficaz contra enfermedades o estados que implican la activación o agregación plaquetaria que se induce por el colágeno expuesto debido a un daño celular endotelial vascular. También se considera que la aplicación combinada de los dos fármacos es eficaz contra una enfermedad cuya mejora requiere supresión de la agregación plaquetaria a pesar de un mayor riesgo de sangrado que en condiciones sanas, por ejemplo, una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular debido a un factor mecánico tal como revascularización y procedimientos quirúrgicos. La aplicación combinada de EPA-E y sulfato de clopidogrel se emplea de manera adecuada si la dosis de sulfato de clopidogrel debe fijarse inferior a lo habitual (con el fin de reducir los efectos secundarios de clopidogrel, por ejemplo).

[Tabla 1]

Efectos de EPA-E y clopidogrel sobre parámetros hematológicos

	Grupo de control (N=8)	Grupo de EPA-E (N=9)	Grupo de clopidogrel (N=9)	Grupo de combinación (N=9)
Recuento de glóbulos blancos (x 10 ² /µl)	53,8 ± 2,1	58,8 ± 5,2	58,0 ± 4,8	60,9 ± 5,9
Recuento de glóbulos rojos (x 10 ⁴ /µl)	570 ± 29	563 ± 10	584 ± 17	574 ± 15
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 0,5	13,1 ± 0,2	13,8 ± 0,4	13,3 ± 0,3
Hematocrito (%)	38,0 ± 1,6	37,3 ± 0,6	39,3 ± 1,2	38,4 ± 0,9
Recuento de plaquetas (x 10 ⁴ /µl)	36,2 ± 2,5	30,4 ± 1,2	38,0 ± 2,3	33,8 ± 1,6

Se observa diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$).

Se preparan formulaciones compuestas que contienen sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo según una manera habitual.

[Tabla 2]

5 <Ejemplo de formulación 1 (cápsulas blandas)>

Componente	Cantidad por cápsula
Eicosapentaenoato de etilo	300 mg
Sulfato de clopidogrel	16,3 mg
Gelatina	170 mg
D-sorbitol	25 mg
Glicerina concentrada	25 mg
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.

10 Según la composición expuesta en la tabla 2, se mezclan glicerina concentrada, sulfato de clopidogrel y agua purificada entre sí y se agitan, ajustándose el pH a aproximadamente 7 con hidróxido de sodio. Se añaden gelatina y D-sorbitol a la mezcla líquida y se disuelven en la misma calentando hasta 60°C con agitación. Se desgasifica la disolución resultante a presión reducida, y se regula la viscosidad con agua purificada para obtener una disolución para formación de cubierta de cápsulas blandas. Usando la disolución para formación de cubierta de cápsulas blandas y eicosapentaenoato de etilo, se obtienen cápsulas blandas que contienen cada una 300 mg de eicosapentaenoato de etilo y 12,5 mg de clopidogrel.

15 Siguiendo un procedimiento similar, se obtienen cápsulas blandas que contienen cada una 300 mg de eicosapentaenoato de etilo y 5,6 mg de clopidogrel usando 300 mg de eicosapentaenoato de etilo y 7,2 mg de sulfato de clopidogrel por cápsula.

[Tabla 3]

<Ejemplo de formulación 2 (cápsulas blandas)>

Componente	Cantidad por cápsula	
A	Eicosapentaenoato de etilo	300 mg
	Sulfato de clopidogrel	16,3 mg
B	Gelatina	170 mg
	D-sorbitol	25 mg
	Glicerina concentrada	25 mg
	Agua purificada	c.s.

