

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 524**

51 Int. Cl.:

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2009** **PCT/US2009/043820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2016** **WO2009140407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009** **E 09747490 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016** **EP 2276541**

54 Título: **Mantenimiento de la inhibición plaquetaria durante una terapia antiplaquetaria**

30 Prioridad:

13.05.2008 US 127414 P

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

15.02.2017

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT

72 Inventor/es:

CHEN, LISA RUDERMAN;
SKERJANEC, SIMONA;
BELL, DAWN y
STEINHUBL, STEVEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 601 524 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

Mantenimiento de la inhibición plaquetaria durante una terapia antiplaquetaria

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la inhibición plaquetaria, y en particular, a un compuesto para su uso en métodos de inhibición de la agregación plaquetaria y en las actividades relacionadas en pacientes tratados previamente con tienopiridinas.

10 Antecedentes de la invención

Se ha mostrado que la terapia antiplaquetaria reduce los acontecimientos isquémicos clínicos y mejora los resultados de los pacientes que padecen síndrome coronario agudo (SCA). En la actualidad, los productos antiplaquetarios aprobados incluyen aspirina y tienopiridinas, tales como clopidogrel y ticlopidina. Una de las tienopiridinas más recetadas es clopidogrel, también conocido como Plavix®.

Los médicos recetan a menudo una terapia antiplaquetaria doble, que incluye aspirina y una tienopiridina, tal como clopidogrel, a pacientes que han sido diagnosticados con síndromes coronarios agudos (SCA) o a pacientes que manifiestan síntomas asociados con SCA como tratamiento de primera línea. A la espera de exámenes adicionales, estos pacientes pueden continuar con este tratamiento o recibir otros tratamientos, tales como cirugía de derivación aorto-coronaria (CDC) e ICP. En consonancia con esta práctica, las pautas actuales de CAC/AAC recomiendan el inicio inmediato de una terapia antiplaquetaria doble de clopidogrel y aspirina una vez se haya diagnosticado un paciente con SCA. Del mismo modo, los pacientes que han recibido una prótesis endovascular de metal desnudo o una prótesis endovascular de elución de fármacos también toman una aspirina y Plavix® durante un periodo de tiempo prolongado para prevenir un acontecimiento isquémico.

Para muchos pacientes, esta terapia antiplaquetaria doble proporciona enormes beneficios clínicos, y minimiza los riesgos de acontecimientos isquémicos, tales como infarto y apoplejía. No obstante, para algunos pacientes, esta terapia plantea problemas. Los efectos secundarios debido a la utilización de tienopiridinas incluyen neutropenia grave, púrpura trombocitopénica trombótica e incidencia aumentada de hemorragia, incluyendo hemorragia gastrointestinal y hemorragia cerebral. Además, se ha observado que los pacientes que reciben la terapia antiplaquetaria doble experimentan una mayor necesidad de transfusiones sanguíneas e incidencia de complicaciones por sangrado durante una cirugía y otros procedimientos invasivos. Esto se refleja sobre todo en pacientes que padecen SCA que a menudo se someten a cirugía, tal como CDC e ICP, y otros procedimientos invasivos, tales como la implantación de una prótesis endovascular de metal desnudo (PEMD) o prótesis endovascular de elución de fármacos (PEEF).

Debido a estas inquietudes, para muchos pacientes que se someten a cirugía o a otros procedimientos invasivos como tratamientos posteriores, la continuación de una terapia antiplaquetaria doble de aspirina y clopidogrel no es deseable. Las pautas actuales de CAC/AAC y SCT recomiendan el cese de clopidogrel y aspirina antes de cualquier procedimiento de cirugía cardíaca no emergente a fin de minimizar el riesgo de sangrado durante la cirugía.

Para complicar aún más el asunto, la aspirina y las tienopiridinas son antagonistas plaquetarios irreversibles de acción prolongada. La inversión de la inhibición de la función plaquetaria se produce únicamente mientras se generan nuevas plaquetas y, por lo tanto, incluso después de la interrupción de la aspirina y las tienopiridinas, sus efectos se prolongan varios días antes de eliminarse por completo. En consecuencia, se requiere a menudo que un paciente detenga la terapia antiplaquetaria doble y espere durante cinco a siete días antes de poder realizar cualquier procedimiento quirúrgico o invasivo.

Como resultado, los médicos se enfrentan a menudo a la difícil elección de interrumpir clopidogrel y aspirina antes de la cirugía y arriesgarse a un acontecimiento isquémico potencial en el periodo perioperatorio sin protección o retrasar la cirugía hasta el momento en el que ya no se requiera clopidogrel.

Por lo tanto, existe una necesidad de terapias antiplaquetarias adicionales en las que los tratamientos convencionales, tales como el tratamiento con tienopiridina (incluyendo clopidogrel o Plavix®) no pueden utilizarse, por ejemplo, en el que la eficacia del tratamiento ha disminuido con el tiempo, en el que el tratamiento está contraindicado, o en el que el tratamiento no puede administrarse al sujeto (tal como una terapia administrada por vía oral). Se necesita además, en vista de los efectos secundarios duraderos e irreversibles de tienopiridina, una nueva terapia para pacientes que se someten a cirugía o a otros procedimientos invasivos, y que han interrumpido el tratamiento previo de aspirina y tienopiridinas. Dichas terapias permitirán la supresión de las actividades plaquetarias antes, durante y/o después de un procedimiento invasivo sin un riesgo mayor de sangrado excesivo o irreversible. Esta nueva terapia también mantendrá la inhibición plaquetaria a niveles aceptables y permitirá una rápida restauración de la función plaquetaria tras la interrupción de modo que los pacientes pueden someterse a procedimientos invasivos sin aumentar el riesgo de complicaciones por sangrado.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método para inhibir al menos parcialmente las actividades plaquetarias en un sujeto tratado previamente con al menos una tienopiridina, en el que el tratamiento con al menos una tienopiridina se interrumpe antes de la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible, en el que inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible es cangrelor y se administra al sujeto hasta 5 días antes de que se realice un procedimiento invasivo en el sujeto o durante un procedimiento invasivo que se realiza en el sujeto.

