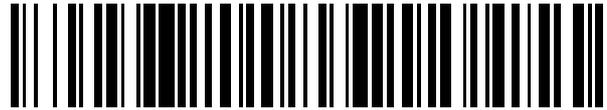


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 376**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4422** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/616** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2006 E 06783799 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 1964563**

54 Título: **Composición farmacéutica comprendiendo amlodipino y ácido acetilsalicílico para uso en el tratamiento de hipertensión arterial sistémica**

30 Prioridad:

**20.12.2005 MX PA05014087**

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

**23.12.2014**

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)  
2A Nicolas Bove  
1253 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;  
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO;  
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y  
GARCÍA ARMENTA, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 525 376 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 farmacéutica comprendiendo amlodipino y ácido acetilsalicílico para uso en el tratamiento de hipertensión arterial sistémica.

### CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención está relacionada con la industria farmacéutica en general y con la industria farmacéutica preparadora de medicamentos para el control de Hipertensión Arterial Sistémica y la prevención de eventos vasculares de origen isquémico, en particular.

### ANTECEDENTES

- 10 Durante los últimos años las complicaciones derivadas de enfermedades al corazón originaron 15.4 por ciento del total de defunciones registradas en el país, y su participación va en aumento pues su prevalencia en este rubro es de 71.1 por cada 100 mil habitantes, por lo que estos males son considerados la primera causa de fallecimiento.

Es particularmente en las últimas dos décadas cuando los decesos originados por padecimientos tales como la insuficiencia coronaria, la cardiopatía isquémica y la enfermedad hipertensiva, entre otras, han mostrado una tendencia ascendente, y tanto es así que su incremento durante ese lapso ha sido de 33.1 por ciento.

- 15 La hipertensión arterial sistémica (HAS) es probablemente la enfermedad crónica degenerativa más frecuente tanto en México como en toda Latinoamérica. Su prevalencia fluctúa en un 10 a un 30% de la población adulta y su presencia se eleva con la edad de los pacientes.

- 20 En las personas mayores de 60 años la HAS se ha convertido en un factor de riesgo importante para la presencia de enfermedades primordialmente cardiológicas y cerebro vasculares. Frecuentemente los pacientes mayores de 65 años se hallan en riesgo de padecer hipertensión arterial sin saberlo y por lo tanto están expuestos a sus complicaciones.

- 25 Durante la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 que en todo el país se aplicó a 38 mil 377 personas, cuyas edades oscilaron de 20 a 69 años. Los resultados concluyeron que 15.2 millones de mexicanos padecen hipertensión arterial sistémica (HTAS) y que 61 por ciento de ellos desconoce que tiene la enfermedad. Estas cifras significan que cinco de cada 10 mexicanos mayores de 50 años sufre la enfermedad y aproximadamente 1.5 por ciento de ellos está en riesgo de muerte anualmente por causas directamente relacionadas con dicha hipertensión.

- 30 La hipertensión arterial (HTA) podría definirse como un incremento variable de la carga mecánica y neurohumoral sobre el sistema cardiovascular, responsable de diversos procesos degenerativos, agudos y crónicos, que afectan al corazón y a las arterias. Las alteraciones estructurales y funcionales del corazón y del sistema vascular relacionadas con la HTA son las que determinan su importancia socio-sanitaria. Existe una pluripotencialidad de mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad cardiovascular del hipertenso, por lo que el tratamiento no sólo debería perseguir la normalización tensional, sino que además debería evitar o limitar la patología cardiovascular asociada a la HTA.

- 35 Los pacientes con hipertensión mueren prematuramente, siendo la causa más frecuente la afectación cardíaca, el ictus y la insuficiencia renal.

La mayor parte de estos problemas cardíacos pueden derivar en un infarto agudo al miocardio, el cual en 48 por ciento de los casos tiene como primera señal inminente de alarma la experimentación de un dolor agudo en el pecho denominado angina, provocada por colesterol elevado, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo.

- 40 Se calcula que cada año a nivel mundial ocurren más de un millón 500 mil casos de anginas de pecho inestables e infartos al músculo cardíaco.

La angina de pecho es un síndrome clínico episódico debido a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen aproximadamente el 70% de todos los pacientes con angina y un porcentaje todavía mayor entre los pacientes de menos de 50 años.

- 45 La oxigenación inadecuada inducida por la aterosclerosis coronaria puede dar lugar a alteraciones transitorias de la función mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio. El abrupto desarrollo de la isquemia afecta habitualmente al miocardio del ventrículo izquierdo con fracaso casi instantáneo de la contracción y relajación normales del músculo.