20 Según la composición B expuesta en la tabla 3, se añade agua a glicerina concentrada, a la que se le añaden gelatina y D-sorbitol y se disuelven en la misma calentando hasta 60°C con agitación. Se desgasifica la disolución resultante a presión reducida, y se regula la viscosidad con agua purificada para obtener una disolución para formación de cubierta de cápsulas blandas. A continuación, según la composición A, se mezcla sulfato de clopidogrel pulverizado con eicosapentaenoato de etilo para obtener una dispersión uniforme como contenido líquido para cápsulas blandas. Usando la disolución para formación de cubierta de cápsulas blandas y el contenido líquido para cápsulas blandas así obtenidos, se obtienen cápsulas blandas que contienen cada una 300 mg de eicosapentaenoato de etilo y 12,5 mg de clopidogrel.

[Tabla 4]

<Ejemplo de formulación 3 (líquido)>

Componente	Cantidad por envase	
A	Eicosapentaenoato de etilo	1800 mg
	Aceite de naranja	81 mg
B	Sulfato de clopidogrel	97,9 mg
	Polioxietilen (105)-polioxipropilen (5)-glicol	144 mg
	Trehalosa	1350 mg
	Estearato de ascorbilo	1,8 mg
	Eritorbato de sodio	117 mg
C	Hidróxido de sodio	c.s.
	Agua purificada	c.s.
Suma	9 g	

- Según la composición B expuesta en la tabla 4, se añaden los componentes indicados a agua purificada y se disuelven en la misma, ajustándose el pH a aproximadamente 7 con hidróxido de sodio. A la disolución resultante se le añaden los componentes indicados en la composición A, y se vierte la emulsión obtenida mediante agitación rápida de la disolución a presión reducida en una pluralidad de envases de tipo alargado fabricados de película laminada con aluminio en una cantidad de 9 g cada uno. Se somete el interior de los envases a sustitución de nitrógeno antes de sellar los envases. De este modo se obtiene la formulación líquida que contiene 1800 mg de eicosapentaenoato de etilo y 75 mg de clopidogrel por envase.

[Tabla 5]

<Ejemplo de formulación 4 (jalea)>

Componente		Cantidad por envase
A	Eicosapentaenoato de etilo	1800 mg
	Aceite de naranja	81 mg
B	Sulfato de clopidogrel	97,9 mg
	Polioxietilen (105)-polioxipropilen (5)-glicol	144 mg
	Trehalosa	1350 mg
	Estearato de ascórbilo	1,8 mg
	Eritorbato de sodio	117 mg
	Pululano	270 mg
C	Carragenanos	37,8 mg
	Goma de semilla de algarroba	22,5 mg
	Glicerina concentrada	675 mg
D	Hidróxido de sodio	c.s.
	Agua purificada	c.s.
Suma		9 g

- Según la composición B expuesta en la tabla 5, se añaden los componentes indicados a agua purificada y se disuelven en la misma, ajustándose el pH a aproximadamente 7 con hidróxido de sodio. A la disolución resultante, se le añaden los componentes indicados en la composición A, y se obtiene una emulsión mediante agitación rápida de la disolución a presión reducida. Se calienta la emulsión hasta 85°C, después se añade a la emulsión la dispersión uniforme que se proporciona mezclando los componentes en la composición C con agitación, y se agita la mezcla hasta que es uniforme. Se vierte la preparación líquida así obtenida en una pluralidad de envases de tipo alargado fabricados de película laminada con aluminio en una cantidad de 9 g cada uno. Se somete el interior de los envases a sustitución de nitrógeno antes de sellar los envases. Tras enfriar hasta la solidificación, se obtiene la formulación de jalea que contiene 1800 mg de eicosapentaenoato de etilo y 75 mg de clopidogrel por envase.