Cuando se desee un cese programado del tratamiento antiplaquetario, tal como, durante un procedimiento invasivo, la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible se administra al sujeto hasta 5 días antes de que se realice un procedimiento invasivo en el sujeto. Puede finalizar varias horas antes del procedimiento.

El uso descrito puede utilizarse en sujetos diagnosticados con síntomas, tales como angina estable o inestable, acontecimientos isquémicos vasculares, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, incluyendo IESST o ISESST. El uso descrito puede utilizarse asimismo en pacientes que han recibido previamente una prótesis endovascular, tal como una prótesis endovascular de metal desnudo o una prótesis endovascular de elución de fármacos, y el tratamiento o prevención de trombosis por prótesis endovascular.

El uso descrito puede utilizarse en un sujeto antes, durante y/o después de un procedimiento invasivo, tal como cirugía de derivación aorto-coronaria, cirugía ortopédica, cirugía urológica, intervención coronaria percutánea, otros procedimientos invasivos generales, tales como endarterectomía, diálisis renal, derivación cardiopulmonar, procedimientos endoscópicos o cualquier procedimiento médico, quirúrgico, dental que podría provocar potencialmente un sangrado o hemorragia excesivos.

Además, el uso descrito de la presente invención puede utilizarse en un sujeto al que no se le puede administrar terapias inhibitoras plaquetarias por vía oral y, por cualquier circunstancia, no se le puede administrar tienopiridinas de larga duración, tales como clopidogrel o Plavix[®].

Breve descripción de las figuras

La comprensión de la presente invención se facilitará por la consideración de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la presente invención realizadas conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los cuales los números similares se refieren a partes similares y en los que:

La Figura 1 es una presentación gráfica del porcentaje de inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP y el efecto en el tiempo de sangrado; y

La Figura 2 es un diagrama de flujo de los plazos de tiempo a través de los cuales se realiza la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Ha de entenderse que las figuras y descripciones de la presente invención se han simplificado para ilustrar los elementos que son relevantes para una clara comprensión de la presente invención, mientras que se eliminan, en aras de la claridad, muchos otros elementos hallados en las terapias típicas antiplaquetarias. Los expertos en la materia reconocerán que otros elementos y/o etapas son deseables y/o requeridos en la implementación de la presente invención. No obstante, debido a que dichos elementos y etapas se conocen adecuadamente en la materia, y puesto que no facilitan una mejor comprensión de la presente invención, en el presente documento no se proporciona una discusión de tales elementos y etapas. La divulgación del presente documento se dirige a todas esas variantes y modificaciones con respecto a dichos elementos y métodos conocidos por los expertos en la materia. Es más, las realizaciones identificadas e ilustradas en el presente documento son meramente para fines a modo de ejemplo, y no tienen por objeto ser exclusivas o limitadas en su descripción de la presente invención.

La presente invención proporciona un uso para inhibir al menos parcialmente las actividades plaquetarias en los sujetos a los que se les ha administrado previamente una tienopiridina por la interrupción de la tienopiridina y administración del inhibidor plaquetario de acción corta, reversible para el mantenimiento de la inhibición plaquetaria. Dicho uso puede utilizarse antes y/o durante un procedimiento invasivo. Ejemplos de actividades plaquetarias incluyen la agregación plaquetaria. Ejemplos de dichos procedimientos invasivos incluyen cirugía de derivación aorto-coronaria, cirugía ortopédica, cirugía urológica, intervención coronaria percutánea, otros procedimientos invasivos generales, tales como endarterectomía, diálisis renal, derivación cardiopulmonar, procedimientos endoscópicos o cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental que podría provocar un sangrado o hemorragia excesivos al paciente. La inhibición plaquetaria puede mantenerse a niveles aceptables y orientados, y permite una rápida restauración de la función plaquetaria tras la interrupción, de modo que los pacientes pueden someterse a procedimientos invasivos sin aumentar el riesgo de complicaciones por sangrado.

El uso descrito puede utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección. Por ejemplo, el uso descrito puede utilizarse en sujetos diagnosticados con síntomas de angina estable o inestable, acontecimientos isquémicos vasculares, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, así como IESST o ISESST. El uso descrito puede utilizarse asimismo en sujetos que han recibido previamente una prótesis endovascular, tal como una prótesis endovascular de metal desnudo o una prótesis endovascular de elución de fármacos, para el tratamiento o prevención de trombosis por prótesis endovascular. Aunque la presente invención se orienta generalmente para su uso con sujetos humanos, los métodos descritos pueden utilizarse en cualquier animal vivo.

