

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 576**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2005** **E 05755780 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 1732565**

54 Título: **Composición oral de molsidomina de liberación mantenida para el tratamiento de la aterosclerosis**

30 Prioridad:

05.04.2004 FR 0403534

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

25.04.2016

73 Titular/es:

**THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
1a Shelbourne House, Shelbourne Road,
Ballsbridge
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

GECZY, JOZSEF-MICHEL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 567 576 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 oral de molsidomina de liberación mantenida para el tratamiento de la aterosclerosis

- 5 La presente invención tiene por objeto una nueva utilización terapéutica de la molsidomina y de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma galénica oral de liberación mantenida, eficaz durante 24 horas, en la prevención o el tratamiento de la aterosclerosis.
- 10 La aterosclerosis es una afección progresiva de las arterias que compromete la irrigación sanguínea de los órganos situados más abajo. Así, las placas de ateroma que aparecen en la pared de las arterias coronarias pueden provocar una restricción de la irrigación del corazón (isquemia) que puede dar lugar a un infarto de miocardio, principal causa de muerte en los países industrializados.
- 15 Factores de riesgo tales como la hipercolesterolemia o la hipertensión estimulan la formación de lesiones ateroscleróticas.
- En el caso de la hipercolesterolemia, el mecanismo que conduce a la formación de estas lesiones puede ser resumido de la siguiente forma.
- 20 Se acumulan lipoproteínas de baja densidad (generalmente denominadas LDL) en la íntima (pared interna de la arteria), donde se oxidan a Ox-LDL.
- 25 La presencia de estas moléculas oxidadas en la íntima provoca la síntesis y la expresión de moléculas de adhesión, tales como la ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) y la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) en la superficie del endotelio.
- Estas moléculas de adhesión tienen la propiedad de fijar los monocitos procedentes de la circulación sanguínea, los cuales se infiltran en la pared vascular y se transforman en macrófagos.
- 30 Estos macrófagos absorben las Ox-LDL (fagocitosis) y se transforman así lentamente en células espumosas saturadas de lípidos. Además, estos macrófagos liberan citoquinas que provocan una reacción inflamatoria local, la cual favorece un reclutamiento aún más importante de monocitos.
- 35 Las células musculares lisas se multiplican y migran hacia la íntima. Allí segregan colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, que dan lugar a un espesamiento progresivo de las lesiones.
- Las células espumosas sintetizan también un factor tisular que participa en el depósito de fibrinas en la placa ateromatosa. Resultan de ello lesiones endoteliales cada vez más severas.
- 40 Se deduce de lo que antecede que las moléculas de adhesión, y en particular la ICAM-1, intervienen en el proceso de formación de las lesiones ateroscleróticas.
- 45 En efecto, la ICAM-1 se sobreexpresa intensamente en el endotelio que recubre las placas ateromatosas en las arterias coronarias y las carótidas humanas.
- Estudios clínicos recientes indican que la severidad de la aterosclerosis guarda correlación con el índice de ICAM-1 soluble (en adelante ICAM-1s). Además, en modelos ateroscleróticos de ratón, se observó que la depleción de ICAM-1s conduce a un papel protector contra la progresión de la aterosclerosis.
- 50 Por esta razón, la disminución de los índices de ICAM-1 soluble parece constituir un medio eficaz para restaurar las funciones endoteliales normales y para prevenir y/o ralentizar la progresión de la aterosclerosis.
- 55 Se sabe, además, que la molsidomina es un compuesto particularmente útil en el tratamiento preventivo de la crisis anginosa en todas sus formas, que actúa provocando una relajación de la fibra muscular lisa vascular y una inhibición de las fases precoces de la activación plaquetaria. El estudio publicado por Grodzinska *et al.* en J. Drug Dev. 1991, 4(1), 39-46, pone en evidencia las propiedades vasodilatadoras de la molsidomina en el tratamiento de los síntomas ligados a la afección aterosclerótica.
- 60 La molsidomina fue primeramente comercializada esencialmente:
- en forma de comprimidos divisibles de liberación inmediata dosificados a razón de 2 mg y 4 mg, generalmente administrados tres veces al día en el tratamiento de la angina de esfuerzo y cuatro veces al día en el tratamiento de la angina de reposo y de la angina de esfuerzo severa; luego

- en forma de comprimidos de liberación mantenida dosificados a razón de 8 mg, destinados a ser administrados dos veces al día para un tratamiento profiláctico y a largo plazo de la angina de pecho.