La perfusión relativamente mala del subendocardio produce una isquemia más intensa en esta porción de la pared.

La isquemia de grandes segmentos del ventrículo causa insuficiencia cardiaca transitoria y, si se afectan los músculos papilares, la insuficiencia mitral puede complicar el episodio. Cuando los episodios son transitorios pueden asociarse a angina de pecho: si son prolongados pueden producir necrosis y cicatrización del miocardio con o sin el cuadro clínico de infarto agudo del miocardio.

- 5 La aterosclerosis coronaria es un proceso localizado que causa isquemia irregular. Como consecuencia, las alteraciones regionales de la contractilidad del miocardio dan lugar a protusiones o discinesias segmentarias y pueden reducir considerablemente la eficacia de la función de bomba de miocardio.

10 La *angina de pecho estable*: se caracteriza por la presencia de dolor claramente relacionado con el esfuerzo y/o frío, de ubicación retroesternal con irradiación a la mandíbula y en forma menos especifica a los brazos. Consideramos estable aquel Angor que no ha modificado su intensidad ni la precocidad en aparecer durante el último mes. Dicho tipo de angina se atribuye a lesiones ateroscleróticas no asociadas a úlceras ni trombos que presagian un infarto inminente. Como se señaló; con la edad, el Angor pierde progresivamente su carácter típico haciéndose menos evidente su relación de aparición con el esfuerzo o en el sitio retroesternal.

15 La activación plaquetaria juega un rol capital en la génesis de los cuadros coronarios agudos determinados por la ruptura de la placa ateroesclerótica aguda.

La formación del trombo plaquetario desempeña un papel central en la patogenia de los síndromes coronarios agudos (SCA), incluyendo la angina inestable (AI), el infarto del miocardio sin onda Q (IMNQ) y el infarto del miocardio con onda Q y elevación del ST.

20 En la formación del trombo plaquetario intervienen procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria. Cuando se produce el daño endotelial, comienza la adhesión de las plaquetas circulantes a ligandos de la pared vascular dañada, como el colágeno expuesto, la vitronectina, el factor von Willebrand y la trombina. La adhesión va seguida de la activación plaquetaria, por múltiples mecanismos que involucran a varios agonistas, incluyendo el colágeno, la trombina, el difosfato de adenosina (ADP), el tromboxano A2, la serotonina, la noradrenalina y la adrenalina, muchos de los cuales se encuentran en concentraciones elevadas en el sitio de la lesión vascular. Como consecuencia de la activación, se produce degranulación plaquetaria, con liberación de más ADP, tromboxano A2 y generación de más trombina a partir de la protrombina circulante. Todo lo cual aumenta el grado de activación plaquetaria y recluta mayor número de plaquetas a la escena del trombo.

25 La activación plaquetaria induce un cambio conformacional en la plaqueta, que conlleva la exposición y la activación de los receptores de la GP IIb/IIIa plaquetarios almacenados en el interior de la plaqueta, hacia su superficie. Una vez activado el receptor IIb/IIIa se une al fibrinógeno que es su ligando primario, las plaquetas se agregan y forman un verdadero trombo.

30 La conversión del fibrinógeno en fibrina por parte de la trombina, estabilizará finalmente el trombo. La unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa es el único mediador de la agregación plaquetaria y es independiente de los mecanismos de activación plaquetaria. Por lo tanto, a la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa se le ha llamado la vía final común en la formación del trombo plaquetario.

35 El receptor de la GP IIb/IIIa pertenece a la familia de las integrinas. Es la proteína más abundante en la superficie plaquetaria, con 50 000 a 80 000 copias, otro número se mantiene en las reservas intracelulares. Está compuesto por 2 unidades proteicas: la subunidad a (IIb), constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana celular y en el nivel extracelular, respectivamente; y por la subunidad b (IIIa), formada por una única cadena con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro situado fuera de la célula.

40 El tratamiento integral en pacientes con Hipertensión Arterial sistémica incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, con el objetivo de disminuir los riesgos de alteraciones cardiovasculares en estos pacientes, es importante comentar que aunado a la terapia antihipertensiva es común la asociación de medicamentos antiagregantes plaquetarios con la finalidad de reducir aún más los riesgos de eventos vasculares isquémicos, es nuestro interés revisar los bloqueadores de los canales de calcio y los antiagregantes plaquetarios.