La presente invención proporciona además un método para mantener una inhibición adecuada de P2Y₁₂, con una rápida reversibilidad, tras la interrupción de tienopiridinas. Por ejemplo, los pacientes con prótesis endovasculares de elución de fármacos permanentes reciben generalmente aspirina y clopidogrel para prevenir la trombosis por prótesis endovascular. En caso de que estos pacientes requieran un procedimiento quirúrgico, el cese de clopidogrel aumenta el riesgo de acontecimientos isquémicos o trombosis por prótesis endovascular. Además, el mantenimiento de la inhibición plaquetaria irreversible con aspirina y tienopiridina da lugar a un riesgo de sangrado operatorio inaceptable. Como se ha mencionado previamente, el cese de clopidogrel puede aumentar la incidencia de acontecimientos isquémicos en un corto plazo debido a un efecto "rebote" de la activación plaquetaria (Ho *et al* JAMA 299(5):532-9 (2008); fe de erratas JAMA 299(20):2390 (2208)). Al proporcionar una inhibición plaquetaria eficaz con el inhibidor plaquetario de corta acción, reversible durante el periodo de retirada de clopidogrel, los pacientes pueden ser protegidos de los acontecimientos isquémicos y también preservar hemostasia normal en el momento de la cirugía.

Como se ha explicado previamente, una terapia antiplaquetaria doble con clopidogrel y aspirina puede reducir los acontecimientos isquémicos clínicos y puede mejorar aún más los resultados en pacientes con SCA. Para los pacientes que padecen SCA sometidos a revascularización quirúrgica, la inhibición de P2Y₁₂ con clopidogrel antes de CDC previene significativamente los acontecimientos isquémicos en pacientes quirúrgicos.

Los inhibidores de P2Y₁₂ de acción corta, reversibles poseen varias ventajas sobre sus equivalentes de tienopiridina. Por ejemplo, las tienopiridinas, tales como clopidogrel, ticloridina, y prasugrel, son profármacos que requieren una conversión metabólica a metabolito activo. En contraste con esto, los inhibidores de P2Y₁₂ de acción corta, reversibles pueden actuar directamente en el receptor de P2Y₁₂ sin conversión metabólica alguna. A menudo poseen semividas relativamente cortas en comparación con las tienopiridinas. Por ejemplo, la semivida plasmática de cangrelor es aproximadamente inferior a 10 minutos, y permite una restitución a la función plaquetaria normal en un breve periodo tras la interrupción. Al reducir la necesidad de un compuesto que se metaboliza para la actividad, y al poseer una semivida relativamente corta, los inhibidores de P2Y₁₂ de acción corta, reversibles se consideran "reversibles", lo que significa que la funcionalidad plaquetaria completa puede restituirse bastante rápido en comparación con las tienopiridinas.

Como se discute en el presente documento, existe una serie de circunstancias en las cuales la terapia con tienopiridina no puede utilizarse para controlar la actividad plaquetaria en un sujeto. Por ejemplo, los pacientes en una unidad de cuidados intensivos se encuentran en su mayoría sedados, con múltiples agentes IV, con absorción gastrointestinal alterada y a menudo intubados. En tales circunstancias, una terapia oral (el principal medio de administración de tienopiridina) no es viable y puede ser potencialmente peligrosa ya que los pacientes no pueden deglutir agentes orales.

Además, la gestión de la enfermedad aguda requiere tratamientos flexibles puesto que la situación del paciente y riesgo cambian con frecuencia. Un inhibidor plaquetario intravenoso que logra un efecto inmediato sin un requisito de absorción y metabolismo para conseguir un rápido inicio del efecto (en oposición a la terapia oral que requiere la absorción y el metabolismo hepático para convertir potencialmente un profármaco inactivo al compuesto activo) con una corta duración de acción y efecto reversible resulta de suma importancia en la gestión de pacientes de gravedad.

Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible" se refiere a un compuesto que inhibe las actividades del receptor de P2Y₁₂, que posee un tiempo de inicio rápido y una tasa metabólica relativamente corta en comparación con los de las tienopiridinas. El inhibidor de P2Y₁₂ reversible, de rápida acción es cangrelor.

Cangrelor es un antagonista reversible, directo y potente del receptor plaquetario de P2Y₁₂. La unión de cangrelor al receptor de P2Y₁₂ inhibe la activación plaquetaria así como la agregación cuando se media total o parcialmente a través de este receptor. Cangrelor puede obtenerse por completo a partir de materiales sintéticos, y es un análogo de adenosín trifosfato (ATP), el antagonista natural del receptor de P2Y₁₂. Cangrelor muestra un inicio de efecto inmediato (t_{1/2}~ 5-6 min) y puede administrarse en forma de bolo y/o infusión. No requiere la absorción GI o metabolismo hepático para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas requeridas para su actividad. Debido a que el efecto de cangrelor en las plaquetas es reversible, permite, por lo tanto, la homeostasis en un breve periodo tras la interrupción de la infusión. Como tal, se halla en una posición ideal para su uso en situaciones graves en las cuales se requiere flexibilidad en el tratamiento, tales como procedimientos en las salas de urgencias, uso en la UCI, cuadro periprocedimental y periodos de recuperación pre y postquirúrgica cuando la inhibición plaquetaria es un

importante componente de la gestión del paciente. Una descripción de cangrelor y sus compuestos relacionados pueden hallarse en la patente de Estados Unidos n.º 5.721.219 (Ingall *et. al.*), cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento tal y como se expone en su totalidad.

El inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible (cangrelor) puede administrarse mediante cualquiera de los diversos métodos y sistemas de administración conocidos por los expertos en la materia. La administración puede llevarse a cabo, por ejemplo, por vías intravenosa, oral, a través de un implante, vías transmucosa, transdérmica, intramuscular, intratecal, y subcutánea. Según una realización preferente, el inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse por vías intravenosa u oral. Se contempla que el inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse por vía intravenosa de acuerdo con la presente invención durante un procedimiento invasivo, tal como cirugía, cuando el paciente se encuentra en estado comatoso, o cualquier otro escenario en el que se prohíba el uso de la administración oral de un inhibidor plaquetario.