5 Más recientemente, la molsidomina fue comercializada (especialmente bajo la denominación Coruno® en Bélgica) en forma de una composición oral sólida de liberación mantenida, eficaz durante 24 horas y dosificada a razón de 16 mg, para la prevención y el tratamiento crónico a largo plazo de la angina de pecho estable. La eficacia y la tolerancia de esta composición fueron demostradas en un gran número de pacientes en estudios de corta y larga duración.

10 Es en este contexto que se descubrió, de manera sorprendente y totalmente inesperada, que la molsidomina, en forma de una composición oral sólida de liberación mantenida, eficaz durante 24 horas, permitía restaurar las funciones endoteliales y por ello prevenir los procesos fisiopatológicos que dan lugar a la aterosclerosis y/o ralentizar su progresión.

15 Más concretamente, se descubrió que la administración diaria de dicha forma galénica de molsidomina provoca una disminución sensible de la cantidad de ICAM-1 soluble circulante, la cual es considerada como un biomarcador de la aterosclerosis, y que de este modo, además de sus propiedades antianginosas conocidas, la molsidomina permite inhibir la fijación de los monocitos sobre el endotelio y por consiguiente asegurar la restauración de las funciones endoteliales y prevenir y/o ralentizar la progresión de la aterosclerosis.

20 Así, según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto la utilización de la molsidomina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

25 En el marco de la presente invención, la molsidomina puede ser utilizada en forma libre, pero también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como, en particular, un clorhidrato.

En la descripción que se dará a continuación, se utilizará el término molsidomina para designar tanto la forma libre como la forma de sal de esta molécula.

30 La expresión "eficaz(ces) durante 24 horas" aquí utilizada significa que la cantidad de molsidomina liberada por la forma farmacéutica utilizada es suficiente para llevar a una concentración plasmática terapéutica de al menos 5 ng/ml, y preferentemente de al menos 10 ng/ml, de plasma, durante un período de aproximadamente 24 horas.

35 Los efectos de la molsidomina en el tratamiento de la aterosclerosis son particularmente importantes en el marco de un tratamiento de larga duración (6 meses al menos). Estos efectos son particularmente notables en pacientes anginosos estables.

40 Se obtuvieron resultados particularmente interesantes en el tratamiento de la aterosclerosis según la invención mediante la administración de comprimidos de liberación mantenida dosificados a razón de 16 mg correspondientes a la especialidad farmacéutica Coruno® comercializada en Bélgica.

Esta forma galénica y su procedimiento de fabricación fueron descritos en la solicitud de patente internacional WO 01/62256.

45 En general, las formas galénicas de molsidomina descritas en esta solicitud de patente internacional se caracterizan esencialmente por presentar un índice de disolución *in vitro* [medido espectrofotométricamente a 286 ó 311 nm según el método descrito en la Farmacopea Europea, 3ª edición (o U.S.P. XXIV) a 50 r.p.m. en 500 ml de un medio de HCl 0,1 N, a 37°C] de:

- 50
- de un 15 a un 25% de molsidomina liberada después de 1 hora
 - de un 20 a un 35% de molsidomina liberada después de 2 horas
 - de un 50 a un 65% de molsidomina liberada después de 6 horas
 - de un 75 a un 95% de molsidomina liberada después de 12 horas
 - > 85% de molsidomina liberada después de 18 horas
 - 55 - > 90% de molsidomina liberada después de 24 horas,

presentándose el pico plasmático de molsidomina obtenido *in vivo* en las 2,5 a 5 horas, preferentemente en las 3 a 4 horas, siguientes a la administración de dicha forma y teniendo un valor comprendido entre 25 y 40 ng/ml de plasma.

60 En este contexto, "el pico plasmático de molsidomina obtenido *in vivo*" corresponde a la concentración máxima media de molsidomina encontrada en el plasma de al menos 10 voluntarios en buen estado de salud.

