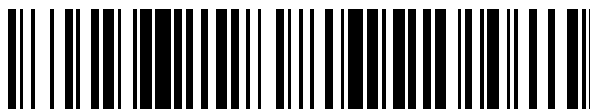


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 040**

51 Int. Cl.:

A61F 2/82 (2013.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 33/04 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 38/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010** **PCT/US2010/056225**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011** **WO11060066**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010** **E 10830654 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020** **EP 2498731**

54 Título: **Métodos de tratamiento o prevención de trombosis de stent**

30 Prioridad:

11.11.2009 US 260361 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ARCULUS-MEANWELL, CLIVE ARTHUR y
SKERJANEC, SIMONA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 773 040 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

Métodos de tratamiento o prevención de trombosis de stent

5 Antecedentes de la invención

La trombosis del stent es una complicación médica grave asociada con el implante de stents en el sistema vascular, tal como en la arteria coronaria. La presencia tanto de stents de metal no recubierto (BMS) como de stents con liberación de fármacos (DES) puede inducir la adhesión de plaquetas, la activación y la formación de trombos en o cerca del stent. Windecker S. et al., *Circulation* 116: 1952-65 (2007); Maisel W.H., *N Engl J Med* 356: 981-4 (2007). La trombosis del stent puede ocurrir durante el implante de un stent en un paciente, tal como durante la intervención coronaria percutánea (PCI). Popma J.J. et al., *Chest* 126:576S-99S (2004). La formación de trombos también se puede desarrollar con el tiempo, con trombosis del stent aguda (<24 horas después del implante), subaguda (>24 horas y <30 días después del implante), tardía (>30 días y <12 meses después del implante) o muy tardía (>12 meses después del implante) que comprende complicaciones adicionales asociadas con la presencia de un stent dentro de la vasculatura. Dado el riesgo de formación de trombos, la terapia antitrombótica ha sido un complemento importante de la PCI desde su inicio. Grüntzig A.R. et al., *N Engl J Med* 301: 61-8 (1979).

Los tratamientos antiplaquetarios recomendados incluyen clopidogrel, un bloqueador del receptor de adenosina difosfato de plaquetas de tienopiridina (ADP), que se administra durante y después de la PCI. King S.B. 3rd. et al., *Circulation* 117:261-95 (2008); Silber S. et al., *Eur Heart J* 26:804-47 (2005). El momento óptimo, la dosis de carga y la duración de la terapia con clopidogrel no se han establecido definitivamente mediante ensayos clínicos aleatorizados, pero las guías actuales recomiendan una carga de clopidogrel de 300-600 mg (preferiblemente antes del procedimiento) seguida de 75 mg diarios.

Los tratamientos antiplaquetarios, tales como el tratamiento con clopidogrel, no están exentos de complicaciones. Múltiples estudios han demostrado que los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del clopidogrel son muy variables (Gurbel P.A. et al., *J Am Coll Cardiol* 45: 1392-6 (2005); Collet J.P. et al., *Lancet* 373: 309-17 (2009)) y puede estar influenciado por polimorfismos genéticos. Mega J.L. et al., *N Engl J Med* 360: 354-62 (2009). Estas interacciones biológicas se traducen en respuestas farmacodinámicas y terapéuticas diferenciales, lo que lleva a la noción de "no respondedores" de clopidogrel. Gurbel P.A. et al., *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 387-95 (2006). El Clopidogrel también tiene un inicio de acción retardado incluso cuando se administra con una dosis de carga. Meadows T.A. et al., *Circ Res* 100: 1261-75 (2007). Más aún, muchos médicos se abstienen de administrar clopidogrel antes de la definición angiográfica de la anatomía coronaria, ya que este inhibidor irreversible de plaquetas se ha asociado con un mayor riesgo de sangrado perioratorio si se requiere cirugía de revascularización coronaria en lugar de revascularización percutánea. Se han probado bloqueadores ADP orales más potentes y se ha encontrado que reducen aún más los resultados isquémicos, pero con mayores tasas de sangrado. Wiviott S.D. et al., *N Engl J Med* 357:2001-15 (2007); Bhatt D.L., *N Engl J Med* 357:2078-81 (2007); Bhatt D.L., *N Engl J Med* 361:940-2 (2009); Wallentin L. et al., *N Engl J Med* 361:1045-57 (2009); Schomig A. et al., *N Engl J Med* 361:1108- 11 (2009).

Por lo tanto, incluso en la era contemporánea, no se ha eliminado el molesto problema de la trombosis del stent. Stone GW y col., *N Engl J Med* 360: 1946-59 (2009); Bavry A.A. y col., *Lancet* 371: 2134-33 (2008). De acuerdo con lo anterior, subsiste la necesidad continua de agentes antitrombóticos potentes con inicio y compensación de acción rápidos que proporcionen una combinación deseable de efectividad en el tratamiento o prevención de la trombosis del stent y la ausencia de un riesgo excesivo de sangrado.

Resumen de la invención

Como se describe en el presente documento, el cangrelor tiene excelentes propiedades que se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención de la trombosis del stent. Las propiedades de cangrelor también se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención del infarto de miocardio.

El experto en la técnica comprenderá que algunas combinaciones de terapia pueden ser beneficiosas debido a los efectos aditivos o sinérgicos de los compuestos en la terapia de combinación. Por lo tanto, una realización de la invención está dirigida a un producto de combinación que comprende una composición farmacéutica que comprende cangrelor y una composición farmacéutica que comprende bivalirudina para uso en el tratamiento o prevención de trombosis de stent en un paciente en necesidad del mismo, en la reducción de la mortalidad en un sujeto que necesita implante de stent, en el tratamiento o prevención del infarto de miocardio en un sujeto que lo necesite, y/o en la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio.

El experto en la técnica comprenderá adicionalmente que la terapia de combinación se puede lograr mediante la administración separada de los agentes terapéuticos, ya sea de forma simultánea o secuencial.

En una realización adicional, el producto de combinación para uso de acuerdo con la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede

comprender 1 mg/mL de cangrelor y 1 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%; 1 mg/mL de cangrelor y 5 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%; 5 mg/mL de cangrelor y 1 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%; 5 mg/mL de cangrelor y 5 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%; 1 mg/mL de cangrelor y 1 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%; 1 mg/mL de cangrelor y 5 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%; 5 mg/mL de cangrelor y 1 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%; o 5 mg/mL de cangrelor y 5 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%.

En cada una de las realizaciones pertinentes, la trombosis del stent puede resultar de cualquier medio relacionado con el implante, presencia, o mantenimiento de un stent en la vasculatura de un sujeto. Por ejemplo, la trombosis del stent puede ser inducida por implante de un stent, tal como stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco, en un sujeto. Del mismo modo, la trombosis del stent se puede desarrollar con el tiempo debido a la presencia de un stent, tal como un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco, en el sujeto. Por lo tanto, en cada una de estas realizaciones, la trombosis del stent puede ser trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía. Adicionalmente, en cada una de estas realizaciones, la prevención de trombosis del stent puede ser prevención durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular.

En cada una de las realizaciones pertinentes, el implante de stent incluye implante de un stent, tal como un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco, en un sujeto. El implante de stent es implante durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular.

En cada una de las realizaciones pertinentes, el infarto de miocardio puede ser cualquier forma de infarto de miocardio, que incluye infarto de miocardio agudo, infarto de miocardio en curación, infarto de miocardio curado, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST agudo y infarto de miocardio con elevación del segmento ST agudo. El infarto de miocardio puede ser inducido por cualesquier mecanismo, que incluye implante de un stent, tal como un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco, en el sujeto, u otro implante de stent vascular, o surgir durante intervención coronaria percutánea (PCI).

En cada una de las realizaciones pertinentes, la mortalidad puede ser provocada por trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía, o oclusión de una arteria coronaria.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor, que comprenden bivalirudina, o que comprenden tanto cangrelor como bivalirudina, se pueden administrar independientemente a un sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por una infusión intravenosa continua.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: diagrama que muestra un ensayo diseñado para un estudio de la eficacia de cangrelor versus placebo administrado a pacientes durante la intervención coronaria percutánea (PCI).

Figura 2: diagrama que muestra la población de análisis primario de intención de tratamiento modificada.

Figuras 3A, 3B y 3C: análisis con marca de referencia de las curvas de Kaplan-Meier para el criterio de valoración de eficacia primario (Figura 3A), trombosis del stent (Figura 3B) y mortalidad a las 48 horas y 30 días (Figura 3C).

Figura 4: diagrama que muestra las tasas de transfusión para todos los pacientes (que incluye el injerto de baipás de arteria coronaria) en subgrupos con alto riesgo de sangrado.

Figura 5: diagrama que muestra el diseño del ensayo para el estudio de la eficacia de cangrelor versus placebo administrado a pacientes antes de la intervención coronaria percutánea (PCI).

Las Figuras 6A y 6B muestran el criterio de valoración primario OR los datos para subgrupos clave en el estudio de eficacia de cangrelor versus placebo administrado a pacientes antes de la intervención coronaria percutánea (PCI).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que el cangrelor, un inhibidor análogo de trifosfato de adenosina reversible y de acción rápida del receptor P2Y₁₂ ADP, es efectivo para tratar y prevenir la formación de trombos asociados con stents vasculares implantados. El cangrelor es efectivo, ya sea administrado solo o en combinación con uno o más agentes antitrombóticos, tales como la bivalirudina, en el tratamiento y prevención de la trombosis del stent.

El cangrelor es un análogo de trifosfato de adenosina no tienopiridina que se une e inhibe de manera reversible al receptor P2Y₁₂ ADP. El cangrelor es de acción directa, reversible y selectiva, y tiene una vida media corta. Se metaboliza a través de las rutas de desfosforilación y tiene una vida media plasmática de 3-5 minutos; la función

5



10

20



30

El documento EP2105137 divulga el uso de bivalirudina en el tratamiento del síndrome coronario agudo durante la intervención coronaria percutánea (PCI).

Trombosis del stent e Implante de stent

En cada una de las realizaciones de la invención relacionada con el tratamiento o prevención de trombosis del stent, la trombosis del stent puede resultar de cualquier medio relacionado con el implante, presencia, o mantenimiento del stent en la vasculatura de un sujeto. Por ejemplo, la trombosis del stent puede ser inducida por implante de un stent, tal como un stent de metal no recubierto, un stent con liberación de fármaco, u otro tipo de stent en el sujeto. Del mismo modo, la trombosis del stent se puede desarrollar con el tiempo debido a la presencia de un stent, tal como un stent de metal no recubierto, un stent con liberación de fármaco, u otro tipo de stent en el sujeto. Por lo tanto, en cada una de las realizaciones de la presente invención trombosis del stent puede ser trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda (<24 horas después de implante), la trombosis del stent subaguda (>24 horas y <30 días después de implante), la trombosis del stent tardía (>30 días y <12 meses después de implante) o trombosis del stent muy tardía (>12 meses después de implante).

Adicionalmente, en cada una de estas realizaciones, la prevención de trombosis del stent puede ser prevención en el transcurso del implante de stent durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro procedimiento de implante de stent vascular.