En el caso de la administración y cese de la terapia antes de la cirugía de acuerdo con una realización de la presente invención, dicho uso permite a los pacientes someterse a cirugía o a otros procedimientos invasivos sin sangrado perioperatorio excesivo. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, la infusión de cangrelor puede mantener los niveles de inhibición plaquetaria aproximadamente superiores o iguales a 60 % tras la interrupción de clopidogrel y antes de que comience el procedimiento.

Para determinar cómo administrar el inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible o la cantidad de un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible que se va a administrar, el perfil farmacocinético del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede analizarse utilizando los métodos adecuadamente conocidos por un experto en la materia.

Por ejemplo, se ha mostrado que la farmacocinética de cangrelor es sustancialmente lineal, y sus concentraciones plasmáticas en estado estable pueden alcanzarse en menos de aproximadamente 5 minutos tras la administración de una infusión intravenosa.

Se ha evaluado una relación dosis-respuesta de cangrelor para la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP *ex vivo*. Se observó una inhibición relacionada con la dosis que oscila desde 10 ng/kg/min a 4.000 ng/kg/min de infusión. La curva de dosis-respuesta para el porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP *ex vivo* era similar en voluntarios de ambos sexos sanos, en pacientes con angina inestable y en presencia de otra terapia complementaria de aspirina, heparina y nitroglicerina. Cangrelor produjo una potente inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP *ex vivo* con CI_{50} 7,72 $\pm$ 1,95 ng/ml. Como puede apreciarse en la Fig. 1, se alcanzó más del 80 % de inhibición en dosis de aproximadamente 0,5 μ g/kg/min y superiores. La inhibición fue rápidamente reversible y la respuesta agregante plaquetaria se restauró próxima al valor basal en una hora de detención de la infusión. Una dosis de infusión de aproximadamente 0,5 μ g/kg/min de cangrelor también puede mantener una actividad antiplaquetaria adecuada durante la infusión en el paciente diana.

Se ha determinado que la inhibición plaquetaria consistente y completa puede mantenerse a lo largo de la infusión de cangrelor con plena recuperación de la función plaquetaria en aproximadamente una hora del cese de la infusión. La administración de clopidogrel al término de la infusión de cangrelor puede originar el grado esperado de inhibición plaquetaria, que puede medirse por la expresión de P-selectina, impedancia eléctrica y agregometría transmitancia de luz.

En cada una de las realizaciones de la presente invención, la cantidad de inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible a administrar a un sujeto puede determinarse por el doctor tratante. Sin embargo, en general, puede administrarse al sujeto una dosis comprendida entre 0,1 a 3,0 μ g/kg/min. Se pueden administrar al sujeto dosis específicas de 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75 y 3,0 μ g/kg/min.

La cantidad total del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible que puede administrarse a un sujeto puede comprenderse entre 0,01 y 1.000 mg por periodo de 24 horas, con totales a modo de ejemplo de aproximadamente 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0 y 2,5 mg por periodo de 24 horas.

El experto entenderá que la cantidad exacta de inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible a administrar a un sujeto variará en función del grado de inhibición de actividad plaquetaria buscado. Por ejemplo, la cantidad de inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible a administrar a un sujeto durante un procedimiento invasivo que producirá un sangrado puede ser inferior a la cantidad que se administrará cuando no se realice dicho procedimiento. Las dosis específicas de 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,125, 0,15, 0,175, 0,20, 0,225, 0,25, 0,275 y 0,30, 0,325, 0,35, 0,375, 0,40, 0,425, 0,45, 0,475, 0,50, 0,525, 0,55, 0,575, 0,60, 0,625, 0,65, 0,675, 0,70, 0,725, 0,75, 0,775, 0,80, 0,825, 0,85, 0,875, 0,90, 0,925, 0,95, 0,975, y 1,0 μ g/kg/min pueden administrarse al sujeto durante un procedimiento invasivo.

El inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse como una infusión intravenosa continua o puede administrarse en dosis discretas, comprendidas por ejemplo entre 1 y 48 dosis, o más, por periodo de 24 horas.

La dosificación del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede variar con el tiempo, administrándose inicialmente una dosificación pequeña, seguido de un aumento de la dosificación durante un periodo de tiempo sostenido, con una disminución opcional en la dosificación antes de completar el cese de la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible. Dicho régimen de dosificación puede utilizarse conjuntamente con el cese simultáneo del tratamiento con tienopiridina y/o aspirina y el comienzo del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible. Dicho régimen de dosificación puede garantizar un nivel constante de inhibición de la actividad plaquetaria.

El inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse a un sujeto en una formulación farmacéuticamente aceptable, que comprende un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Dichos portadores y diluyentes se conocen fácilmente por los expertos en la materia.

Sin limitaciones, la Fig. 2 proporciona un breve resumen de cómo los métodos descritos en la presente invención pueden utilizarse en un sujeto en necesidad del mismo. Ha de entenderse que el método de la presente invención no se limita al procedimiento descrito en la Fig. 2.

Como se muestra en la Fig. 2, un periodo de exploración 210 puede utilizarse para determinar la dosificación necesaria para lograr la inhibición de la agregación plaquetaria superior a un nivel predeterminado, por ejemplo, un nivel de inhibición de la agregación plaquetaria de aproximadamente 60 %. Un periodo preoperatorio 220 de hasta aproximadamente 5 días antes de la cirugía puede utilizarse para la administración de un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible. Puede utilizarse, según sea necesario, un periodo intraoperatorio 230 duradero a partir del cese del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible al final de la cirugía.