En el marco de la presente invención, se puede utilizar ventajosamente cualquier forma galénica tal como se

describe en esta solicitud de patente internacional WO 01/62256.

En general, estas formas galénicas permiten la administración de molsidomina a dosis diarias comprendidas entre 14 y 24 mg, y preferentemente entre 16 y 20 mg.

Tales formas galénicas de molsidomina, que presentan un perfil de liberación a lo largo de 24 horas caracterizado por una ausencia de picos cercanos y de valles demasiado marcados, muestran estar particularmente adaptadas en el tratamiento de la aterosclerosis, garantizando una liberación constante y estable de la molsidomina en los sitios afectados por la aterosclerosis.

Por consiguiente, la liberación relativamente lenta y constante de molsidomina sin picos plasmáticos marcados y cercanos parece constituir una característica importante para obtener el efecto buscado en el tratamiento de la aterosclerosis.

La utilización de la molsidomina en estas formas galénicas de liberación mantenida es particularmente interesante en la medida en que este compuesto no induce tolerancia y que su seguridad de empleo ha quedado demostrada en un gran número de pacientes.

Evidenciación de los efectos de la molsidomina en el tratamiento de la aterosclerosis

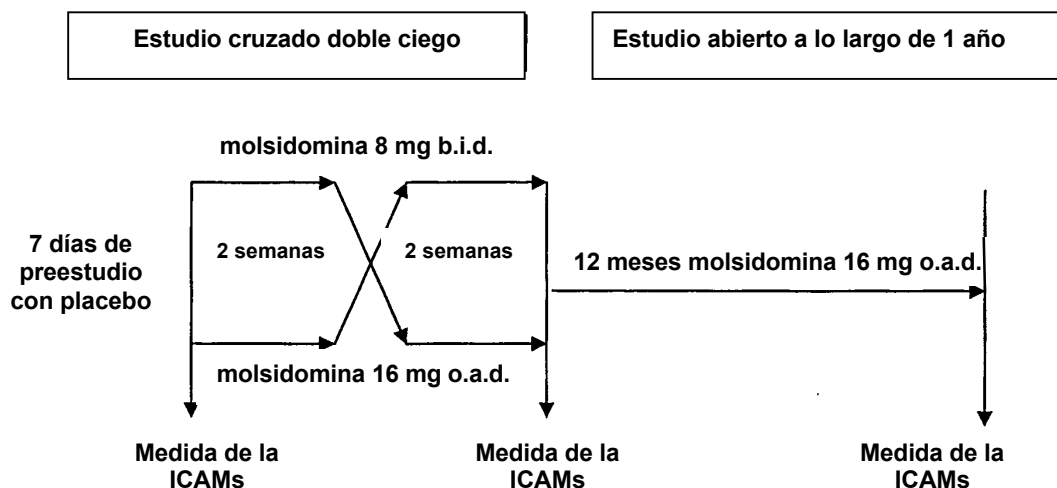
1. Características de la población estudiada y esquema experimental

Los efectos favorables de la molsidomina en el tratamiento de la aterosclerosis han sido puestos en evidencia mediante un estudio clínico a largo plazo realizado en 172 pacientes que presentaban angina de pecho estable.

Este estudio incluía tres fases consecutivas:

- un preestudio de 7 días con placebo;
- un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y doble placebo de 4 semanas, en el curso del cual los pacientes recibieron alternativamente (2 veces 2 semanas) una formulación a base de molsidomina dosificada a razón de 8 mg actualmente comercializada en Bélgica bajo la denominación Corvatard® (2 tomas diarias) y una formulación a base de molsidomina dosificada a razón de 16 mg y eficaz durante 24 horas, actualmente comercializada en Bélgica bajo la denominación Coruno® (1 toma diaria);
- un estudio de 12 meses durante el cual los 172 pacientes recibieron una formulación a base de molsidomina dosificada a razón de 16 mg actualmente comercializada en Bélgica bajo la denominación Coruno®.

Este estudio puede ser representado esquemáticamente de la manera siguiente.