En cada una de las realizaciones de la invención relacionada con el implante de un stent, el implante de stent puede ser implante de un stent de metal no recubierto, un stent con liberación de fármaco, u otro tipo de stent en un sujeto. El implante de stent es implante durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular. La mortalidad asociada con el implante de stent puede ser mortalidad debido a trombosis del stent intraprocedimiento, trombosis del stent aguda, trombosis del stent subaguda, trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía.

Infarto de miocardio

En cada una de las realizaciones de la invención relacionada con el tratamiento o prevención de infarto de miocardio, o la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio, el infarto de miocardio puede ser cualquier forma de infarto de miocardio, que incluye infarto de miocardio agudo (primeras horas a 7 días), infarto de miocardio en curación (7 a 28 días), infarto de miocardio curado (29 días y más), infarto de miocardio de elevación del segmento no ST agudo e infarto de miocardio con elevación del segmento ST agudo. El infarto de miocardio se puede inducir mediante cualquier mecanismo, que incluye implante de un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco en el sujeto, u otro implante de stent vascular, o que surge durante intervención coronaria percutánea (PCI). El infarto de miocardio también puede ser provocado por trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía, la trombosis del stent muy tardía o oclusión de una arteria coronaria. La mortalidad puede ser provocada por trombosis del stent intraprocedimiento, trombosis del stent aguda, trombosis del stent subaguda, trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía, u oclusión de una arteria coronaria.

Composiciones farmacéuticas

En cada aspecto y realización de la presente invención, el cangrelor y bivalirudina se formulan y administran a un sujeto en la forma de una composición farmacéutica que comprende los agentes activos y, opcionalmente, un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la presente invención abarca: (i) una composición farmacéutica que comprende cangrelor, y opcionalmente un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable; (ii) una composición farmacéutica que comprende bivalirudina, y opcionalmente un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable; y (iii) una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina, y opcionalmente un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en este documento, el término "medicamento" es sinónimo con "composición farmacéutica."

Los portadores y diluyentes adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen solución salina, tal como NaCl al 0.9%, solución salina tamponada, dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5% en agua), agua, agua para inyección (WFI), glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80™), polisorbato 80 al 0.002% (Tween-80™), poli(etilen)glicol 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de ricino PEGilado (por ejemplo, Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, una ciclodextrina o un derivado de la ciclodextrina (que incluye HPCD ((2-hidroxipropil)-ciclodextrina) y (2-hidroxietil)-ciclodextrina, portadores hidrófilos e hidrófobos, y combinaciones de los mismos. Los portadores hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones grasas, lípidos, fosfolípidos PEGilados, matrices de polímeros, polímeros biocompatibles, liposferas, vesículas, partículas y liposomas. Los términos excluyen específicamente el medio de cultivo celular.

Los excipientes incluidos en una composición farmacéutica tienen diferentes propósitos dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza de los fármacos y el modo de administración. Ejemplos de excipientes generalmente utilizados incluyen, sin limitación: agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y surfactantes, tampones, antioxidantes y conservantes, agentes de tonicidad, agentes de carga, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad,

diluyentes inertes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, auxiliares de administración y combinaciones de los mismos.

- 5 La composición farmacéutica puede contener portadores y excipientes comunes, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, ácido algínico, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio.

10 El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para el que se aplica el ingrediente activo.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular, por ejemplo, para administración oral, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, transdérmica, mucosa, tópica o parenteral. Los modos parenterales de administración incluyen, pero no se limitan a, intradérmico, subcutáneo (s.c., s.q., sub-Q, Hypo), intramuscular (i.m.), intravenoso (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardíaco, intraarticular (articulación), intrasínovial (área de líquido articular), intracraneal, intraespinal e intratecal (fluidos espinales). Cualquier dispositivo conocido útil para inyección parenteral o infusión de formulaciones de fármacos se pueden utilizar para efectuar dicha administración. En aspectos y realizaciones señalados de la presente invención, la administración de las composiciones farmacéuticas se realiza mediante administración parenteral, preferiblemente administración intravenosa o administración oral.

20 En la administración intravenosa (IV), una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente invención y opcionalmente uno o más aditivos, que incluyen solubilizantes o surfactantes, se pueden disolver o suspender en cualquiera de los fluidos intravenosos comúnmente utilizados y administrados por infusión. Los fluidos intravenosos incluyen, sin limitación, solución salina fisiológica, NaCl al 0.9%, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa al 5% en agua, polisorbato 80 al 0.002% (Tween-80™) en agua o solución Ringer's™.

25 En las preparaciones intramusculares, una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede disolver y administrar en un diluyente farmacéutico tal como agua para inyección (WFI), solución salina fisiológica, NaCl al 0.9% o dextrosa al 5% en agua.

30 Para uso oral, la composición farmacéutica oral se puede preparar en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones farmacéuticas. Las formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas son particularmente útiles. También se pueden idear preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, la suspensión, los jarabes y los comprimidos masticables son especialmente adecuados. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas están en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones o jarabes líquidos o elixires, obleas y similares. Para la administración oral general, los excipientes o aditivos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, cargas, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes.

35 Para propósitos terapéuticos, los comprimidos y cápsulas pueden contener, además de los agentes activos, portadores convencionales tales como: diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa), agentes aglutinantes (por ejemplo, goma de acacia, almidón, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona (Povidona), sorbitol, tragacanto metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa), rellenos (por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol o sacarosa) agentes humectantes, agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos metálicos, ácido esteárico, polietilenglicol, ceras, aceites, sílice y sílice coloidal, fluido de silicio o talco), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz y ácido algínico), aromatizantes (por ejemplo menta, aceite de gaulteria, saborizante de frutas, cereza, uva, chicle y similares) y agentes colorantes. Los portadores también pueden incluir excipientes de recubrimiento tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml de cangrelor. Ejemplos particulares de composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor incluyen los siguientes: (i) cangrelor a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en NaCl al 0.9%, y (ii) cangrelor a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en dextrosa al 5%. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden bivalirudina de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml de bivalirudina. Ejemplos particulares de composiciones farmacéuticas que comprenden bivalirudina incluyen los siguientes: (i) bivalirudina a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en NaCl al 0.9%, y (ii) bivalirudina a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en dextrosa al 5%. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Cuando la composición farmacéutica comprende cangrelor y bivalirudina, las cantidades relativas de cangrelor y bivalirudina pueden variar ampliamente dependiendo del uso al que se destinarán las formulaciones finales. Sin embargo, en las realizaciones preferidas el cangrelor y la bivalirudina estarán presentes en la composición farmacéutica en una relación de peso molecular desde aproximadamente 25:1 hasta aproximadamente 1:25, tal como aproximadamente 25:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25. Las composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor y bivalirudina de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml de cangrelor, y desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/ml de bivalirudina. Ejemplos particulares de composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor y bivalirudina incluyen los siguientes: cangrelor a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL y bivalirudina a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en NaCl al 0.9%. Los ejemplos específicos incluyen: (i) aproximadamente 1 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 1 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%, (ii) aproximadamente 1 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 5 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%, (iii) aproximadamente 5 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 1 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%, y (iv) aproximadamente 5 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 5 mg/mL de bivalirudina en NaCl al 0.9%. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos adicionales de composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor y bivalirudina incluyen los siguientes: (i) cangrelor a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL y bivalirudina a una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 mg/mL en dextrosa al 5%. Los ejemplos específicos incluyen: (i) aproximadamente 1 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 1 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%, (ii) aproximadamente 1 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 5 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%, (iii) aproximadamente 5 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 1 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%, y (iv) aproximadamente 5 mg/mL de cangrelor y aproximadamente 5 mg/mL de bivalirudina en dextrosa al 5%. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aspectos preferidos, el pH de las composiciones farmacéuticas de la presente invención varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8. En ejemplos específicos, el pH es aproximadamente 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, o 8.

En otros aspectos, una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina se prepara cuando la composición farmacéutica comprende cangrelor, bivalirudina, un estabilizador y un agente regulador en una solución isotónica. En aspectos preferidos, el estabilizador es un sacárido, un polisacárido, o un aminoácido. En aspectos particularmente preferidos, el estabilizador es sacarosa o manitol. En otros aspectos preferidos, el agente regulador es NaCl, NaOH o citrato de sodio. Los ejemplos específicos incluyen:

Cangrelor	12.5 mg
Bivalirudina	250 mg
Manitol	125 mg
NaOH	12.5 mg

Cangrelor	25 mg
Bivalirudina	250 mg
Manitol	125 mg
NaOH	12.5 mg

Cangrelor	50 mg
Bivalirudina	250 mg
Manitol	125 mg
NaOH	12.5 mg

En otro aspecto, una composición farmacéutica se prepara al combinar cangrelor, bivalirudina, un estabilizador y un agente regulador en un frasco estéril que se somete a liofilización. Dicha formulación será estable y tendrá una larga vida útil, de al menos aproximadamente un mes, seis meses, un año o más. Tras su uso, pero antes de la administración, la composición se reconstituirá en un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección o infusión, que incluye agua para inyección, solución salina (por ejemplo, solución de cloruro de sodio para inyección al 0.9% p/v) y dextrosa (por ejemplo, solución de dextrosa para perfusión al 5% p/v). La composición liofilizada se puede reconstituir con un diluyente farmacéuticamente aceptable dentro de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos antes de administración a un sujeto, o dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días antes de administración a un sujeto, o dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas antes de administración a un sujeto.

Dosificación

Como se utiliza en el presente documento, los términos “dosis”, “dosificación”, “dosis unitaria”, “dosificación unitaria”, “dosis efectiva”, “cantidad efectiva” y términos relacionados se refieren a unidades físicamente discretas que contienen una cantidad predeterminada de cangrelor o bivalirudina, o ambos, calculados para producir un efecto terapéutico deseado. Estos términos son sinónimos con las cantidades terapéuticamente efectivas y las cantidades suficientes para lograr los objetivos establecidos de los usos divulgados en este documento.

Las dosis particulares de las composiciones farmacéuticas que comprenden cangrelor, o bivalirudina, o ambas, de la presente invención variarán dependiendo de los objetivos establecidos del uso de la composición farmacéutica (tratamiento, prevención o reducción), las características físicas del sujeto, el tamaño y la ubicación del trombo, la existencia de afecciones médicas relacionadas o no relacionadas, la composición de la formulación y los medios utilizados para administrar el fármaco al sujeto. La dosis específica para un sujeto determinado generalmente será establecida por el criterio del médico tratante.

Cuando se administra como una formulación intravenosa (IV), una composición farmacéutica que comprende cangrelor se puede administrar como un bolo, como una infusión continua, o como un bolo seguido por una infusión continua. Cuando se administra como un bolo, una dosis de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 ug/kg de cangrelor, o más, se administra al sujeto. En las realizaciones preferidas, entre aproximadamente 20 y 40 ug/kg de cangrelor se administra, más preferiblemente aproximadamente 30 ug/kg. Cuando se administra como una infusión continua, el cangrelor se puede administrar a aproximadamente 0.1, 0.5, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 ug/kg/min, o más, al sujeto. En las realizaciones preferidas, se administra entre aproximadamente 1 y 10 ug/kg/min de cangrelor, más preferiblemente aproximadamente 4 ug/kg/min. El experto entenderá que se pueden administrar diferentes dosificaciones durante puntos diferentes del procedimiento de implante de stent. Por lo tanto, las dosificaciones pueden diferir en los períodos antes del implante, durante el implante y después del implante.