[Tabla 6]

- <Ejemplo de formulación 5 (formulación compuesta para envases divididos)>

Componente	Cantidad por envase
Sulfato de clopidogrel	97,9 mg
Lactosa	147,1 mg
Almidón de maíz	25 mg
Celulosa cristalina	80 mg
Estearato de magnesio	10 mg

- Según la composición expuesta en la tabla 6, se producen comprimidos de 24 mg (que contienen cada uno 5 mg de clopidogrel). Aparte de los comprimidos, se producen cápsulas blandas continuas de aproximadamente 4 mm de diámetro con una cubierta de gelatina cada una de las cuales contiene 20 mg de eicosapentaenoato de etilo. Se colocan los comprimidos que contienen clopidogrel y las cápsulas blandas continuas que contienen eicosapentaenoato de etilo en una pluralidad de envases de tipo alargado fabricados de una película laminada con aluminio, a un número de 15 comprimidos y 90 cápsulas cada uno. Se somete el interior de los envases a sustitución de nitrógeno antes de sellar los envases. De este modo se obtiene la formulación compuesta que se envasa de manera dividida y contiene 1800 mg de eicosapentaenoato de etilo y 75 mg de clopidogrel por envase.

- Colocando 10 comprimidos que contienen clopidogrel y 135 cápsulas blandas continuas que contienen eicosapentaenoato de etilo en un envase de tipo alargado fabricado de una película laminada con aluminio, y sometiendo el interior del envase a sustitución de nitrógeno antes de sellar el envase, se obtiene la formulación compuesta que se envasa de manera dividida y contiene 2700 mg de eicosapentaenoato de etilo y 50 mg de clopidogrel por envase.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo que comprende, como principios activos que van a aplicarse en combinación, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, en la que la aplicación en combinación incluye administrar una formulación que contiene ambos principios activos, y administrar los dos principios activos como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.
2. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según la reivindicación 1, en la que dicha composición se administra a un sujeto que padece una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular.
3. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según la reivindicación 2, en la que dicha enfermedad o estado con daño celular endotelial vascular es una enfermedad o un estado que incluye al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en niveles altos de proteínas glicadas (o AGE), diabetes, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis obliterante (ASO) complicada con diabetes, niveles altos de ox-LDL, hiperlipidemia que implica niveles altos de ox-LDL y anomalía de marcador de inflamación.
4. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición se administra a un sujeto que padece una enfermedad o un estado cuya mejora requiere supresión de la agregación plaquetaria a pesar de un riesgo de sangrado.
5. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición se administra a un sujeto seleccionado del grupo que consiste en un sujeto que se ha sometido a revascularización y un sujeto con antecedentes de ictus.
6. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha enfermedad asociada con trombo o émbolo comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en trombosis, embolia, muerte cardiovascular, infarto de miocardio mortal, muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio no mortal, recidiva de infarto de miocardio, angina de pecho de decúbito, angina de pecho inestable, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, nueva aparición de angina de pecho por esfuerzo, desestabilización de angina de pecho, cardiopatía isquémica, reestenosis posoperatoria tras la revascularización cardíaca, acontecimientos cardiovasculares que se producen en una fase inestable tras la revascularización cardíaca, acontecimientos cardiovasculares en un paciente más allá de una fase inestable tras la revascularización cardíaca, progresión de aterosclerosis, ictus, recidiva de ictus en un paciente con antecedentes de ictus, recidiva tras un accidente cerebrovascular isquémico, trastorno de la conciencia o síntomas nerviosos provocados por un accidente cerebrovascular, infarto cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, hemorragia subaracnoide, trombosis cerebral, embolia cerebral, infarto lacunar, síncope, úlceras, dolor y criestesia asociados con arteriosclerosis obliterante, o acontecimientos trombóticos y/o aterotrombóticos que se producen en infarto de miocardio, ictus, accidentes cerebrovasculares isquémicos, arteriopatías periféricas, síndrome coronario agudo y síndrome coronario agudo sin elevación de ST (angina de pecho inestable o infarto de miocardio sin onda Q).
7. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo como principios activos.
8. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que una proporción de dosis de sulfato de clopidogrel con respecto a eicosapentaenoato de etilo es de 1:10 a 1:80.
9. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una formulación compuesta de sulfato de clopidogrel y eicosapentaenoato de etilo.
10. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición se aplica como un inhibidor de la agregación plaquetaria.
11. Uso de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un estado asociado con trombo o émbolo en un sujeto que padece una enfermedad o un estado con daño celular endotelial vascular que va a aplicarse en combinación, en la que la aplicación en combinación incluye administrar una formulación que contiene ambos principios activos, y administrar los dos principios activos como formulaciones separadas simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.