En este esquema, y en la descripción que se dará a continuación, la abreviatura "b.i.d" (para "bis in die") es utilizada para caracterizar la administración de la molsidomina 8 mg en dos tomas diarias, y la abreviatura "o.a.d" (para "once a day") es utilizada para caracterizar la administración de la molsidomina 16 mg en una toma diaria.

Hay que observar que, durante la segunda fase del estudio, estaba prohibida la utilización concomitante de otros medicamentos antianginosos, a excepción del dinitrato de isosorbida sublingual (s.l.) (ISDN) 5 mg en comprimidos,

que podía consumirse *ad libitum* para aliviar los síntomas de dolor anginoso.

Además, durante la tercera fase del estudio, se autorizaba la utilización concomitante de beta-bloquantes y/o de antagonistas del calcio, mientras que se prohibió siempre la utilización de nitrados orales y del sildenafil.

5 La molsidomina 16 mg o.a.d. debía ser tomada oralmente cada mañana durante un año.

10 El estudio fue emprendido según las Directivas sobre la investigación clínica de los medicamentos antianginosos proporcionadas por el CPMP, según las buenas prácticas clínicas (etapa 4), tales como las aplicadas en la Comunidad Europea.

En el curso de este estudio, se observó la frecuencia semanal de las crisis anginosas y la frecuencia semanal de consumo de comprimidos de ISDN s.l. 5 mg.

15 Además, y sobre todo, se midieron las concentraciones de ICAM-1s al finalizar cada una de las tres fases del estudio, constituyendo la primera medida la línea basal.

Más concretamente, se midieron las concentraciones de ICAM-1s de la siguiente manera.

20 Se tomaron muestras de sangre (5 ml) en tubos no heparinizados. Se conservaron estas muestras a temperatura ambiente y se centrifugaron después. Se separó el suero y se congeló inmediatamente a -20°C hasta su análisis.

Se midió la ICAM-1 circulante utilizando una prueba ELISA disponible comercialmente (R&D Systems Europe).

25 2. Análisis estadísticos

Se utilizaron estadísticas descriptivas (medias, desviación estándar y %) para caracterizar la demografía y los otros parámetros de la población de los pacientes del estudio.

30 Se utilizaron análisis de la varianza para medidas repetidas, con el tiempo como criterio de clasificación, seguidos de pruebas de Bonferroni post-hoc cuando eran significativos, para evaluar la evolución de la frecuencia semanal de las crisis anginosas, del consumo semanal de comprimidos nitrados s.l. y de los índices de ICAMs circulantes durante las partes a corto plazo (segunda fase) y a largo plazo (tercera fase) del estudio.

35 Se utilizaron pruebas t de Student o ANOVA con un criterio de clasificación para evaluar los efectos del sexo, del consumo de alcohol, de los hábitos de tabaquismo y de la utilización concomitante de medicamentos sobre los índices de ICAMs medidos al finalizar cada fase del estudio (línea basal preestudio con placebo, tras el tratamiento de cuatro semanas y tras el tratamiento de un año).

40 Se utilizaron análisis de la varianza para medidas repetidas para evaluar los efectos de los mismos factores de riesgo sobre la evolución de los índices de ICAM-1s.

45 Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson para detectar posibles relaciones entre los índices de ICAM-1s y las variables demográficas continuas o los factores de riesgo. Se empleó el mismo método para evaluar las correlaciones entre las variaciones del índice de ICAM-1s y los cambios de los factores de riesgo.

50 Además, se determinaron los cuatro cuartiles de los cambios de índice de ICAM-1s tras un año de tratamiento. Se utilizó una prueba ANOVA con un criterio de clasificación, seguida, cuando resultó significativa, de pruebas de Bonferroni post-hoc ajustadas, para determinar los efectos de los cambios de índice de ICAM-1s, en las 4 categorías así definidas (4 cuartiles), sobre los cambios observados (de la línea basal al final del tratamiento de un año) en la frecuencia semanal de las crisis anginosas y de consumo de comprimidos de ISDN.

3. Resultados

55 En la tabla 1 se detallan las características demográficas de la población en la línea basal (resultado del preestudio con placebo).