Del mismo modo, cuando se administra como una formulación intravenosa (IV), una composición farmacéutica que comprende bivalirudina se puede administrar como un bolo, como una infusión continua, o como un bolo seguido por una infusión continua. Cuando se administra como un bolo, una dosis de aproximadamente 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg/kg de bivalirudina, o más, se administra al sujeto. En las realizaciones preferidas, se administra entre aproximadamente 0.1 y 10 mg/kg de bivalirudina, más preferiblemente aproximadamente 0.75 mg/kg. Cuando se administra como una infusión continua, la bivalirudina se puede administrar a aproximadamente 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 mg/kg/h, o más, al sujeto. En las realizaciones preferidas, se administra entre aproximadamente 0.5 y 10 mg/kg/h bivalirudina, más preferiblemente aproximadamente 1.75 mg/kg/h. El experto entenderá que diferentes dosificaciones se pueden administrar durante diferentes puntos del procedimiento de implante de stent. Por lo tanto, las dosis pueden diferir en los períodos antes del implante, durante el implante y después del implante.

Las formulaciones IV que comprenden tanto cangrelor como bivalirudina se pueden preparar utilizando las mismas pautas anteriores para las formulaciones IV que comprenden cangrelor o bivalirudina sola.

En cada una de las realizaciones cuando la composición farmacéutica se administra como infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante al menos aproximadamente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340 o 360 minutos, o más. El experto entenderá que el período de tiempo durante el cual la composición farmacéutica se administra puede ser más corto o más largo que los tiempos indicados debido a las características particulares de un sujeto.

Cuando la composición farmacéutica se administra en conjunto con el implante de un stent, tal como durante PCI, el bolo se puede administrar dentro de aproximadamente 360, 300, 240, 180, 120, 90, 60, 30 o 15 minutos antes del inicio del procedimiento.

Cuando se administra de forma oral, el cangrelor se administra en una dosificación oral de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del sujeto por día al que se administra la formulación oral, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal por día, que incluye aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg por kg de peso corporal por día. La administración oral puede ser como una dosis única (bolo) por día o dividida en dosis múltiples. Cuando las dosis múltiples se administran de forma oral, la administración puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces por día.

Cuando se administra de forma oral, la bivalirudina se administra en una dosificación oral de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del sujeto por día al que se administra la formulación oral, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal por día, que incluye aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg por kg de peso corporal por día. La administración oral puede ser como una dosis única (bolo) por día o dividida en dosis múltiples. Cuando las dosis múltiples se administran de forma oral, la administración puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces por día.

Las formulaciones orales que comprenden tanto cangrelor como bivalirudina se pueden preparar utilizando las mismas pautas anteriores para las formulaciones orales que comprenden cualquiera de cangrelor o bivalirudina solo.

Además de las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden cangrelor y/o bivalirudina, el experto entenderá que uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes antitrombóticos adicionales se pueden utilizar en combinación con cangrelor y/o bivalirudina. Por ejemplo, la aspirina (100 - 500 mg a diario) se puede administrar en conjunto con las composiciones farmacéuticas.

Curso de Tratamiento - Composición farmacéutica única

El curso de tratamiento asociado con el uso de la presente invención dependerá del producto de combinación particular que se utiliza.

Cuando el producto de combinación para uso en el tratamiento de trombosis del stent comprende cangrelor y bivalirudina en la misma composición farmacéutica, al curso de tratamiento le seguirá generalmente el implante de un stent en un sujeto, cuando se sospecha que el sujeto tiene o se sabe que ha desarrollado un trombo asociado con un stent. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina puede estar en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. El curso de tratamiento puede durar un período de horas, días, semanas, meses o años. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina por lo tanto se puede administrar a un sujeto para tratar trombosis del stent durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días, durante aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas, o durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses, después del implante de un stent vascular o después de un diagnóstico de trombosis del stent. En aspectos particulares, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, la composición farmacéutica se administra al sujeto en una forma de dosificación de infusión intravenosa continua durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El producto de combinación para uso de acuerdo con la presente invención se administra al sujeto que inicia aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 meses, o más, después del implante de stent. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

Cuando el producto de combinación es para uso en el tratamiento del infarto de miocardio o la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio utilizando una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina, el curso de tratamiento generalmente seguirá al diagnóstico de infarto de miocardio o al inicio de los síntomas de infarto de miocardio. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina puede estar en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. En aspectos preferidos, la composición farmacéutica se administra al sujeto dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos del inicio de los síntomas de infarto de miocardio. El curso de tratamiento puede durar un período de horas, días o semanas. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina por lo tanto se puede administrar a un sujeto para tratar infarto de miocardio o para reducir la mortalidad durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o más horas después del diagnóstico de infarto de miocardio o al inicio de los síntomas de infarto de miocardio, y se puede repetir durante un número de días o semanas. En aspectos particulares, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, la composición farmacéutica se administra al sujeto en una forma de dosificación de infusión intravenosa continua durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

Cuando el producto de combinación es para uso en la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio, la mortalidad se puede reducir dentro de un periodo de aproximadamente 24, 36 o 48 horas después de infarto de miocardio, dentro de un periodo de aproximadamente 30 días después del infarto de miocardio, dentro de un periodo de aproximadamente seis meses después del infarto de miocardio, o dentro de un periodo de aproximadamente un año después del infarto de miocardio. En las realizaciones preferidas, la mortalidad se reduce en al menos aproximadamente 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, 1.0% o 1.2% durante el periodo en comparación con un sujeto que no recibe cangrelor.

Cuando el producto de combinación es para uso en prevenir la trombosis del stent o reducir la mortalidad en un sujeto que sufre de implante de stent, y en el que el producto de combinación comprende una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina, el curso de tratamiento generalmente se asociará con un procedimiento médico en el que se implanta un stente en el sujeto. El curso de tratamiento se puede limitar a la administración de una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina antes del inicio del procedimiento, durante el procedimiento o después del procedimiento. Alternativamente, el curso de tratamiento puede comprender administrar la composición farmacéutica antes del procedimiento y durante el procedimiento, o durante el procedimiento y después

del procedimiento, o antes del procedimiento y después del procedimiento. El experto también entenderá que el curso de tratamiento puede iniciar antes del procedimiento y continuar hasta algún punto después de la finalización del procedimiento. El experto entenderá que la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto a través de diferentes formas de dosificación, tal como a través de infusión intravenosa durante el procedimiento y una forma de dosificación oral durante un número de días o meses después de que se ha completado el procedimiento.

Cuando se administra antes del implante de stent, la composición farmacéutica se administra preferiblemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent. Cuando se administra como una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, la composición farmacéutica se administra preferiblemente al sujeto como una infusión intravenosa continua durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando se administra durante el implante de stent, la composición farmacéutica se administra preferiblemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. La infusión intravenosa continua también puede simplemente perdurar por la duración del procedimiento.

Cuando se administra después del implante de stent, la composición farmacéutica se administra preferiblemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando se administra tanto antes como durante el procedimiento, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent, y se administra al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante el procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. La infusión intravenosa continua también puede simplemente perdurar por la duración del procedimiento.

Cuando se administra durante y después del procedimiento, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, y se administra al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando se administra tanto antes como después del procedimiento, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent, y se administra al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando se administra antes, durante y después del procedimiento, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto (i) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes del procedimiento, (ii) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante el procedimiento, y (iii) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de

la finalización del procedimiento. Cuando la forma de dosificación es infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

5 Cuando el producto de combinación es para uso en la reducción de la mortalidad en un sujeto que sufre de implante de stent, la mortalidad se puede reducir dentro de un periodo de aproximadamente 24, 36 o 48 horas después del implante de stent, dentro de un periodo de aproximadamente 30 días después del implante de stent, dentro de un periodo de aproximadamente seis meses después del implante de stent, o dentro de un periodo de aproximadamente un año después del implante de stent. En las realizaciones preferidas, la mortalidad se reduce en al menos aproximadamente 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, 1,0% o 1,2% durante el periodo en comparación con un sujeto que no recibe cangrelor.

10 Cuando el producto de combinación es para uso en prevención del infarto de miocardio y en el que el producto de combinación comprende una composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina, la composición farmacéutica se puede administrar a un sujeto como profilaxis contra infarto de miocardio. Los sujetos apropiados para dicha prevención serían cualquier sujeto sospechoso de tener un trombo vascular, síntomas tempranos de infarto de miocardio u otra enfermedad o afección que podría conducir a infarto de miocardio contra el cual pueden ser efectivas las composiciones farmacéuticas de la invención. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina puede estar en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. En aspectos preferidos, la composición farmacéutica se administra al sujeto dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos de cuando se detectan síntomas tempranos o iniciales de infarto de miocardio. El curso de tratamiento puede durar un periodo de horas, días o semanas. La composición farmacéutica que comprende cangrelor y bivalirudina por lo tanto se puede administrar a un sujeto para prevenir infarto de miocardio durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o más horas después de que se detectan síntomas tempranos o iniciales de infarto de miocardio, y se puede repetir durante un número de días o semanas. En aspectos particulares, la composición farmacéutica se puede administrar al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, la composición farmacéutica se administra al sujeto en una forma de dosificación de infusión intravenosa continua durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

35 Curso de Tratamiento – Primera y Segunda Composiciones farmacéuticas

40 Cuando el producto de combinación es para uso en el tratamiento de trombosis del stent y en el que el producto de combinación comprende una primera y segunda composición farmacéutica, el curso de tratamiento también generalmente seguirá el implante de un stent en un sujeto, cuando se sospecha que el sujeto tiene o se sabe que ha desarrollado un trombo asociado con un stent. La primera composición farmacéutica que comprende cangrelor y la segunda composición farmacéutica que comprende bivalirudina se pueden administrar independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. La primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. Como un ejemplo, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto secuencialmente, en cualquier orden, separadas en tiempo por aproximadamente menos de aproximadamente 15, 30, 60, 75, 90, 105, 120, o más minutos.

50 El curso de tratamiento puede durar un periodo de días, semanas, meses o años. La primera y segunda composiciones farmacéuticas por lo tanto se puede administrar a un sujeto para tratar trombosis del stent durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días, durante aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas, o durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses, después del implante de un stent vascular o después de un diagnóstico de trombosis del stent. En aspectos particulares, las composiciones farmacéuticas cada una se puede administrar independientemente al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran al sujeto en forma de dosificación de infusión intravenosa continuas durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El uso de la presente invención incluye usos en los que las composiciones farmacéuticas se administran al sujeto que inicia aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 meses, o más, después del implante de stent. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

65 Cuando el producto de combinación es para uso en el tratamiento del infarto de miocardio o la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio y en el que el producto de combinación comprende una primera y segunda composición farmacéutica, el curso de tratamiento generalmente seguirá al diagnóstico de infarto de miocardio o comenzará al inicio de los síntomas de infarto de miocardio. La primera composición farmacéutica que

comprende cangrelor y la segunda composición farmacéutica que comprende bivalirudina se pueden administrar independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. La primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. Como un ejemplo, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto secuencialmente, en cualquier orden, separadas en tiempo por aproximadamente menos de aproximadamente 15, 30, 60, 75, 90, 105, 120, o más minutos.