Durante el periodo de exploración 210, la dosificación del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible necesaria para conseguir la inhibición de la agregación plaquetaria superior al nivel predeterminado, puede determinarse por ejemplo aproximadamente al 60 %. Por ejemplo, la infusión intravenosa del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse a un paciente en dosis que oscilan normalmente de 0,1 a 3,0 µg/kg/min, y en particular, en dosis de 0,5 µg/kg/min, 0,75 µg/kg/min, 1,0 µg/kg/min, 1,5 µg/kg/min y 2,0 µg/kg/min, hasta que la inhibición plaquetaria medida sea superior al nivel predeterminado. Las dosis más pequeñas o mayores también pueden utilizarse según sea necesario para lograr el nivel requerido de inhibición plaquetaria. En otras formas, el inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede administrarse en una dosis diaria de 0,1 mg a 1.000 mg, que puede encontrarse en dosis divididas, por ejemplo, hasta 6 veces por día. La dosificación de un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para cualquier paciente particular puede determinarse asimismo con anticipación, a fin de reducir la necesidad de administrar dosis múltiples para lograr el nivel requerido de inhibición plaquetaria. En todos los casos en los que se requiera la medición de la inhibición plaquetaria, ha de obtenerse un valor basal para determinar con precisión cuando se han alcanzado niveles aceptables.

Durante el periodo preoperatorio 220, la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede iniciarse en el día en que se tomó la decisión de interrumpir clopidogrel u otras tienopiridinas y puede continuarse durante el periodo preoperatorio 220. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir al menos aproximadamente 48 horas de infusión del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible y hasta aproximadamente siete días de infusión. En una realización a modo de ejemplo, un paciente puede someterse a CDC tras la compleción de un periodo de espera de 5 días a partir de la interrupción de clopidogrel. En otras realizaciones, la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede interrumpirse en un intervalo de aproximadamente una hora antes de la cirugía a aproximadamente 3 horas antes de un procedimiento invasivo, tal como cirugía. La dosis de dicho inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede permanecer constante o puede ser periódica durante el periodo de tratamiento. El tratamiento puede finalizarse una hora antes de la inducción de anestesia para la cirugía programada.

Igualmente, durante el periodo preoperatorio 220, puede realizarse cualquier serie de procedimientos y/o ensayos junto con la presente invención, tal como hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, y ensayos de recuento plaquetario; ensayo de creatinina sérica; medición de la inhibición de la activación plaquetaria; y evaluación de los medicamentos concomitantes, acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y otros criterios de valoración clínicos. Adicionalmente, los procedimientos, tales como por ejemplo los ensayos de CK, CK-MB y P2Y₁₂ de VerifyNow, pueden llevarse a cabo dentro de las 24 horas antes de la cirugía.

Durante el periodo intraoperatorio 230, la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible puede detenerse entre al menos 1 hora y hasta aproximadamente 3 horas antes de la administración de la anestesia para cirugía. El nivel de tratamiento de atención básico se utiliza durante el periodo quirúrgico como así se lo entienden los expertos en la materia. La combinación de medicamentos concomitantes y las evaluaciones de los acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y criterios de valoración clínicos también pueden llevarse a cabo durante este periodo, según sea necesario.

La evaluación de la función plaquetaria puede determinarse utilizando el ensayo de P2Y₁₂ de Accumetrics VerifyNow™ (Accumetrics, San Diego, Calif.). El ensayo de P2Y₁₂ de VerifyNow™ es un referente del dispositivo de atención para la evaluación del nivel de inhibición de la activación plaquetaria concebido específicamente para

pacientes expuestos a tienopiridinas. Ha de entenderse que cualquier sistema de ensayo puede utilizarse para determinar los niveles de inhibición de la activación plaquetaria, según entienden los expertos en la materia. Las muestras sanguíneas del ensayo de P2Y₁₂ de VerifyNow™ pueden recogerse en tubos de recogida de sangre de Greiner Bio-One parcialmente llenos (volumen de llenado de 2 ml) que contienen citrato al 3,2 %, o por otros medios adecuados.

El ensayo de P2Y₁₂ de VerifyNow™ es un ensayo basado en cartuchos con rápida función plaquetaria que activa las plaquetas utilizando adenosín difosfato (ADP), aunque también utiliza prostaglandina E1 para suprimir el aumento mediado por P2Y₁₂ inducido por ADP en los niveles de calcio intracelular que aumentan la especificidad del ensayo para la inhibición del receptor de P2Y₁₂. El cartucho de ensayo contiene una preparación liofilizada de microesferas recubiertas con fibrinógeno humano, un agonista plaquetario, un tampón y un conservante. Las micropartículas recubiertas de fibrinógeno se utilizan para unirse a los receptores plaquetarios disponibles. Cuando las plaquetas activadas se exponen a las micropartículas recubiertas por fibrinógeno, la aglutinación se produce en proporción al número de receptores plaquetarios disponibles. La mezcla de citrato y sangre entera se añade al cartucho, y se registra la aglutinación entre plaquetas y microesferas recubiertas. El dispositivo de P2Y₁₂ de VerifyNow™ es un sistema turbidimétrico para la detección óptica que mide la agregación inducida por plaquetas como un aumento en la transmitancia de luz. Los resultados del ensayo se expresan en unidades de reacción de P2Y₁₂ (URP) [Malinin *et al*, 2006]. El ensayo de P2Y₁₂ de VerifyNow™ puede utilizarse en cualquier intervalo de tiempo como se describe en el presente documento que evalúa el nivel de inhibición de la activación plaquetaria.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los medicamentos adicionales pueden permitirse como medicamentos concomitantes. A modo de ejemplo no limitante, compuestos, tales como aspirina, ácido épsilon aminocaproico, ácido tranexámico, y heparina pueden utilizarse como medicamentos concomitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

En un primer ejemplo, cangrelor puede administrarse por infusión intravenosa, y puede administrarse en dosis predeterminadas de manera escalonada a grupos de pacientes (0,5 µg/kg/min, 0,75 µg/kg/min, 1,0 µg/kg/min y 1,5 µg/kg/min) hasta que la inhibición plaquetaria medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™ alcance un nivel superior a aproximadamente 60 % o hasta que se alcance una dosis de 2,0 µg/kg/min.