Tabla 1. Características demográficas y línea basal de los pacientes que han participado en el estudio

	N	Media \pm SD o %
Edad (años)	172	56,2 \pm 8,3
Duración de la angina (años)	172	4,4 \pm 4,5
Peso (kg)	172	77,7 \pm 12,0
Frecuencia semanal de las crisis anginosas	107	3,7 \pm 3,8
Frecuencia semanal del consumo de comprimidos de ISDN	107	2,5 \pm 3,2
Presión sanguínea diastólica (mmHg)	172	82,0 \pm 8,0
Presión sanguínea sistólica (mmHg)	172	131,2 \pm 15,1
Ritmo cardíaco (latidos/min.)	172	76,6 \pm 11,0
ICAM-1s (ng/ml)	172	272 \pm 92
Sexo	172	
Hombres	117	68,0
Mujeres	55	32,0
Hábitos de tabaquismo	172	
No fumadores	81	47,1
Antiguos fumadores	59	34,3
Fumadores	32	18,6
Tratamiento concomitante	172	
Ninguna otra medicación antianginosa	116	67,4
Beta-bloqueantes	50	29,1
Antagonista del calcio	2	1,2
Los dos medicamentos	4	2,3
Consumo de alcohol	172	
< 1 vaso/día	161	93,6
\geq 1 vaso/día	11	6,4

SD = desviación estándar

5 Como muestra la tabla 1, los pacientes del estudio tenían una edad de 56,2 \pm 8,3 años (media \pm desviación estándar), varones en su mayoría (68,0%), y habían sufrido angina de pecho estable durante 4,4 \pm 4,5 años como media.

10 Durante la primera fase del estudio con placebo, precediendo a los tratamientos activos, las frecuencias semanales de crisis anginosas y de consumo de comprimidos de ISDN eran respectivamente de 3,7 \pm 3,8 crisis/semana y 2,5 \pm 3,2 comprimidos/semana.

15 Aunque el consumo concomitante de medicamentos antianginosos haya estado permitido durante esta fase del estudio, un 67,4% de pacientes no tomaron ningún otro medicamento más que la molsidomina y un 29,1% de los pacientes no tomaron más que beta-bloqueantes.

Se ha representado en la figura 1 la evolución de la frecuencia semanal de las crisis anginosas y del consumo de comprimidos de nitrados sublinguales durante la segunda y tercera fases del estudio.

20 Se presentan los resultados en forma de medias \pm errores sobre la media (SEM); ANOVA para medidas repetidas, $p < 0,0001$; pruebas de Bonferroni post-hoc: ** comparaciones frente a la línea basal, $p < 0,0001$; £ comparación entre 4 semanas y un año, $p = 0,002$; NS comparación entre 4 semanas y un año, $p = 0,105$.

25 Como muestra la figura 1, se midieron disminuciones globales significativas de la frecuencia semanal de las crisis anginosas y del consumo de comprimidos nitrados s.l. ($p < 0,0001$; ANOVA) en el curso del estudio.

30 Para la frecuencia de las crisis anginosas, las diferencias eran significativas entre la línea basal y el tratamiento de 4 semanas ($p < 0,0001$; Bonferroni), así como entre la línea basal y el tratamiento de un año ($p < 0,0001$; Bonferroni). Las diferencias eran igualmente significativas entre el tratamiento de 4 semanas y el tratamiento de un año ($p = 0,002$; Bonferroni).

Para el consumo de comprimidos nitrados s.l., las diferencias eran significativas entre la línea basal y el tratamiento de 4 semanas ($p < 0,0001$; Bonferroni), así como entre la línea basal y el tratamiento de un año ($p < 0,0001$; Bonferroni).

35 En la tabla 2 siguiente, se han presentado las concentraciones de ICAM-1s (ng/ml) medidas durante las partes a corto plazo (segunda fase) y a largo plazo (tercera fase) del estudio, con el fin de determinar especialmente la

influencia del sexo, del consumo de alcohol, de los hábitos de tabaquismo y de los medicamentos concomitantes sobre la evolución de los índices de ICAM-1s circulantes.