En aspectos preferidos, las composiciones farmacéuticas se administran al sujeto dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos del inicio de los síntomas de infarto de miocardio. El curso de tratamiento puede durar un período de horas, días o semanas. Las composiciones farmacéuticas por lo tanto se puede administrar a un sujeto para tratar infarto de miocardio durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o más horas después del diagnóstico de infarto de miocardio o al inicio de los síntomas de infarto de miocardio, y se puede repetir durante un número de días o semanas. En aspectos particulares, las composiciones farmacéuticas cada una se puede administrar independientemente al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, las composiciones farmacéuticas se administran al sujeto en forma de dosificación de infusión intravenosa continuas durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

Cuando el producto de combinación es para uso en la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio, la mortalidad se puede reducir dentro de un periodo de aproximadamente 24, 36 o 48 horas después de infarto de miocardio, dentro de un periodo de aproximadamente 30 días después del infarto de miocardio, dentro de un periodo de aproximadamente seis meses después del infarto de miocardio, o dentro de un periodo de aproximadamente un año después del infarto de miocardio. En las realizaciones preferidas, la mortalidad se reduce en al menos aproximadamente 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, 1.0% o 1.2% durante el periodo en comparación con un sujeto que no recibe cangrelor y bivalirudina.

Cuando el producto de combinación es para uso en prevenir la trombosis del stent o reducir la mortalidad en sujetos que experimentan implante de stent y en los que el producto de combinación comprende una primera y segunda composición farmacéutica, el curso de tratamiento de nuevo generalmente se asociará con un procedimiento médico en el que se implanta un stent en el sujeto. El curso de tratamiento se puede limitar a la administración de las composiciones farmacéuticas antes del inicio del procedimiento, durante el procedimiento o después del procedimiento. Alternativamente, el curso de tratamiento puede comprender administrar las composiciones farmacéuticas antes del procedimiento y durante el procedimiento, o durante el procedimiento y después del procedimiento, o antes del procedimiento y después del procedimiento. El experto también entenderá que el curso de tratamiento puede comenzar antes del procedimiento y continuar hasta el mismo punto después de la finalización del procedimiento. El experto entenderá que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto a través de diferentes formas de dosificación, tal como a través de infusión intravenosa durante el procedimiento y formas de dosificación oral durante un número de días o meses después de que se ha completado el procedimiento. Cuando los dos agentes antitrombóticos se preparan como composiciones farmacéuticas separadas, el experto también entenderá que la primera composición farmacéutica (que comprende cangrelor) y la segunda composición farmacéutica (que comprende bivalirudina) se puede administrar en diferentes puntos durante el procedimiento, por ejemplo, antes del inicio del procedimiento, durante el procedimiento o después del procedimiento.

Cuando el producto de combinación es para uso en prevención y en el que el producto de combinación comprende una primera y segunda composición farmacéutica, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden.

Cuando se administra antes del implante de stent, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent. Cuando se administra en una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, la composición farmacéutica se administra durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando se administra durante el implante de stent, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante el periodo de implante de stent. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo

de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. La infusión intravenosa continua también puede simplemente perdurar por la duración del procedimiento.

5 Cuando se administra después del implante de stent, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente 10 un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

15 Cuando se administra tanto antes como durante el procedimiento, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent, y se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, en cualquier orden, durante el procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, 20 la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. La infusión intravenosa continua también puede simplemente perdurar por la duración del procedimiento.

25 Cuando se administra durante y después del procedimiento, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante el procedimiento, y se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 30 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

35 Cuando se administra tanto antes como después del procedimiento, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de implante de stent, e independientemente se administra al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente 40 un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

45 Cuando se administra antes, durante y después del procedimiento, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se administran independientemente al sujeto (i) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes del procedimiento, (ii) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante el procedimiento, y (iii) en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando la forma de dosificación es infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. 50

60 En aspectos alternativos, la primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto durante diferentes etapas del procedimiento de implante de stent. Por ejemplo, ya sea la primera o segunda composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de iniciar el implante de stent. De las dos segundas composiciones farmacéuticas, una que no se utiliza en la primera etapa se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa 65

de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante el periodo de implante de stent. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Del mismo modo, ya sea la primera o segunda composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante el periodo de implante de stent. De las dos segundas composiciones farmacéuticas, una que no se utiliza en la primera etapa se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Más aún, ya sea la primera o segunda composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, dentro de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 horas, o más, antes de iniciar el implante de stent. De las dos segundas composiciones farmacéuticas, una que no se utiliza en la primera etapa se puede administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante el periodo de implante de stent. Ya sea la primera o segunda composición farmacéutica luego se pueden administrar al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, una forma de dosificación de infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, durante un periodo de aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 o 7 horas, o más, después de la finalización del procedimiento. Cuando se administra como una infusión intravenosa continua, la infusión puede continuar durante aproximadamente un periodo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más.

Cuando el producto de combinación es para uso en la reducción de la mortalidad en un sujeto que sufre de implante de stent, la mortalidad se puede reducir dentro de un periodo de aproximadamente 24, 36 o 48 horas después del implante de stent, dentro de un periodo de aproximadamente 30 días después del implante de stent, dentro de un periodo de aproximadamente seis meses después del implante de stent, o dentro de un periodo de aproximadamente un año después del implante de stent. En las realizaciones preferidas, la mortalidad se reduce en al menos aproximadamente 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, 1.0% o 1.2% durante el periodo en comparación con un sujeto que no recibe cangrelor y bivalirudina.

Cuando el producto de combinación es para uso en prevención del infarto de miocardio, y en el que el producto de combinación comprende primera y segunda composiciones farmacéuticas, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un sujeto como profilaxis contra infarto de miocardio. Los sujetos apropiados para dicha prevención serían cualquier sujeto sospechoso de tener un trombo vascular, síntomas tempranos de infarto de miocardio u otra enfermedad o afección que podría conducir a infarto de miocardio contra el cual pueden ser efectivas las composiciones farmacéuticas de la invención. La primera composición farmacéutica que comprende cangrelor y la segunda composición farmacéutica que comprende bivalirudina se pueden administrar independientemente al sujeto en una forma de dosificación oral, una forma de dosificación intravenosa de bolo, o una forma de dosificación de infusión intravenosa continua. La primera y segunda composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. En aspectos preferidos, las composiciones farmacéuticas se administran al sujeto dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos de cuando se detectan síntomas tempranos o iniciales de infarto de miocardio. El curso de tratamiento puede durar un periodo de horas, días o semanas. Las composiciones farmacéuticas por lo tanto se puede administrar a un sujeto para prevenir infarto de miocardio durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o más horas después de que se detectan síntomas tempranos o iniciales de infarto de miocardio, y se puede repetir durante un número de días o semanas. En aspectos particulares, las composiciones farmacéuticas cada una se puede administrar independientemente al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, como un bolo intravenoso seguido por infusión intravenosa continua, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo particular, la administración es administración de las composiciones farmacéuticas al sujeto en una forma de dosificación de infusión intravenosa continua durante un periodo de al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 horas, o más. El tratamiento puede ser una vez, dos veces, tres veces o más veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia.

Sujetos

Como se utiliza en este documento, un "sujeto" sobre el que se pueden utilizar los productos de combinación de la presente invención se refiere a un animal, tal como un mamífero o una especie aviar, que incluye un humano, un primate no humano, un caballo, una vaca, una oveja, una cabra, un perro y un gato. Dichos sujetos pueden tener

trombosis del stent, estar en riesgo de desarrollar trombosis del stent, o estar experimentando implante de stent. Por lo tanto, los sujetos abarcados por los usos de la presente invención incluyen sujetos que experimentan implante de stent vascular y sujetos que hayan sido sometidos a implante de stent vascular.

En vista del hecho de que los sujetos sobre los cuales se practican algunos de los usos de la presente invención tienen condiciones de salud subyacentes que requieren el implante de un stent, el experto en la técnica comprenderá que los sujetos pueden tener varias características físicas adicionales. Por ejemplo, en cada una de las realizaciones de la presente invención, el sujeto puede tener una afección seleccionada del grupo que consiste de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio de elevación del segmento no ST (NSTEMI), angina estable, angina inestable, y síndrome coronario agudo. El sujeto puede tener aproximadamente 75 años de edad o menos, o el sujeto puede tener aproximadamente 75 años de edad o más. El sujeto puede ser macho o hembra. El sujeto puede tener aproximadamente 60 kg en peso o menos, o el sujeto puede tener aproximadamente 60 kg en peso o más. El sujeto puede tener una tasa de filtración glomerular de referencia (TFG) de aproximadamente 50 o menos, o el sujeto puede tener una TFG de referencia de aproximadamente 50 o más. El sujeto puede haber recibido un inhibidor de la glucoproteína periprocedimiento lib/IIIa, o el sujeto puede no haber recibido un inhibidor de la glucoproteína periprocedimiento lib/IIIa. El sujeto puede haber recibido heparina no fraccionada periprocedimiento (UFH), o el sujeto puede no haber recibido UFH. El sujeto puede haber recibido heparina periprocedimiento de bajo peso molecular (LMWH), o el sujeto puede no haber recibido LMWH periprocedimiento. El sujeto puede haber recibido bivalirudina periprocedimiento, o el sujeto puede no haber recibido bivalirudina periprocedimiento. El sujeto puede haber recibido clopidogrel periprocedimiento, o el sujeto puede no haber recibido clopidogrel periprocedimiento.

Para caracterizar adicionalmente a los sujetos a los que se pueden utilizar los productos combinados de la presente invención, se observa que el sujeto puede haber sufrido una apoplejía, o el sujeto puede no haber sufrido una apoplejía. El sujeto puede tener diabetes mellitus o el sujeto puede no tener diabetes mellitus. El sujeto puede tener hipertensión, o el sujeto puede no tener hipertensión. El sujeto puede tener hiperlipidemia, o el sujeto puede no tener hiperlipidemia. El sujeto puede haber sufrido un infarto de miocardio, o el sujeto puede no haber sufrido un infarto de miocardio. El sujeto puede tener antecedentes familiares de enfermedad de las arterias coronarias (CAD), o el sujeto puede no tener antecedentes familiares de CAD. El sujeto puede haber sido sometido a angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), o el sujeto puede no haber sido sometido a PTCA. El sujeto puede haber sido sometido a una intervención coronaria percutánea (PCI), o el sujeto puede no haber sido sometido a PCI. El sujeto puede haber sido sometido a un baipás de arteria coronaria (CABG), o el sujeto puede no haber sido sometido a CABG. El sujeto puede tener insuficiencia cardíaca congestiva, o el sujeto puede no tener insuficiencia cardíaca congestiva. El sujeto puede tener enfermedad arterial periférica (PAD), o el sujeto puede no tener PAD. El sujeto puede tener trombosis del stent en más de una arteria o vena.