El primer conjunto de pacientes puede recibir una infusión de aproximadamente 0,5 µg/kg/min. Si la inhibición plaquetaria medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™ se determina para ser inferior a aproximadamente 60 %, al segundo conjunto de 5 pacientes se le puede administrar aproximadamente 0,75 µg/kg/min de infusión intravenosa de cangrelor. Si la inhibición plaquetaria medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™ se determina para ser inferior a aproximadamente 60 %, al tercer conjunto de 5 pacientes se le puede administrar aproximadamente 1,0 µg/kg/min de infusión intravenosa de cangrelor. Si la inhibición plaquetaria medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™ se determina para ser inferior a aproximadamente 60 %, a los grupos restantes se les puede administrar aproximadamente 2,0 µg/kg/min de infusión intravenosa de cangrelor. Tras la determinación de la dosificación eficaz de cangrelor para conseguir una inhibición plaquetaria superior a aproximadamente 60 % medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™, puede administrarse una única dosis de infusión de cangrelor.

Los pacientes pueden asignarse al azar en dos agrupamientos para recibir cangrelor frente al nivel de atención. En el primer agrupamiento, los pacientes pueden recibir únicamente el nivel de atención, en el que clopidogrel puede interrumpirse una vez determinada la necesidad de cirugía y administrada una infusión de placebo. En el segundo agrupamiento, puede introducirse además una infusión de cangrelor con la cantidad eficaz previamente determinada que consigue una inhibición plaquetaria superior a aproximadamente 60 % medida por P2Y₁₂ de VerifyNow™ con respecto al nivel de atención cuando clopidogrel se ha interrumpido una vez determinada la necesidad de cirugía. Las infusiones (cangrelor o placebo equivalente) pueden continuar durante el periodo perioperatorio. Los pacientes pueden esperar aproximadamente 5 días tras la interrupción de clopidogrel antes de someterse a cirugía, de acuerdo con las pautas de CAC/AAC y SCT. La infusión intravenosa de cangrelor puede interrumpirse entre aproximadamente 1 y 3 horas antes de la cirugía.

Ejemplo 2

En otro ejemplo y de acuerdo con una realización de la presente invención, la administración de al menos un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible se produce durante un procedimiento invasivo realizado en el sujeto. De esta manera, se contempla que la administración del inhibidor se producirá por vía intravenosa cuando el sujeto no pueda tomar la terapia por vía oral.

Ejemplo 3a (no de acuerdo con la invención)

En otro ejemplo y de acuerdo con otra realización de la presente invención, la administración de al menos un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible se produce después de haber realizado un procedimiento invasivo en

el sujeto. La administración del inhibidor en el escenario posterior a la cirugía puede producirse en diversos métodos descritos previamente. Se contempla que la administración del inhibidor también puede producirse por vía intravenosa después de la cirugía si el sujeto no puede tomar la terapia por vía oral, por ejemplo, si el sujeto se encuentra en estado comatoso.

Ejemplo 3b (no de acuerdo con la invención)

El estudio de utilización de cangrelor en el periodo postoperatorio temprano

El nivel de cuidado actual para la terapia antiplaquetaria de mantenimiento tras la ICP en pacientes con prótesis endovasculares implantadas se basa en las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (CAC/AAC) (Fleisher L A, *et al.*, *ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation.* 23 de octubre de 2007; 116(17):e418-99) que sugieren un inicio temprano de la terapia antiplaquetaria doble y la continuación de la terapia de mantenimiento con aspirina y clopidogrel tras la ICP de 6 a 12 meses, en función del tipo de prótesis endovascular, con el fin de prevenir la trombosis por prótesis endovascular producida posterior al procedimiento. Tanto la aspirina como el clopidogrel son antagonistas plaquetarios irreversibles, por lo tanto, las pautas de CAC/AAC recomiendan el cese de clopidogrel antes de los procedimientos quirúrgicos no emergentes con el fin de minimizar los riesgos de sangrado.

No obstante, en caso de que pacientes con prótesis endovasculares implantadas requieran un procedimiento quirúrgico, el cese temprano de clopidogrel aumentará el riesgo de acontecimientos isquémicos y trombosis por prótesis endovascular debido a un efecto "rebote" de la activación plaquetaria (Berger *et al.*, *Circulation.* 22 de octubre de 2002; 106(17): 2284-7; Ho *et al.* *JAMA.* 6 de febrero de 2008; 299(5): 532-9). En cambio, el mantenimiento de la inhibición plaquetaria irreversible con aspirina y clopidogrel conduce a un riesgo de sangrado operatorio inaceptable (Fox *et al.*, *Circulation.* 2004; 110: 1202-1208; Shim *et al.*, *J Thorac Cardiovasc Surg.* Julio de 2007; 134(1): 59-64; Pickard *et al.*, *Pharmacotherapy.* Marzo de 2008; 28(3): 376-92. Revisión).