5 Tabla 2. Evolución de las concentraciones de ICAM-1s (ng/ml) durante las partes a corto plazo y a largo plazo del estudio e influencia del sexo, del consumo de alcohol, de los hábitos de tabaquismo y de los medicamentos concomitantes

	N	Línea basal preestudio con placebo	4 semanas doble ciego	Un año abierto	ANOVA Valor p (efecto del tiempo)	ANOVA Valor p (interacción tiempo-grupo)
		Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD		
Todos los pacientes	172	272 \pm 92	274 \pm 87	246 \pm 99 ^{£/£}	<0,0001	NA
Sexo						
Hombres	117	264 \pm 70	264 \pm 58	236 \pm 62 ^{£/£}	<0,0001	0,914
Mujeres	55	291 \pm 126	293 \pm 128	267 \pm 149 ^{**£}	0,001	
Consumo de alcohol						
< 1 vaso/día	161	273 \pm 94	276 \pm 89	249 \pm 102 ^{£/£}	<0,0001	0,149
\geq 1 vaso/día	11	258 \pm 63	242 \pm 38	202 \pm 25 ^{*/**}	0,003	
Hábitos de tabaquismo						
No fumadores	81	265 \pm 86	262 \pm 74	233 \pm 70 ^{£/£}	<0,0001	0,192
Antiguos fumadores	59	270 \pm 71	277 \pm 67	243 \pm 63 ^{***£}	<0,0001	
Fumadores	32	295 \pm 133	297 \pm 138	282 \pm 180	0,337	
Medicación concomitante						
Ninguna	78	280 \pm 117	276 \pm 112	251 \pm 132 ^{£/£}	<0,0001	0,598
Estatinas	38	268 \pm 74	277 \pm 70	250 \pm 79 ^{NS/***}	<0,0001	
Beta-bloqueantes	30	276 \pm 64	281 \pm 58	243 \pm 51 ^{£/£}	<0,0001	
Los dos medicamentos	20	246 \pm 51	247 \pm 45	222 \pm 36	0,115	

*/** = probabilidad estadística frente a la línea basal / frente a los resultados a las 4 semanas; pruebas de Bonferroni post-hoc
 * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p=0,001; £ = p<0,0001; NS = no significativo p>0,05; NA = no aplicable; SD = desviación estándar

10 Como muestra la tabla 2, el tratamiento de 4 semanas con la molsidomina (16 mg o.a.d o 8 mg b.i.d.) no tuvo ningún efecto sobre los índices de ICAM-1s circulantes.

15 Sin embargo, después de 12 meses de toma cotidiana de molsidomina 16 mg o.a.d., los índices de ICAM-1s eran sensiblemente (p<0,0001) más bajos (aproximadamente un 10%), en comparación con los valores de la línea basal antes del estudio cruzado.

Los índices de ICAM-1s circulantes tendían a ser más elevados entre las mujeres que entre los hombres. Sin embargo, la interacción con el sexo no era significativa (p=0,914) por ANOVA, lo que indica que la disminución de ICAM-1s durante el tratamiento de un año con la molsidomina era globalmente paralela para ambos sexos.

20 Los consumidores de alcohol tenían tendencia a presentar índices de ICAM-1s más bajos que los no consumidores de alcohol. Todas las diferencias eran no significativas y la evolución del índice de ICAM-1s durante el tratamiento de un año era globalmente paralela en los dos grupos (p=0,149).

25 Los fumadores tenían tendencia a tener índices de ICAM-1s más elevados que los no fumadores o que los antiguos fumadores, pero de nuevo la evolución del índice de ICAM-1s era globalmente la misma fueran cuales fuesen los hábitos de tabaquismo (p=0,192).

30 La utilización de medicamentos concomitantes, tales como las estatinas, los beta-bloqueantes o los dos combinados, no tenía ninguna influencia sobre el índice de ICAM-1s. Todas las diferencias eran no significativas y la evolución del índice de ICAM-1s era independiente del tipo de medicamento concomitante absorbido durante el período de un año de tratamiento (p=0,598).