Resultados del uso del producto de combinación

Cada uno de los usos mencionados en la presente invención pueden incluir la etapa adicional de medir el efecto o la eficacia del producto de combinación durante o después de la administración de los compuestos. En un ejemplo, la etapa adicional de medir un efecto del producto de combinación se puede realizar aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 10, 15, 20 o 24 horas, o más, después de la finalización de un uso de la invención. Los efectos que pueden medirse en los usos de la presente invención incluyen un aumento en el diámetro luminal dentro del stent, una disminución en el tamaño del trombo del stent y una menor incidencia de infarto de miocardio. Cada uno de estos efectos demostraría la efectividad del producto de combinación que comprende la composición farmacéutica.

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la presente invención) - Bloqueo de plaquetas intravenosas con cangrelor versus placebo durante la intervención coronaria percutánea

En este ejemplo, se examinó la eficacia de cangrelor versus placebo cuando se administró a pacientes durante la intervención coronaria percutánea (PCI).

Los pacientes se inscribieron en 218 sitios en 18 países desde octubre de 2006 hasta mayo de 2009. Los pacientes fueron asignados al azar en un diseño doble ciego, controlado con placebo, doble simulado para recibir (i) bolo e infusión de placebo o (ii) cangrelor 30 µg/kg en bolo y 4 µg/kg/min de infusión durante la duración de la PCI, con una duración mínima de infusión de 2 horas y un máximo de 4 horas. Los pacientes en el grupo de placebo del ensayo recibieron 600 mg de clopidogrel al final del procedimiento, mientras que los pacientes en el grupo de cangrelor recibieron 600 mg de clopidogrel después del final de la infusión de cangrelor (Figura 1).

Los criterios de inclusión para el ensayo fueron los siguientes: edad ≥18 años; angiografía coronaria diagnóstica que revela lesiones ateroscleróticas susceptibles de PCI con o sin implante de stent; y evidencia de infarto de miocardio de elevación del segmento no ST o angina inestable. La angina estable se permitió inicialmente al comienzo del ensayo antes de una enmienda al protocolo. El diagnóstico de infarto de miocardio de elevación del segmento no ST requirió troponina I o T mayor que el límite superior de la normalidad dentro de las 24 horas posteriores a la aleatorización (o si los resultados de troponina no estaban disponibles en ese momento, isoenzima de banda de la creatina quinasa-miocrática [CK-MB] mayor que el límite superior de lo normal). El diagnóstico de angina inestable requirió molestias isquémicas en el pecho que ocurrieron en reposo y duraron ≥10 minutos dentro de las 24 horas previas a la

aleatorización y a los cambios electrocardiográficos dinámicos; también se requieren edad ≥ 65 años y/o diabetes mellitus.

Los criterios de exclusión incluyeron lo siguiente: uso previo de tienopiridina en los últimos 7 días, procedimiento de PCI en etapas planificado en el que la segunda etapa ocurriría ≤ 30 días después del primer PCI, admisión planificada durante <12 horas después de PCI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST dentro de las 48 horas posteriores a la aleatorización, embarazo conocido o sospechado, mujeres lactantes, mayor riesgo de sangrado (apoplejía isquémico en el último año o cualquier apoplejía hemorrágico previo), tumor intracraneal, malformación arteriovenosa cerebral, aneurisma intracraneal, trauma reciente (<1 mes) o cirugía mayor (que incluye el injerto de derivación de la arteria coronaria), uso actual de warfarina, sangrado activo, índice internacional normalizado conocido >1.5 , trastorno de sangrado pasado o presente, recuento de plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$, hipertensión severa (presión arterial sistólica >180 mm Hg o diastólica presión arterial >110 mm Hg), terapia fibrinolítica o uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en las 12 horas anteriores a la aleatorización.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el compuesto de muerte, infarto de miocardio o revascularización promovida por isquemia a las 48 horas. El análisis primario se realizó en una población de intención de tratamiento modificada. Se realizaron análisis confirmatorios en una población con intención de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluyeron las tasas individuales de muerte, infarto de miocardio, nuevo infarto de miocardio de onda Q, revascularización promovida por isquemia, cierre abrupto de vasos o apoplejía a las 48 horas. También se registró la muerte a los 30 días y 1 año. El comité de eventos clínicos adjudicó infarto de miocardio, infarto de miocardio de onda Q, revascularización promovida por isquemia, trombosis de stent y apoplejía (isquémico o hemorrágico). La definición de trombosis del stent fue similar a la definición del Consorcio de Investigación Académica de la trombosis definitiva del stent. Después de la revisión de los análisis preespecificados, se examinaron dos criterios de valoración exploratorios menos dependientes de la determinación de biomarcadores periprocedimiento. Los criterios de valoración exploratorios, que estaban compuestos por criterios de valoración preestablecidos y adjudicados, eran el compuesto de muerte, infarto de miocardio de onda Q o revascularización promovida por isquemia y el compuesto de muerte, infarto de miocardio de onda Q o trombosis de stent. Se compararon el sangrado y los eventos adversos durante 48 horas.

Análisis estadísticos: Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población de intención de tratamiento modificada, definida como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y se sometieron a la PCI de referencia. Todos los análisis relacionados con la seguridad se realizaron en la población de seguridad, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio asignado. Los pacientes en los análisis de seguridad fueron asignados a un grupo de tratamiento basado en el tratamiento realmente recibido, no como aleatorizado. Los análisis por intención de tratamiento también se presentan para la divulgación completa de los resultados. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas utilizando un nivel de significancia de 0.05. La comparación del criterio de valoración primario entre los grupos de cangrelor y placebo se realizó mediante el cálculo de una tasa de probabilidad (OR) con intervalos de confianza (CI) del 95% que lo acompañan mediante regresión logística. La regresión logística también se utilizó para analizar la mayoría de los criterios de valoración secundarios restantes. El ensayo tuvo un poder del 85% para detectar una reducción del 25% en el criterio de valoración primario, suponiendo una tasa de eventos del 7.7% en el grupo de placebo, con un tamaño de muestra proyectado de 6400 pacientes.

Se incluyeron un total de 5362 pacientes en la población con intención de tratamiento; de estos, 5301 formaron la población primaria de análisis de intención de tratamiento modificada (Figura 2). Hubo 61 pacientes que no fueron incluidos porque no recibieron el fármaco del estudio o no se sometieron a PCI. Las características de referencia coincidieron bien en los dos grupos (Tabla 1).

Tabla 1 - Características de referencia para poblaciones ITT, MITT y de seguridad

	ITT		MITT		Seguridad	
	Cangrelor (N=2693)	Clopidogrel (N=2669)	Cangrelor (N=2656)	Clopidogrel (N=2645)	Cangrelor (N=2662)	Clopidogrel (N=2650)
Edad, años	63.0 (54.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)
Sexo, No. (%)						
Macho	1938 (72.0)	1877 (70.3)	1909 (71.9)	1863 (70.4)	1915 (71.9)	1866 (70.4)
Hembra	755 (28.0)	792 (29.7)	747 (28.1)	782 (29.6)	747 (28.1)	784 (29.6)
Raza, No. (%)						
Blanca	2039 (76.0)	2024 (76.0)	2015 (76.1)	2006 (76.0)	2017 (76.0)	2009 (76.0)
Asiática	482 (18.0)	476 (17.9)	475 (17.9)	473 (17.9)	477 (18.0)	474 (17.9)
Negra	80 (3.0)	73 (2.7)	75 (2.8)	72 (2.7)	76 (2.9)	73 (2.8)
Hispanica	75 (2.8)	85 (3.2)	74 (2.8)	84 (3.2)	75 (2.8)	84 (3.2)
Otra	8 (0.3)	5 (0.2)	8 (0.3)	5 (0.2)	8 (0.3)	5 (0.2)

	ITT		MITT		Seguridad	
	Cangrelor (N=2693)	Clopidogrel (N=2669)	Cangrelor (N=2656)	Clopidogrel (N=2645)	Cangrelor (N=2662)	Clopidogrel (N=2650)
Peso, kg	80.0 (70.0, 92.0)	80.0 (70.0, 92.0)	80.0 (70.0, 92.0)	80.0 (70.0, 92.0)	80.0 (70.0, 92.0)	80.0 (70.0, 92.0)
Altura, cm	170.0 (163.0, 176.0)	170.0 (163.0, 176.0)	170.0 (163.0, 176.0)	170.0 (163.0, 176.0)	170.0 (163.0, 176.0)	170.0 (163.0, 176.0)
Angina estable, No. (%)	145 (5.4)	142 (5.3)	139 (5.2)	140 (5.3)	138 (5.2)	141 (5.3)
Angina inestable, No. (%)	949 (35.2)	918 (34.4)	939 (35.4)	909 (34.4)	940 (35.3)	911 (34.4)
NSTEMI, No. (%)	1599 (59.4)	1609 (60.3)	1578 (59.4)	1596 (60.3)	1584 (59.5)	1598 (60.3)
Historial médico, No. (%)						
Diabetes mellitus	828 (30.8)	868 (32.6)	812 (30.6)	862 (32.6)	815 (30.6)	862 (32.6)
Fumador actual	850 (31.8)	806 (30.4)	842 (31.9)	799 (30.4)	845 (31.9)	799 (30.3)
Hipertensión	1994 (74.3)	1979 (74.5)	1972 (74.5)	1962 (74.5)	1974 (74.4)	1966 (74.5)
Hiperlipidemia	1342 (53.5)	1347 (54.0)	1324 (53.6)	1332 (53.9)	1325 (53.5)	1335 (53.9)
Apoplejía/TIA	162 (6.0)	160 (6.0)	159 (6.0)	158 (6.0)	160 (6.0)	158 (6.0)
Historia familiar de CAD	918 (36.4)	901 (36.0)	902 (36.2)	890 (35.9)	907 (36.4)	891 (35.9)
MI	645 (24.1)	683 (25.7)	640 (24.2)	679 (25.8)	641 (24.2)	680 (25.7)
PTCA/PCI	381 (14.2)	411 (15.5)	374 (14.1)	409 (15.5)	377 (14.2)	409 (15.5)
CABG	203 (7.5)	223 (8.4)	199 (7.5)	221 (8.4)	200 (7.5)	221 (8.3)
HF congestiva	210 (7.8)	192 (7.2)	206 (7.8)	191 (7.2)	208 (7.8)	191 (7.2)
PAD	126 (4.8)	143 (5.5)	122 (4.7)	142 (5.5)	124 (4.8)	142 (5.5)
Medicamentos periféricos, No (%)						
Bivalirudina	565 (21.0)	561 (21.0)	559 (21.0)	555 (21.0)	561 (21.1)	556 (21.0)
UFH	1714 (63.7)	1709 (64.1)	1699 (64.0)	1695 (64.1)	1701 (63.9)	1699 (64.1)
LMWH	487 (18.1)	501 (18.8)	481 (18.1)	497 (18.8)	484 (18.2)	497 (18.8)
GP IIb/IIIa	245 (9.1)	247 (9.3)	241 (9.1)	244 (9.2)	242 (9.1)	244 (9.2)
Tratamiento de estudio						
Número de vasos diana, No. (%)						
1	2231 (83.7)	2211 (83.3)	2218 (83.6)	2201 (83.3)	2217 (83.6)	2202 (83.3)
2	414 (15.5)	412 (15.5)	414 (15.6)	412 (15.6)	414 (15.6)	412 (15.6)
3	19 (0.7)	29 (1.1)	19 (0.7)	29 (1.1)	19 (0.7)	29 (1.1)
Stent con liberación de fármaco, No. (%)	1037 (38.9)	1023 (38.6)	1033 (38.9)	1021 (38.6)	1032 (38.9)	1022 (38.7)
Stent de no liberación de fármaco, No. (%)	1514 (56.8)	1515 (57.1)	1509 (56.9)	1510 (57.1)	1509 (56.9)	1510 (57.1)
Complicaciones angiográficas (sitio reportado)						
Cierre abrupto amenazado	10 (0.4)	9 (0.3)	10 (0.4)	9 (0.3)	10 (0.4)	9 (0.3)
Procedimiento no exitoso	84 (3.1)	97 (3.7)	81 (3.1)	95 (3.6)	81 (3.1)	95 (3.6)
Cierre abrupto del vaso	13 (0.5)	16 (0.6)	13 (0.5)	16 (0.6)	13 (0.5)	16 (0.6)
Trombo nuevo o sospechosa de trombo	14 (0.5)	15 (0.6)	14 (0.5)	15 (0.6)	14 (0.5)	15 (0.6)
Trombosis del stent aguda	1 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.0)	5 (0.2)
Necesidad de CABG urgente	5 (0.2)	4 (0.2)	5 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.1)
Fármaco de estudio IV administrado, No. (%)	2663 (98.9)	2649 (99.3)	2656 (100.0)	2645 (100.0)	2662 (100.0)	2650 (100.0)