45 Los calcio antagonistas son fármacos de primera elección para el tratamiento de la HAS, son antianginosos potentes, no producen alteraciones metabólicas. Se clasifican en dihidropiridínicos, con mayor selectividad vascular y menor efecto presor como el amlodipino.

## 50 **AMLODIPINO**

El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio (bloqueador de los canales lentos o antagonista del ion

calcio) e inhibe la afluencia transmembrana de los iones de calcio, tanto del músculo cardiaco como del músculo liso. El mecanismo de acción del amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso de los vasos. No ha sido completamente esclarecido el mecanismo preciso mediante el cual el amlodipino alivia la angina, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total por medio de las dos acciones siguientes:

- 5 1.- El amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo la resistencia periférica total (postcarga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardiaca no se modifica, esta reducción en la carga de trabajo cardiaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía como en los requerimientos de oxígeno por el miocardio.

10 El mecanismo de acción del amlodipino probablemente involucra también dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas de isquemia como normales.

Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o angina de Prinzmetal) y en episodios agudos de vasoconstricción coronaria.

### ACIDO ACETILSALICÍLICO

15 El ácido acetilsalicílico induce un efecto funcional a largo plazo en las plaquetas, que puede ser detectado clínicamente como una prolongación del tiempo de sangría. Este efecto es debido principalmente a la inactivación irreversible de la enzima clave en el metabolismo plaquetario del ácido araquidónico. Esta enzima, la prostaglandina H- sintetasa, es responsable de la formación de PGH<sub>2</sub> el precursor del TXA<sub>2</sub>. En las plaquetas humanas, el TXA<sub>2</sub> proporciona un mecanismo para amplificar la señal de activación debido a que se sintetiza y se libera en respuesta a varios agonistas plaquetarios y, a su vez, induce una agregación irreversible.

20 Para resumir la terapéutica empleada en sujetos con Hipertensión Arterial Sistémica es múltiple utilizando combinaciones farmacéuticas con el objetivo de disminuir la presión arterial, en muchas ocasiones a pesar de los efectos adversos que se presenten, sin embargo es nuestro interés utilizar combinaciones que presenten un doble efecto y minimice las reacciones adversas, con este objetivo realizamos pruebas con nuestra combinación Amlodipino / Ácido acetilsalicílico, con la finalidad de evaluar, la eficacia en los índices de respuesta antihipertensiva; así como su sinergia y tolerancia evaluando los efectos adversos, utilizando menores dosis de los ingredientes, además de su efecto como antiagregante plaquetario.

25 US 2003099724 A1 describe una composición útil para la prevención de y para retrasar la retinopatía diabética, comprendiendo carbonato magnésico, besilato de amlodipino, amino guanidina, ácido acetilsalicílico (aspirina), y ácido ascórbico (Vitamina C).

30 El documento FOLTS J.D.: "Inhibition of platelet activity in vivo by amlodipine alone and combined with aspirin". INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 62, no. SUPPL. 2, 1997, pags. S111 – S117 describe estudios que investigan la actividad de combinaciones de amlodipino con aspirina versus amlodipino solo en la actividad in vivo de plaquetas.

35 WO 2004/080488 describe composiciones que comprenden ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la reductasa HMG-Co-A y un agente antihipertensivo, y los ejemplos describen composiciones que comprenden ácido acetilsalicílico y amlodipino. Las composiciones son útiles para la prevención de desórdenes cardiovasculares en pacientes con un gran riesgo de sufrir un desorden cardiovascular.

40 WO 01/76632 describe composiciones para el tratamiento o la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo la alta presión sanguínea un factor de riesgo. Este documento describe composiciones que comprenden aspirina y amlodipino.

### BREVE DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

45 La presente invención describe una combinación farmacéutica que comprende una combinación de sustancias calcio antagonistas como el amlodipino y un antiagregante plaquetario como lo es el ácido acetilsalicílico, para el uso farmacológico de la composición en el tratamiento de la Hipertensión arterial sistémica y la prevención de eventos vasculares de origen isquémico; la composición produce un producto de combinación con propiedades mejoradas y un efecto sinérgico.

En las pruebas llevadas a cabo, una de las sales de amlodipino que dio buenos resultados fue el besilato de amlodipino.

En cuanto a la composición cuantitativa, se pudo constatar que una buena concentración del amlodipino es la que se

encuentra presente en un rango de 5 a 10 mg por unidad de dosificación y en una modalidad preferida el amlodipino se encuentra a razón de 5 mg por unidad de dosificación. También se lograron buenos resultados cuando el amlodipino estaba presente en una concentración menor de 100 mg por unidad de dosificación.