35 En la línea basal, no había ninguna correlación entre las concentraciones de ICAM-1s y los factores demográficos o los factores de riesgo, tales como la edad (r = -0,068), el peso (r = -0,079), la duración de la angina estable (r = 0,042), la frecuencia semanal de las crisis anginosas (r = 0,137), la frecuencia semanal del consumo de comprimidos de ISDN s.l. (r = 0,124), la presión arterial diastólica (r = 0,051), la presión arterial sistólica (r = 0,097) o la frecuencia cardíaca (r = 0,176).

Se podrían sacar las mismas conclusiones en lo que se refiere a las correlaciones entre las variaciones de índice de ICAM-1s y los cambios de los factores demográficos y de los factores de riesgo tras un tratamiento de un año con molsidomina (datos no presentados).

5 Se ha representado en la figura 2 la disminución de la frecuencia semanal del consumo de comprimidos de ISDN en función de la variación del índice de ICAM-1s circulante tras un tratamiento de un año con molsidomina 16 mg o.a.d.; las 4 categorías de los cambios de ICAM-1s corresponden a los 4 cuartiles de la distribución.

10 Se presentan los resultados en forma de medias \pm errores sobre la media (SEM); ANOVA $p = 0,031$; * pruebas de Bonferroni post-hoc $p=0,038$.

15 La figura 2, con la distribución en cuatro cuartiles de los cambios de los índices de ICAM-1s durante la tercera fase del estudio, muestra que el efecto del cambio del índice de ICAM-1s sobre la evolución de la frecuencia del consumo de comprimidos de ISDN s.l. era significativo ($p=0,031$).

Las pruebas de Bonferroni post-hoc demostraron que la disminución del consumo de ISDN entre el inicio y el final de la tercera fase del estudio (12 meses más tarde) era más pronunciada en el grupo que presentaba la mayor disminución de ICAM-1s (4º cuartil de distribución) ($p=0,038$).

20 Se ha medido la misma tendencia para el cambio de la frecuencia semanal de las crisis anginosas, pero las diferencias entre los 4 cuartiles de los cambios de ICAM-1s eran no significativas ($p=0,072$) (datos no presentados).

4. Discusión

25 El presente estudio permitió evaluar entre los pacientes que presentaban angina de pecho estable el efecto de un período corto (4 semanas) y de un período largo (un año) de tratamiento con molsidomina 16 mg o.a.d.

30 Los resultados obtenidos muestran de manera sorprendente que, tras una administración de un año de esta forma galénica, los efectos antianginosos significativos, ya medidos tras un tratamiento de 4 semanas, son persistentes, y que los índices de ICAM-1s circulante, marcador proinflamatorio de la disfunción endotelial y objetivo terapéutico potencial en la patología de la aterosclerosis, están sensiblemente reducidos.

35 Al comienzo del estudio, tras un período de preestudio con placebo de siete días, los índices de ICAM-1s eran comparables a los valores obtenidos en otros estudios en pacientes que sufrían una enfermedad coronaria cardíaca o una angina estable. Las mujeres y los fumadores comprobados tenían tendencia a tener índices más elevados que los hombres y los no fumadores o los antiguos fumadores, lo que confirma las observaciones de estudios anteriores.

40 El tratamiento a corto plazo (4 semanas) con molsidomina no provocó ningún efecto sobre los índices de ICAM-1 circulantes. En estos pacientes que presentaban angina estable, la eficacia del tratamiento antianginoso de 4 semanas era, sin embargo, significativa, considerando que el número de crisis anginosas y el consumo de nitrados sublinguales habían disminuido.

45 Después de 12 meses de toma cotidiana de molsidomina 16 mg o.a.d., los índices de ICAM-1s eran sensiblemente más bajos. Esta disminución era independiente de otros parámetros, tales como el sexo, el consumo de alcohol, los hábitos de tabaquismo o la medicación concomitante. Después de un año, los efectos antianginosos de la molsidomina se mantenían o incluso mejoraban, y se observó la disminución más pronunciada del consumo de nitrados sublinguales en los pacientes que tenían la mayor disminución de los índices de ICAM-1s (4º cuartil).