	ITT		MITT		Seguridad	
	Cangrelor (N=2693)	Clopidogrel (N=2669)	Cangrelor (N=2656)	Clopidogrel (N=2645)	Cangrelor (N=2662)	Clopidogrel (N=2650)
Bolo administrado, No. (%)	2663 (98.9)	2649 (99.3)	2656 (100.0)	2645 (100.0)	2662 (100.0)	2650 (100.0)
Infusión administrada, No. (%)	2659 (98.7)	2649 (99.3)	2654 (99.9)	2645 (100.0)	2658 (99.8)	2650 (100.0)
Duración de la infusión, hrs	2.1 (2.0, 2.3)	2.1 (2.0, 2.3)	2.1 (2.0, 2.3)	2.1 (2.0, 2.3)	2.1 (2.0, 2.3)	2.1 (2.0, 2.3)
Fármaco de estudio oral administrado, No. (%)	2630 (97.7)	2626 (98.4)	2629 (99.0)	2625 (99.2)	2629 (98.8)	2627 (99.1)
Las variables se presentan como mediana (25th, 75th) a menos que se indique lo contrario. CABG denota injerto de derivación de arteria coronaria; CAD, enfermedad de la arteria coronaria; GP, glucoproteína; HF, insuficiencia cardíaca; ITT, intención de tratamiento; IV, intravenoso; LMWH, heparina de bajo peso molecular; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; NSTEMI, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST; PAD, enfermedad arterial periférica; PCI, intervención coronaria percutánea; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea; TIA, ataque isquémico transitorio; UFH, heparina no fraccionada.						

La mayoría de los pacientes se inscribieron con infarto de miocardio de elevación del segmento no ST (59.8%). Durante PCI, la heparina no fraccionada fue la antitrombina más utilizada (63.9%) y se utilizaron inhibidores IIb/IIIa de glucoproteína con moderación (9.2%). Los stents con liberación de fármaco se utilizaron con menos frecuencia que los stents de metal no recubierto (38.7% vs 56.9%). El tiempo de admisión a PCI fue corto (mediana de 7.9 horas [3.3, 24.1]). El criterio de valoración primario se produjo en el 7.0% de los pacientes que recibieron cangrelor y el 8.0% de los pacientes que recibieron placebo (OR 0.87; CI del 95%: 0.71 a 1.07; P=0,17) (Tabla 2, Figura 3A).

Tabla 2: Criterios de valoración finales de 48 horas para MITT, ITT y poblaciones de seguridad

	MITT			
	Cangrelor (N=2656)	Clopidogrel (N=2645)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR (criterio de valor primario)	185 (7.0)	210 (8.0)	0.867 (0.706, 1.065)	0.1746
MI	177 (6.7)	191 (7.2)	0.917 (0.742, 1.133)	0.4207
IDR	19 (0.7)	24 (0.9)	0.786 (0.430, 1.439)	0.4354
Todas las causas de mortalidad	6 (0.2)	18 (0.7)	0.330 (0.131, 0.833)	0.0190
Apoplejía	7 (0.3)	5 (0.2)	1.394 (0.442, 4.398)	0.5708
Trombosis del stent	5 (0.2)	16 (0.6)	0.310 (0.113, 0.847)	0.0223
MI de onda Q	4 (0.2)	8 (0.3)	0.497 (0.149, 1.652)	0.2538
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	23 (0.9)	41 (1.6)	0.554 (0.332, 0.926)	0.0243
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	13 (0.5)	34 (1.3)	0.377 (0.199, 0.717)	0.0029
	ITT			
	Cangrelor (N=2693)	Clopidogrel (N=2669)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR	187 (6.9)	213 (8.0)	0.859 (0.701, 1.054)	0.1456
MI	177 (6.6)	192 (7.2)	0.906 (0.734, 1.120)	0.3632

IDR	19 (0.7)	26 (1.0)	0.721 (0.398, 1.307)	0.2814
Todas las causas de mortalidad	8 (0.3)	19 (0.7)	0.415 (0.181, 0.950)	0.0374
Apoplejía	7 (0.3)	6 (0.2)	1.155 (0.388, 3.442)	0.7954
Trombosis del stent	5 (0.2)	16 (0.6)	0.308 (0.113, 0.842)	0.0218
MI de onda Q	4 (0.1)	9 (0.3)	0.439 (0.135, 1.428)	0.1713
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	25 (0.9)	44 (1.7)	0.558 (0.341, 0.915)	0.0207
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	15 (0.6)	36 (1.4)	0.409 (0.224, 0.749)	0.0038
	Seguridad			
	Cangrelor (N=2662)	Clopidogrel (N=2650)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR	185 (7.0)	212 (8.0)	0.858 (0.699, 1.053)	0.1436
MI	176 (6.6)	193 (7.3)	0.901 (0.729, 1.113)	0.3322
IDR	19 (0.7)	25 (0.9)	0.754 (0.414, 1.373)	0.3561
Todas las causas de mortalidad	7 (0.3)	18 (0.7)	0.385 (0.161, 0.924)	0.0326
Apoplejía	7 (0.3)	5 (0.2)	1.394 (0.442, 4.396)	0.5712
Trombosis del stent	5 (0.2)	16 (0.6)	0.310 (0.113, 0.846)	0.0223
MI de onda Q	4 (0.2)	9 (0.3)	0.441 (0.136, 1.435)	0.1738
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	24 (0.9)	42 (1.6)	0.564 (0.341, 0.935)	0.0263
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	14 (0.5)	35 (1.3)	0.395 (0.212, 0.735)	0.0034
Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. CI denota intervalo de confianza; IDR, revascularización promovida por isquemia; ITT, intención de tratamiento; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; OR, tasa de probabilidad.				

No hubo diferencias significativas en el infarto de miocardio global, el infarto de miocardio de onda Q o la revascularización promovida por isquemia (Tabla 2). Las tasas de trombosis del stent fueron significativamente más bajas con cangrelor (0.2% vs 0.6% [OR 0.31, CI 95% 0.11-0.85; P=0.022]) (Figura 3B). La tasa de mortalidad a las 48 horas fue significativamente menor en el grupo de cangrelor (0.2% vs 0.7% [OR 0.33, CI 95% 0.13-0.83; P=0.019]), aunque a los 30 días, esta diferencia ya no fue significativa (Tabla 3, Figura 3C).

Tabla 3 - criterios de valoración de 30 días para poblaciones ITT, MITT, y de Seguridad

	ITT			
	Cangrelor (N=2693)	Clopidogrel (N=2669)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR	230 (8.6)	254 (9.6)	0.885 (0.734, 1.067)	0.1999
MI	190 (7.1)	202 (7.6)	0.924 (0.752, 1.135)	0.4515

ES 2 773 040 T3

IDR	37 (1.4)	49 (1.8)	0.743 (0.483, 1.142)	0.1752
Todas las causas de mortalidad	36 (1.3)	47 (1.8)	0.754 (0.487, 1.167)	0.2048
Trombosis del stent	15 (0.6)	29 (1.1)	0.508 (0.272, 0.950)	0.0340
MI de onda Q	8 (0.3)	15 (0.6)	0.526 (0.222, 1.242)	0.1425
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	69 (2.6)	94 (3.5)	0.718 (0.524, 0.984)	0.0396
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	51 (1.9)	77 (2.9)	0.648 (0.453, 0.927)	0.0174
	MITT			
	Cangrelor (N=2656)	Clopidogrel (N=2645)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR	226 (8.5)	249 (9.5)	0.892 (0.739, 1.078)	0.2365
MI	189 (7.1)	201 (7.6)	0.929 (0.756, 1.142)	0.4831
IDR	37 (1.4)	46 (1.7)	0.796 (0.515, 1.231)	0.3054
Todas las causas de mortalidad	33 (1.2)	45 (1.7)	0.725 (0.461, 1.140)	0.1635
Trombosis del stent	15 (0.6)	28 (1.1)	0.529 (0.282, 0.993)	0.0477
MI de onda Q	8 (0.3)	14 (0.5)	0.566 (0.237, 1.352)	0.2003
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	66 (2.5)	89 (3.4)	0.730 (0.528, 1.008)	0.0560
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	48 (1.8)	73 (2.8)	0.647 (0.447, 0.935)	0.0203
	Seguridad			
	Cangrelor (N=2662)	Clopidogrel (N=2650)	OR (95% CI)	Valor P
Criterios de valoración adjudicados				
Muerte/MI/IDR	226 (8.5)	251 (9.5)	0.884 (0.732, 1.067)	0.1999
MI	188 (7.1)	203 (7.7)	0.913 (0.743, 1.122)	0.3887
IDR	37 (1.4)	47 (1.8)	0.779 (0.504, 1.202)	0.2584
Todas las causas de mortalidad	34 (1.3)	45 (1.7)	0.747 (0.477, 1.170)	0.2024
Trombosis del stent	15 (0.6)	28 (1.1)	0.529 (0.282, 0.993)	0.0475
MI de onda Q	8 (0.3)	15 (0.6)	0.528 (0.224, 1.248)	0.1455
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	67 (2.5)	90 (3.4)	0.732 (0.531, 1.010)	0.0572
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	49 (1.8)	74 (2.8)	0.651 (0.452, 0.938)	0.0212

Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. CI denota intervalo de confianza; IDR, revascularización promovida por isquemia; ITT, intención de tratamiento; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; OR, tasa de probabilidad.