Debido al riesgo de sangrado en los sitios quirúrgicos, los cirujanos prefieren evitar el uso de agentes anticoagulantes en el periodo postoperatorio temprano especialmente con terapia oral irreversible que no permitirá predecir el nivel de inhibición plaquetaria y la rápida recuperación de la función plaquetaria cuando el procedimiento quirúrgico puede asociarse con un alto riesgo de sangrado postoperatorio.

Se conoce adecuadamente que las intervenciones quirúrgicas desencadenan la activación y la agregación plaquetarias, por tanto, aumentan el riesgo de trombosis por prótesis endovascular en el periodo postoperatorio si el paciente no continúa la terapia antiplaquetaria.

En varios estudios se ha demostrado que el inicio temprano de la terapia anticoagulante puede disminuir el riesgo de trombosis venosa (Segers A. *J Thromb Haemost.* Agosto de 2008; 6(8): 1313-8; Turpie *et al.*, *Lancet.* 1 de mayo de 2009), sin embargo, no existe un consenso o régimen de tratamiento antiplaquetario convencional concebido para reducir el riesgo de trombosis arterial por prótesis endovascular en pacientes con prótesis endovasculares implantadas que requieren procedimientos quirúrgicos.

Normalmente, en la conclusión del procedimiento quirúrgico se consigue una hemostasia completa, no obstante, el riesgo de sangrado en el sitio quirúrgico sigue siendo elevado durante las primeras horas postoperatorias. El inicio de la terapia antiplaquetaria durante el periodo inmediato temprano después de la cirugía puede aumentar aún más el riesgo. Por el contrario, un retraso de la continuación de la terapia antiplaquetaria de mantenimiento aumentará significativamente el riesgo de trombosis por prótesis endovascular, teniendo en cuenta que el procedimiento quirúrgico desencadena la activación y la agregación plaquetarias. Por lo tanto, una terapia precoz con un agente antiplaquetario reversible que podría ajustarse a un nivel deseable de inhibición plaquetaria y tener un tiempo de recuperación ultra breve de la función plaquetaria podría ser beneficiosa en la prevención de trombosis por prótesis endovascular en esta categoría de pacientes. Es más, este tipo de agente será seguro ya que puede permitir la recuperación completa de la función plaquetaria después de la interrupción en caso de sangrado.

Cangrelor es un antagonista del receptor de P2Y₁₂ potente, reversible y específico que permitirá superar las limitaciones de la terapia antiplaquetaria doble utilizada actualmente con aspirina y clopidogrel gracias a su rápida iniciación y terminación de la acción con concentraciones plasmáticas en estado estable que pueden alcanzarse en minutos y se ajustan para modular el nivel de inhibición plaquetaria y aún más importante, se metabolizan rápidamente con una semivida de eliminación de <5 minutos, permitiendo la recuperación completa de la función plaquetaria en menos de 60 min. Por lo tanto, cangrelor podría ser un agente antiplaquetario ideal para la gestión de la inhibición plaquetaria en el periodo postoperatorio temprano en pacientes con prótesis endovasculares implantadas que requieren un procedimiento quirúrgico.

Se pueden determinar la dosis y el régimen óptimos de inhibición plaquetaria para la infusión de cangrelor en el periodo postoperatorio y en la transición a la terapia antiplaquetaria oral.

La población de pacientes puede ser pacientes que padecen SCA con prótesis endovasculares implantadas tras la ICP que requieren un procedimiento quirúrgico mayor (CDC, anastomosis GI, resección pulmonar, prostatectomía, procedimientos ortopédicos, etc.), N=40 sujetos (4 grupos de 10 sujetos en cada grupo). La infusión de cangrelor se iniciará 1-2 horas después de la compleción del procedimiento quirúrgico a criterio del cirujano. Los sujetos se asignarán al azar en los siguientes grupos:

Grupo 1: Dosis de 0,5 µg/kg/min de infusión de cangrelor durante 24 horas para la transición a la terapia antiplaquetaria oral con 300 mg de dosis de carga de clopidogrel una vez interrumpida la infusión seguido a partir de entonces de una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg.

Grupo 2: 0,5 µg/kg/min de infusión de cangrelor durante 24 horas para la transición a la terapia antiplaquetaria oral con 600 mg de dosis de carga de clopidogrel una vez interrumpida la infusión seguido a partir de entonces de una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg.

Grupo 3: 1 µg/kg/min de infusión de cangrelor durante 24 horas para la transición a la terapia antiplaquetaria oral una vez interrumpida la infusión para la transición a la terapia antiplaquetaria oral con 300 mg de dosis de carga de clopidogrel una vez interrumpida la infusión seguido a partir de entonces de una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg.

Grupo 4: 1 µg/kg/min de infusión de cangrelor durante 24 horas para la transición a la terapia antiplaquetaria oral una vez interrumpida la infusión para la transición a la terapia antiplaquetaria oral con 600 mg de dosis de carga de clopidogrel una vez interrumpida la infusión seguido a partir de entonces de una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg.

Los principales criterios de valoración serán los siguientes: (1) trombosis por prótesis endovascular aguda durante las 48 horas después del procedimiento quirúrgico, y (2) sangrados mayor y menor durante las 48 horas después del procedimiento quirúrgico.

Los métodos de evaluación serán los siguientes: (1) agregación plaquetaria mediante el ensayo de P2Y₁₂ de VerifyNow, (2) mediciones hemodinámicas, (3) análisis sanguíneos, (4) observaciones clínicas en busca de signos de sangrado menor capilar (petequias, hematomas), (5) diagnóstico por imágenes de cavidades intracraneales, peritoneales y pleurales utilizando TC, IRM, US, cuando sea necesario para detectar posibles complicaciones de sangrado (acumulación de sangre).