12. Al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo que va a aplicarse en combinación con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.
- 5
13. Al menos uno seleccionado del grupo que consiste en clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con trombo o émbolo que va a aplicarse en combinación con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico así como sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables simultáneamente, o por separado con un determinado retraso en el tiempo.
- 10

FIG.1

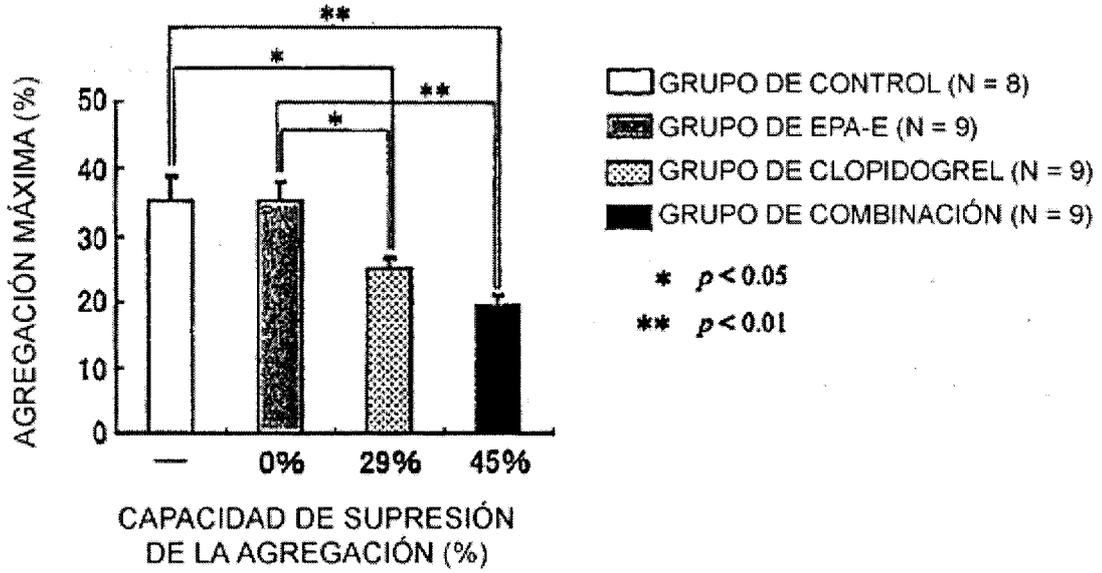


FIG.2

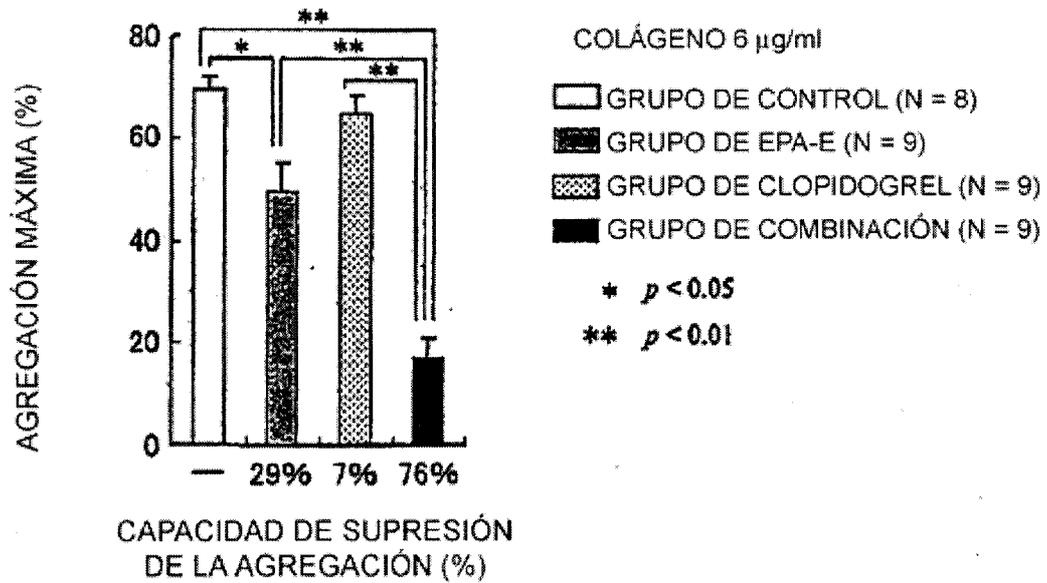


FIG.3(A)

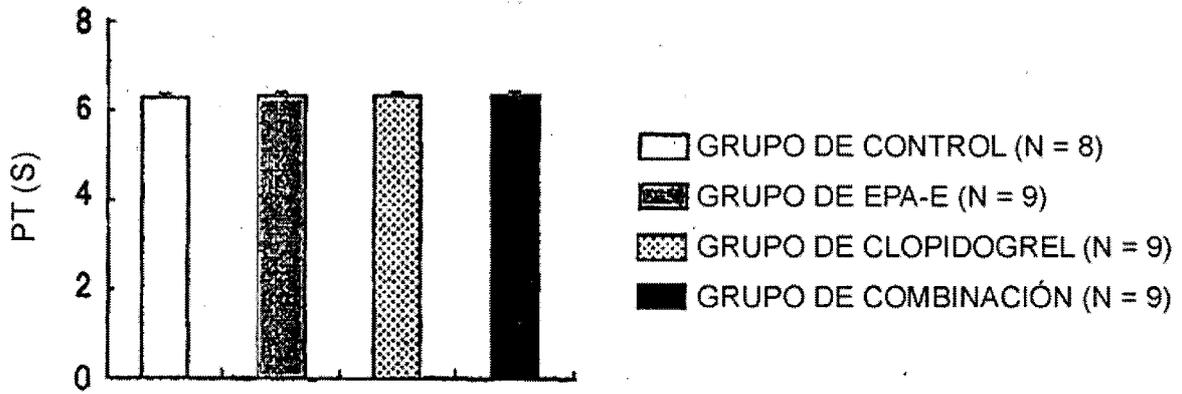


FIG.3(B)

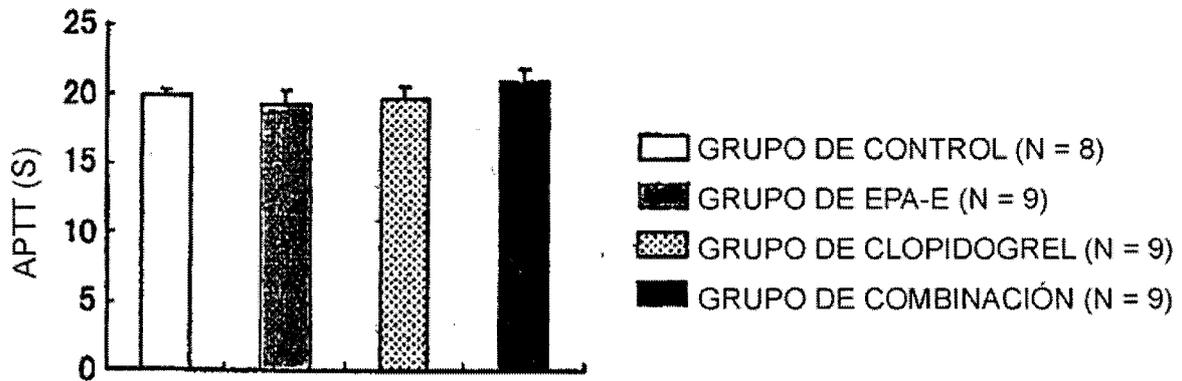


FIG.4