Algo contradictorio, en el subgrupo de 1659 pacientes inscritos sin elevación de troponina de referencia, el criterio de valoración primario de eficacia se redujo con cangrelor de 7.2% a 4.6% (OR 0.62, CI 95% 0.41, 0.95; P=0.0266). Por lo tanto, se realizaron análisis exploratorios en la población general del estudio que examinó los dos criterios de valoración clínicos siguientes: muerte, infarto de miocardio de onda Q o trombosis del stent; y muerte, infarto de miocardio con onda Q o revascularización promovida por isquemia. Estos criterios de valoración se redujeron significativamente a favor del cangrelor.

Las tasas mayores o menores de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) o la utilización global de estreptoquinasa y activador de plasminógeno de tejido para sangrado severo o moderado de las arterias coronarias ocluidas (GUSTO) no fueron significativamente diferentes entre los grupos, aunque las tasas de sangrado mayor y menor de cateterización aguda y estrategia de triaje de intervención urgente (ACUITY), y el sangrado leve GUSTO fueron significativamente mayores con cangrelor (Tabla 4).

Tabla 4: Eventos sangrado de 48 horas para la población de seguridad

Eventos de sangrado	Cangrelor (N=2662)	Placebo (N=2650)	Tasa de probabilidad (95% CI)	Valor P
Sangrado en el sitio de acceso que requiere intervención radiológica o quirúrgica	8 (0.3)	10 (0.4)	0.796 (0.314, 2.019)	0.6307
Hematoma ≥5 cm en el sitio de punción	115 (4.3)	71 (2.7)	1.640 (1.214, 2.216)	0.0013
Hemorragia intracraneal	2 (0.1)	1 (0.0)	1.992 (0.180, 21.978)	0.5738
Intraocular	0 (0.0)	0 (0.0)		
Reoperación por sangrado	1 (0.0)	1 (0.0)	0.995 (0.062, 15.924)	0.9975
Retroperitoneal	2 (0.1)	1 (0.0)	1.992 (0.180, 21.978)	0.5738
Equimosis	95 (3.6)	57 (2.2)	1.684 (1.207, 2.349)	0.0022
Epistaxis	6 (0.2)	12 (0.5)	0.497 (0.186, 1.325)	0.1622
Hematoma <5 cm en el sitio de punción	150 (5.6)	119 (4.5)	1.270 (0.992, 1.626)	0.0577
Secreción en lugar de la punción	125 (4.7)	91 (3.4)	1.385 (1.052, 1.825)	0.0204
Trombocitopenia	2 (0.1)	3 (0.1)	0.663 (0.111, 3.973)	0.6532
Compromiso hemodinámico	7 (0.3)	5 (0.2)	1.395 (0.442, 4.400)	0.5704
Cualquier transfusión de sangre	26 (1.0)	16 (0.6)	1.624 (0.869, 3.034)	0.1285
Cualquier transfusión de plaquetas	4 (0.2)	2 (0.1)	1.992 (0.365, 10.887)	0.4263
Cualquier transfusión de glóbulos rojos	25 (0.9)	15 (0.6)	1.665 (0.876, 3.166)	0.1197
Caída de hemoglobina y/o hematocrito	33 (1.2)	35 (1.3)	0.938 (0.581, 1.514)	0.7927
Criterios de puntuación de sangrado				
Criterios de ACUITY				
Sangrado menor	320 (12.0)	246 (9.3)	1.335 (1.120, 1.592)	0.0013
Sangrado mayor	147 (5.5)	93 (3.5)	1.607 (1.232, 2.096)	0.0005
Criterios de GUSTO				
Sangrado leve	427 (16.0)	310 (11.7)	1.442 (1.232, 1.688)	<.0001
Sangrado moderado	20 (0.8)	13 (0.5)	1.536 (0.762, 3.093)	0.2300

Eventos de sangrado	Cangrelor (N=2662)	Placebo (N=2650)	Tasa de probabilidad (95% CI)	Valor P
Sangrado severo/potencialmente mortal	9 (0.3)	6 (0.2)	1.495 (0.531, 4.205)	0.4462
Criterios TIMI				
Sangrado menor	22 (0.8)	16 (0.6)	1.372 (0.719, 2.618)	0.3376
Sangrado mayor	4 (0.2)	9 (0.3)	0.442 (0.136, 1.436)	0.1742
Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. Las opciones de sangrado según cada criterio no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, un paciente puede tener un sangrado clínicamente significativo y un sangrado menor según los criterios de ACUITY, si hay más de 1 sangrado presente. Cada paciente se contó solo una vez para cada nivel de criterio, independientemente del número de sangrados identificados bajo cada criterio. El sangrado enumerado aquí incluyó el sangrado relacionado con CABG.				

La diferencia en el sangrado mayor de ACUITY se debió a un exceso de hematomas en la ingle, pero no a formas más graves de sangrado. Las tasas de transfusión de glóbulos rojos no fueron significativamente diferentes (0.9% con cangrelor versus 0.6% con placebo; $P=0.12$). En particular, los pacientes con mayor riesgo de sangrado, como los

5 ancianos o aquellos con apoplejía previa o ataque isquémico transitorio, no tuvieron una mayor tasa de transfusión con cangrelor (Figura 4). No hubo diferencias en la tasa de arritmia (2.3% vs 2.4%; $P=0.7664$) y la incidencia de disnea fue mayor con cangrelor (1.4% [37] vs 0.5% [14]; $P=0.0019$).

Los resultados demuestran que cangrelor redujo significativamente los criterios de valoración preespecificados importantes, que incluyen la trombosis del stent y la mortalidad.

10

Ejemplo 2 (no de acuerdo con la presente invención) - Inhibición de plaquetas con cangrelor en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea

En este ejemplo, se examinó la eficacia de cangrelor versus clopidogrel cuando se administró a pacientes antes de la intervención coronaria percutánea (PCI).

15

Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían angina estable, angina inestable o MI elevación del segmento no ST (NSTEMI) con enfermedad coronaria obstructiva y estaban programados para someterse a PCI. También fueron elegibles 1000 pacientes adicionales con STEMI para quienes se planificó una PCI primaria. Una enmienda al protocolo emitida en mayo de 2007 requería que los pacientes tuvieran características definidas de un síndrome coronario agudo (ya sea STEMI sometido a PCI primaria planificada o un síndrome coronario agudo NSTEMI con biomarcadores cardíacos positivos o dolor torácico con cambios electrocardiográficos dinámicos en pacientes ≥ 65 años o con diabetes) Los pacientes no pudieron haber recibido fibrinólisis o inhibidores IIb/IIIa de glucoproteína en las 12 horas anteriores o clopidogrel > 75 mg/día en los 5 días anteriores.

20

Los pacientes se aleatorizaron en una forma 1:1 doble ciego, doble simulado utilizando un sistema IVRS para cangrelor o clopidogrel. Todos los pacientes recibieron un bolo intravenoso de 30 $\mu\text{g/kg}$ de cangrelor o placebo seguido de una infusión intravenosa de 4 $\mu\text{g/kg/min}$ (Figura 5). La infusión comenzó dentro de los 30 minutos previos a la PCI y continuó durante al menos 2 horas o hasta la conclusión del procedimiento de referencia, lo que dure más. A discreción del médico tratante, la infusión podría continuar durante 4 horas. Los pacientes recibieron 600 mg de clopidogrel encapsulado (cuatro cápsulas de 150 mg) o placebo en el momento de la infusión. Para permitir la transición de cangrelor intravenoso a clopidogrel oral, los pacientes ingirieron otras cuatro cápsulas (clopidogrel para pacientes con cangrelor, placebo para pacientes con clopidogrel) al finalizar la infusión del fármaco del estudio. La duración del clopidogrel diario después del procedimiento se dejó a discreción del médico tratante, aunque no se permitió clopidogrel adicional más allá de la medicación del estudio prescrita hasta el día siguiente al procedimiento índice.

30

Todos los pacientes recibieron aspirina 75-325 mg según los estándares del sitio local. Los anticoagulantes adyuvantes (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, bivalirudina o fondaparinux) y el uso del procedimiento de los inhibidores IIb/IIIa de glucoproteína fueron determinados por el médico tratante.

40

El criterio de valoración principal de eficacia fue el compuesto de 48 horas de mortalidad por todas las causas, MI o revascularización promovida por isquemia. Los criterios de valoración de eficacia secundaria preespecificados incluyeron el compuesto de mortalidad o MI a las 48 horas y 30 días; el compuesto de mortalidad, MI o revascularización promovida por isquemia a los 30 días; los componentes de los criterios de valoración compuestos a las 48 horas y 30 días; apoplejía a las 48 horas; cierre abrupto, cierre abrupto amenazado, necesidad de injerto de baipás de la arteria coronaria urgente o procedimiento no exitoso durante la PCI índice; trombosis de stent aguda (24 horas) y subaguda (48 horas); y mortalidad por todas las causas a los 6 meses y 1 año.

45

Se evaluaron las tasas de MI y revascularización promovida por isquemia hasta 30 días después del procedimiento de referencia. La revascularización promovida por la isquemia se definió como síntomas de isquemia miocárdica que conducen a una revascularización urgente (dentro de las 24 horas posteriores al último episodio de isquemia), que debe haber ocurrido después de la conclusión del procedimiento de referencia (es decir, la extracción del cable guía). Los nuevos cambios electrocardiográficos, el edema pulmonar agudo, las arritmias ventriculares o la inestabilidad hemodinámica también podrían constituir evidencia de isquemia.

El MI se definió por una nueva onda Q (duración >0.03 segundos) en dos derivaciones electrocardiográficas contiguas o elevaciones de creatina quinasa (CK) y CK-MB, que incluyen un aumento de CK-MB ≥ 3 veces el límite superior local o normal y, cuando los biomarcadores se elevaron antes de la PCI, un 50% adicional por encima del valor de referencia (Thygesen K. et al, *Circulation* 116: 2634-53 (2007)). Se requirió una medición de troponina de referencia para los pacientes sometidos a PCI urgente. Las mediciones de CK-MB se obtuvieron a las 2, 10, 17 y 24 horas después de la PCI. La trombosis del stent se definió utilizando los criterios del Academic Research Consortium (Cutlip DE et al., *Circulation* 115: 2344-51 (2007)).

El sangrado se evaluó hasta 48 horas utilizando definiciones clínicas y de laboratorio. Se utilizaron múltiples definiciones de sangrado para la divulgación completa de los riesgos de sangrado asociados con el cangrelor: (1) Criterios de la utilización global de la estreptoquinasa y del activador del plasminógeno tisular para las arterias coronarias ocluidas (GUSTO) (The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 329: 673-82 (1993); leve, moderada o grave/potencialmente mortal con base en el uso de transfusiones y la presencia/ausencia de compromiso hemodinámico); (2) Criterios de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) (Chesebro JH et al., *Circulation* 76: 142-54 (1987); sangrado menor o mayor con base los hallazgos clínicos y de laboratorio); (3) Criterios de estrategia de triaje de intervención urgente y cateterismo agudo (ACUITY) (Stone GW et al., *N Engl J Med* 355: 2203-16 (2006); utilizando una evaluación clínica detallada, cambios en la hemoglobina, hematomas >5 cm y necesidad para transfusión de sangre). Los investigadores informaron eventos adversos graves y adversos de acuerdo con la guía de la Conferencia Internacional sobre Armonización (Documentos de orientación de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Sitio web de la Administración de Fármacos y Alimentos de EE. UU.) (Consultado el 8 de octubre de 2009, en el sitio web de la FDA que comienza con "www." y termina con "fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm122049.htm").