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método para inhibir al menos parcialmente las actividades plaquetarias en un sujeto tratado previamente con al menos una tienopiridina, en el que el tratamiento con al menos una tienopiridina se interrumpe antes de la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible, en el que el inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible es cangrelor y se administra al sujeto hasta 5 días antes de que se realice un procedimiento invasivo en el sujeto o durante un procedimiento invasivo que se realiza en el sujeto.
2. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la actividad inhibidora de al menos una tienopiridina es no reversible.
3. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos una tienopiridina es clopidogrel.
4. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la administración de al menos una tienopiridina al sujeto se interrumpe al menos cinco días antes de que se realice un procedimiento invasivo en el sujeto.
5. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método comprende la administración del inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible al sujeto hasta 5 días antes de que se realice un procedimiento invasivo.
6. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la administración de cangrelor se interrumpe entre 1 y 24 horas antes del procedimiento invasivo.
7. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que el cangrelor se administra como una infusión intravenosa comprendida entre 0,5 y 2,0 µg/kg/min.
8. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el procedimiento invasivo es una cirugía de derivación aorto-coronaria.
9. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el procedimiento invasivo es una intervención coronaria percutánea.
10. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto ha recibido previamente una prótesis endovascular.
11. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 10, en el que la prótesis endovascular es una prótesis endovascular de metal desnudo.
12. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según la reivindicación 10, en el que la prótesis endovascular es una prótesis endovascular de elución de fármacos.
13. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la inhibición de la actividad plaquetaria es una inhibición superior a aproximadamente 60 %.
14. Un inhibidor de P2Y₁₂ de acción corta, reversible para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la actividad plaquetaria es la agregación plaquetaria.

Figura 1

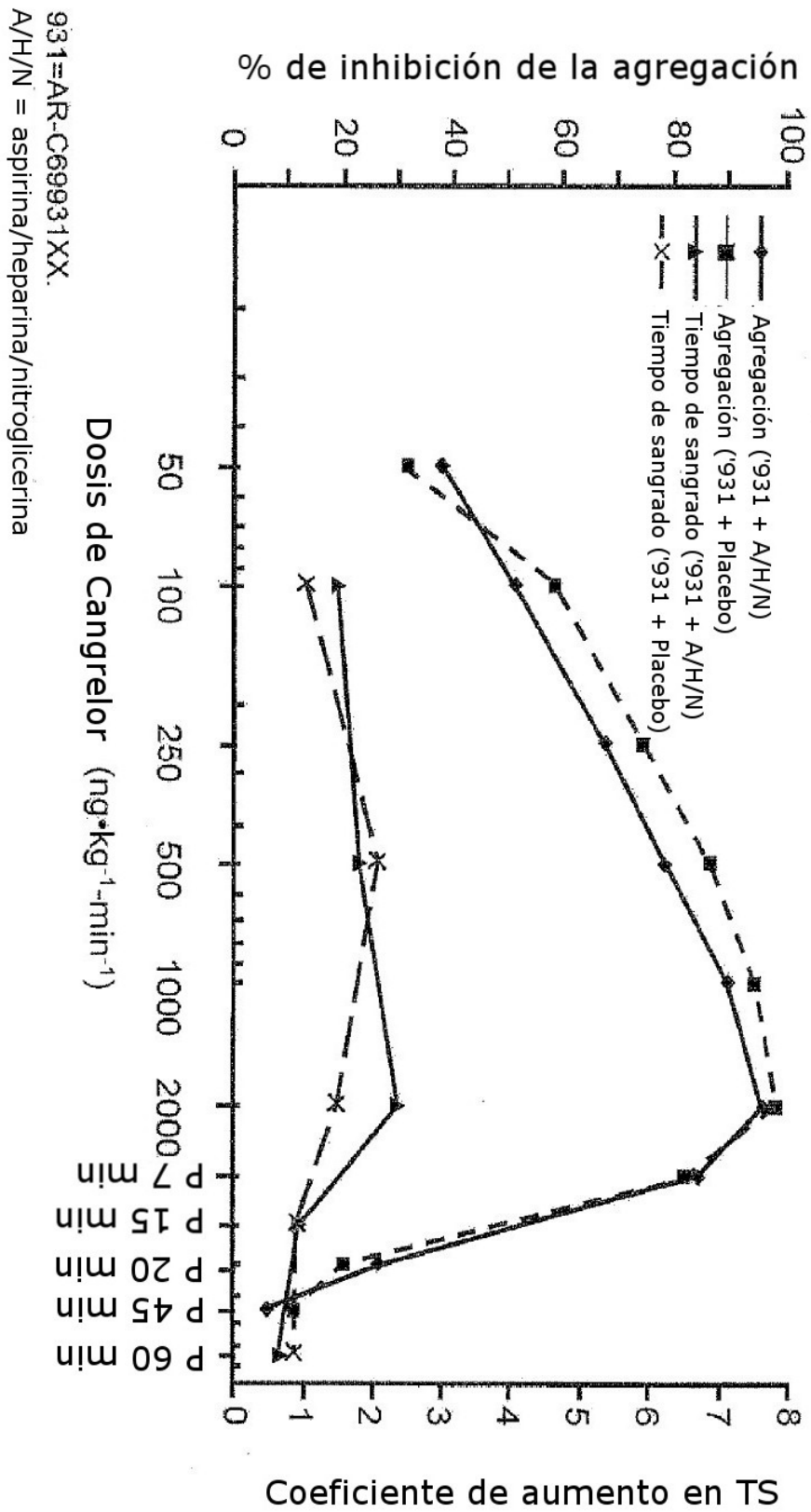


Figura 2