50 En conclusión, la reducción del marcador ICAM-1s tras un tratamiento cotidiano de un año con molsidomina 16 mg o.a.d. indica que este compuesto, además de su función antianginosa, favorece un estado menos activado del endotelio y, por ello, permite prevenir y/o ralentizar la progresión de la aterosclerosis, especialmente en los pacientes que presentan angina de pecho estable.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de la molsidomina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de una composición oral sólida de liberación mantenida eficaz durante 24 horas, para la fabricación de un medicamento destinado a prevenir o atenuar el desarrollo de la aterosclerosis, donde dicha composición presenta un índice de disolución *in vitro*, medido espectrofotométricamente a 286 ó 311 nm según el método descrito en la Farmacopea Europea, 3ª edición (o U.S.P. XXIV) a 50 r.p.m. en 500 ml de un medio de HCl 0,1 N, a 37°C, de :

- 10 - de un 15 a un 25% de molsidomina liberada después de 1 hora
- de un 20 a un 35% de molsidomina liberada después de 2 horas
- de un 50 a un 65% de molsidomina liberada después de 6 horas
- de un 75 a un 95% de molsidomina liberada después de 12 horas
15 - > 85% de molsidomina liberada después de 18 horas
- > 90% de molsidomina liberada después de 24 horas,

20 presentándose el pico plasmático de molsidomina obtenido *in vivo* en las 2,5 a 5 horas, preferentemente en las 3 a 4 horas, siguientes a la administración de dicha forma y teniendo un valor comprendido entre 25 y 40 ng/ml de plasma, donde la composición oral sólida antes mencionada lleva, como unidad de dosificación destinada a ser administrada diariamente, entre 14 y 24 mg de molsidomina, y donde el tratamiento es de una duración de al menos 6 meses.

25 2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada por que** la composición oral sólida antes mencionada lleva, como unidad de dosificación destinada a ser administrada diariamente, 16 mg de molsidomina.

3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada por que** dicha composición oral sólida antes citada es administrada a pacientes que sufren angina de pecho.

FIG.1

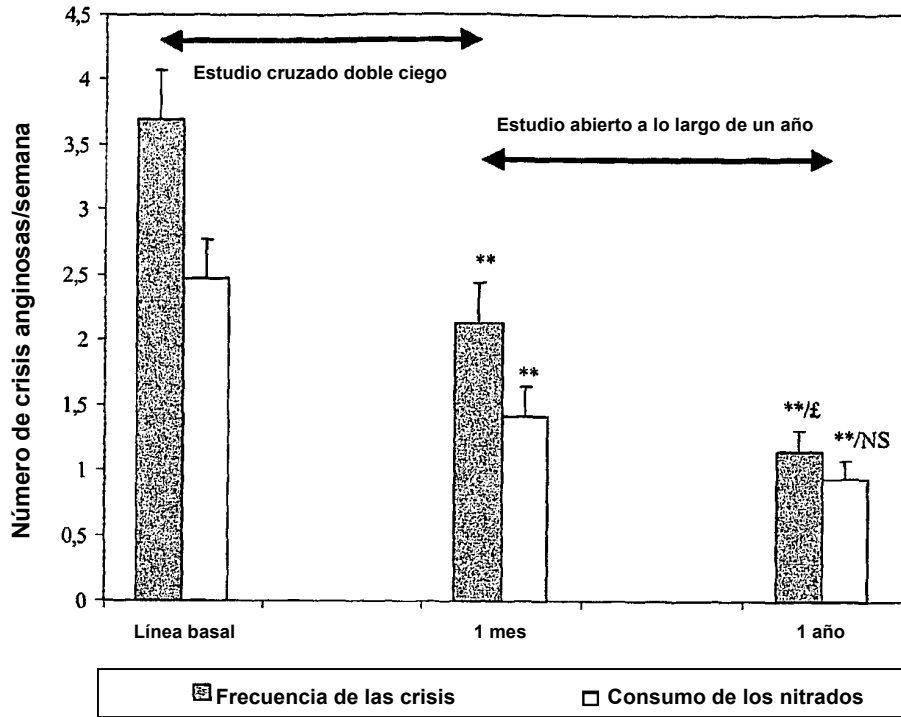


FIG.2