5 Una prueba adicional nos permitió constatar que una composición farmacéutica en la cual el ácido acetilsalicílico se encuentra presente en una concentración de 75 mg por unidad de dosificación daba muy buenos resultados.

En nuestras pruebas no se tomaron en cuenta sustancias calcio antagonistas tales como: nimodipino, nitrendipino, nicardipino, lercanidipino, nisoldipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem y no sabemos como pudiera actuar.

En su aspecto del uso de las composiciones nuestro invento permite lograr una composición para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y la prevención de eventos vasculares de origen isquémico.

## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

De acuerdo a la presente invención, realizamos la composición farmacológica que comprende una combinación de un calcio antagonista conocido como amlodipino y un antiagregante plaquetario conocido como Ácido acetilsalicílico cuya combinación produce un doble efecto; antihipertensivo y antiagregante plaquetario, siendo mejor tolerada, y con menores efectos adversos en pacientes con hipertensión arterial sistémica con riesgo de eventos vasculares de origen isquémico.

### EJEMPLO 1

Realizamos un estudio piloto AMSSA para valorar la utilidad de amlodipino en enfermos con hipertensión arterial sistémica severa.

20 El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia antihipertensiva de amlodipino en 40 sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica severa de difícil control. Y como objetivo secundario establecer el efecto antiagregante plaquetario con el ácido acetilsalicílico.

25 La activación plaquetaria fue medida por cambios en la transmisión de luz del plasma rico en plaquetas estimuladas por un análogo sintético del TXA<sub>2</sub> el U46619. Todos los pacientes eran tratados con grandes dosis de múltiples fármacos hipotensores; todos presentaban efectos colaterales y en ninguno se había logrado el control adecuado de su hipertensión. Después de su inclusión, fueron evaluados cada semana, durante dos meses, luego cada dos semanas hasta lograr su control, con duración total del estudio de 36 semanas, durante cada visita fue recolectada una muestra sanguínea en un tubo conteniendo 5% de citratodextrosa y centrifugado a 1.000 rpm durante 10 minutos.

### Resultados

30 La diferencia entre los valores tensionales iniciales y finales resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ , prueba de Wilcoxon). Se analizó el efecto cardioprotector como antiagregante plaquetario el cual resultó estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$ ) con los siguientes beneficios:

### Conclusiones

35 En sujetos con hipertensión arterial de difícil control además de las complicaciones cardiacas propias del órgano, es imprescindible que se combine con terapia antiagregante plaquetaria, la combinación amlodipino / ácido acetilsalicílico mostró un amplio rango de seguridad y eficacia:

- Reduciendo significativamente el riesgo de muerte de causa cardiovascular, infarto al miocardio, ictus e isquemia refractaria, así como los eventos anginosos de la enfermedad vascular isquémica transitoria.
- Reduce significativamente la agregación plaquetaria (implicada en la génesis de la placa aterosclerotica)
- 40  Reduce el número promedio de fármacos consumidos de 2 a 1.
- Ausencia de eventos adversos gastrointestinales.
- Efecto cardioprotector por la combinación con ácido acetilsalicílico.

**EJEMPLO 2**

5 Realizamos un estudio doble ciego AMSAII comparativo, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de amlodipino / ácido acetilsalicílico comparado con amlodipino sólo, en 20 pacientes hipertensos de alto riesgo, con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda para evaluar la reducción de los riesgos de complicaciones cardiovasculares en relación al tratamiento de amlodipino combinado con ácido acetilsalicílico, durante un seguimiento de al menos 6 meses. La incidencia del objetivo primario (muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio).

**Resultados**

10 Los resultados mostraron una reducción significativa en sujetos que recibieron la combinación Amlodipino / ácido acetilsalicílico del 11% en comparación con el grupo que recibió Amlodipino sólo de 15%.

**Conclusiones**

Los resultados del estudio AMSAII indican que amlodipino / ácido acetilsalicílico ejerce una protección cardiovascular mayor que amlodipino sólo con reducción de la presión arterial y reducción de la agregación plaquetaria, mayor tolerabilidad y nulos efectos adversos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica sinérgica para uso en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica caracterizada por que comprende: amlodipino en una cantidad de 5 mg por unidad de dosificación y ácido acetilsalicílico en una cantidad de 75 mg por unidad de dosificación.