Un comité independiente de eventos clínicos revisó y juzgó la sospecha de MI, revascularización promovida por isquemia, trombosis de stent y apoplejía cegado al conocimiento de la medicación del estudio (Mahaffey KW et al., *Am Heart J* 143: 242- 8 (2002)).

La determinación del MI periprocedimiento puede ser un desafío cuando la mayoría de los pacientes tienen biomarcadores elevados y una sola muestra de referencia. Después de que se completaron y revisaron los análisis iniciales, se realizaron compuestos post-hoc adicionales para comprender mejor el efecto potencial del fármaco sobre los resultados periprocedimientos que dependen menos de los biomarcadores (por ejemplo, Muerte, trombosis del stent y MI de onda Q).

El tamaño de la muestra se basó en la incidencia compuesta estimada de mortalidad por todas las causas, MI y revascularización promovida por isquemia a las 48 horas. Dado que no había información previa sobre el uso de cangrelor en el contexto de STEMI y PCI primaria y ante el desafío de medir el re-infarto en las primeras horas de STEMI, el criterio de valoración principal de eficacia excluyó a estos pacientes del análisis, aunque se incluyeron en análisis de seguridad. La tasa de eventos compuestos se estimó en 7% en el grupo de clopidogrel de control. El ensayo fue diseñado como un ensayo de superioridad para demostrar un beneficio del cangrelor sobre 600 mg de clopidogrel. Suponiendo una reducción del riesgo del 22%, un tamaño de muestra de 8000 pacientes proporcionaría aproximadamente un 82% de potencia con un nivel alfa de 0.05. El plan era incluir hasta 1000 pacientes con STEMI, elevando el tamaño de la muestra a 9000 pacientes.

El análisis de eficacia primaria se determinaría en la población de intención de tratamiento modificada (mITT), definida como todos los sujetos aleatorizados (excluyendo la cohorte STEMI) que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y se sometieron a la PCI de índice. La población de seguridad consistió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier fármaco del estudio. Los pacientes en los análisis de seguridad fueron asignados a un grupo de tratamiento basado en el tratamiento recibido, no como aleatorizado. Se informa el análisis ITT con y sin la cohorte STEMI.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas utilizando un nivel de significación de 0.05. La comparación del punto final primario entre los grupos de cangrelor y placebo se realizó al calcular una tasa de probabilidad (OR), con intervalos de confianza (CI) del 95% que lo acompañan, mediante regresión logística. La regresión logística se utilizó para analizar la mayoría de los criterios de valoración secundarios restantes. Las variables continuas se resumen por medianas y rangos intercuartiles. Las variables categóricas se resumen por frecuencias y porcentajes. En los análisis de eficacia secundarios, no se intentó ajustar los valores de P para el problema de multiplicidad. Estos análisis se consideraron exploratorios y generadores de hipótesis.

Al final del estudio, el 98% (n=8877) de los 9000 pacientes esperados se habían inscrito en 268 sitios en 14 países. Para los criterios de valoración de 48 horas y 30 días, el seguimiento del estado vital fue de 99.7% y 98.6%, respectivamente.

- 5 La demografía de valor de referencia en la población de ITT se muestra en la Tabla 5. La demografía de valor de referencia para las poblaciones de mITT y seguridad se muestra en las Tablas 6 y 7.

Tabla 5 - Características de valor de referencia para Población ITT

	ITT		ITT sin STEMI		ITT con STEMI	
Características de valor de referencia	Cangrelor (N=4433)	Clopidogrel (N=4444)	Cangrelor (N=3946)	Clopidogrel (N=3935)	Cangrelor (N=487)	Clopidogrel (N=509)
Edad, años	62.0 (54.0, 70.0)	62.0 (54.0, 71.0)	63.0 (55.0, 71.0)	62.0 (54.0, 71.0)	58.0 (51.0, 67.0)	61.0 (52.0, 70.0)
Sexo, No. (%)						
Macho	3275 (73.9)	3209 (72.2)	2891 (73.3)	2831 (71.9)	384 (78.9)	378 (74.3)
Hembra	1158 (26.1)	1235 (27.8)	1055 (26.7)	1104 (28.1)	103 (21.1)	131 (25.7)
Raza, No. (%)						
Blanca	3658 (82.6)	3626 (81.7)	3229 (81.9)	3184 (81.0)	429 (88.1)	442 (87.0)
Asiática	311 (7.0)	313 (7.1)	294 (7.5)	300 (7.6)	17 (3.5)	13 (2.6)
Negra	215 (4.9)	239 (5.4)	190 (4.8)	208 (5.3)	25 (5.1)	31 (6.1)
Hispanica	209 (4.7)	218 (4.9)	197 (5.0)	204 (5.2)	12 (2.5)	14 (2.8)
Otra	35 (0.8)	42 (1.0)	31 (0.8)	34 (0.9)	4 (0.8)	8 (1.6)
Peso, kg	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 98.0)	83 95.0 (72.0,	82.0 (72.0, 95.0)
Altura, cm	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)	173.0 (167.6, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)
Raza, No. (%)						
Angina estable, No. (%)	668 (15.1)	665 (15.0)	668 (16.9)	665 (16.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina inestable, No. (%)	1097 (24.7)	1088 (24.5)	1097 (27.8)	1088 (27.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSTEMI Urgente, No. (%)	639 (14.4)	640 (14.4)	639 (16.2)	640 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSTEMI, No. (%)	1542 (34.8)	1542 (34.7)	1542 (39.1)	1542 (39.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
STEMI, No. (%)	487 (11.0)	509 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	487 (100.0)	509 (100.0)
Historial médico No. (%)						
Diabetes mellitus	1350 (30.5)	1352 (30.5)	1248 (31.6)	1263 (32.1)	102 (20.9)	89 (17.5)
Fumador actual	1247 (28.5)	1283 (29.1)	1035 (26.6)	1076 (27.6)	212 (43.7)	207 (41.2)
Hipertensión	3181 (72.1)	3139 (71.0)	2900 (73.8)	2839 (72.4)	281 (58.1)	300 (60.0)
Hiperlipidemia	2825 (66.6)	2777 (65.5)	2590 (68.4)	2536 (67.4)	235 (51.5)	241 (50.8)
Apoplejía/TIA	223 (5.1)	227 (5.1)	208 (5.3)	205 (5.2)	15 (3.1)	22 (4.4)
Historia familiar de CAD	1843 (45.9)	1873 (46.5)	1656 (46.1)	1686 (47.1)	187 (43.7)	187 (41.6)

ES 2 773 040 T3

MI	1075 (24.6)	1089 (24.8)	1003 (25.9)	1007 (26.0)	72 (14.9)	82 (16.2)
PTCA/PCI	1266 (28.6)	1261 (28.5)	1193 (30.3)	1198 (30.6)	73 (15.0)	63 (12.4)
CABG	557 (12.6)	552 (12.4)	541 (13.7)	532 (13.5)	16 (3.3)	20 (3.9)
HF congestiva	333 (7.6)	338 (7.7)	319 (8.2)	322 (8.3)	14 (2.9)	16 (3.2)
PAD	323 (7.4)	315 (7.2)	294 (7.6)	290 (7.5)	29 (6.0)	25 (5.0)
Medicamentos periféricos, No. (%)						
Bivalirudina	1313 (29.6)	1337 (30.1)	1244 (31.5)	1250 (31.8)	69 (14.2)	87 (17.1)
UFH	2437 (55.0)	2452 (55.3)	2154 (54.6)	2155 (54.8)	283 (58.2)	297 (58.5)
LMWH	368 (8.3)	340 (7.7)	322 (8.2)	298 (7.6)	46 (9.5)	42 (8.3)
GP IIb/IIIa	1163 (26.3)	1183 (26.7)	909 (23.0)	927 (23.6)	254 (52.3)	256 (50.4)
Tratamiento de estudio						
Número de vasos diana, No. (%)						
1	3836 (88.0)	3796 (87.4)	3406 (87.3)	3360 (86.5)	430 (94.1)	436 (95.2)
2	484 (11.1)	509 (11.7)	457 (11.7)	488 (12.6)	27 (5.9)	21 (4.6)
3	38 (0.9)	36 (0.8)	38 (1.0)	35 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
Stent con liberación de fármaco, No. (%)	2581 (59.2)	2560 (59.0)	2422 (62.1)	2383 (61.4)	159 (34.8)	177 (38.6)
Stent de no liberación de fármaco, No. (%)	1640 (37.6)	1635 (37.7)	1367 (35.0)	1380 (35.5)	273 (59.7)	255 (55.7)
Complicaciones angiográficas (sitio reportado)						
Cierre abrupto amenazado	13 (0.3)	12 (0.3)	9 (0.2)	10 (0.3)	4 (0.9)	2 (0.4)
Procedimiento no exitoso	90 (2.1)	103 (2.4)	81 (2.1)	92 (2.4)	9 (2.0)	11 (2.4)
Cierre abrupto del vaso	24 (0.6)	22 (0.5)	20 (0.5)	19 (0.5)	4 (0.9)	3 (0.7)
Trombo nuevo o sospechosa de trombo	17 (0.4)	23 (0.5)	16 (0.4)	16 (0.4)	1 (0.2)	7 (1.5)
Trombosis del stent aguda	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Necesidad de CABG urgente	10 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)	7 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Fármaco de estudio IV administrado, No. (%)	4367 (98.5)	4355 (98.0)	3904 (99.0)	3883 (98.7)	463 (95.1)	472 (92.7)
Bolo administrado, No. (%)	4367 (98.5)	4354 (98.0)	3904 (99.0)	3883 (98.7)	463 (95.1)	471 (92.5)
Infusión administrada, No. (%)	4364 (98.5)	4353 (98.0)	3901 (98.9)	3882 (98.7)	463 (95.1)	471 (92.5)
Duración de la infusión, hrs	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)	2.0 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)

Fármaco de estudio oral administrado, No. (%)	4351 (98.2)	4345 (97.8)	3896 (98.8)	3882 (98.7)	455 (93.4)	463 (91.0)
Las variables se presentan como mediana (25th, 75th) a menos que se indique lo contrario. CABG denota injerto de derivación de arteria coronaria; CAD, enfermedad de la arteria coronaria; GP, glucoproteína; HF, insuficiencia cardíaca; ITT, intención de tratamiento; IV, intravenoso; LMWH, heparina de bajo peso molecular; MI, infarto de miocardio; NSTEMI, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST; PAD, enfermedad arterial periférica; PCI, intervención coronaria percutánea; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea; STEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; TIA, ataque isquémico transitorio; UFH, heparina no fraccionada.						

Tabla 6 -Población MITT y MITT NSTEMI

Características de valor de referencia	MITT		MITT NSTEMI	
	Cangrelor (N=4347)	Clopidogrel (N=4320)	Cangrelor (N=3897)	Clopidogrel (N=3871)
Edad, años	62.0 (54.0, 70.0)	62.0 (54.0, 71.0)	63.0 (55.0, 70.0)	62.0 (54.0, 71.0)
Sexo, No. (%)				
Macho	3212 (73.9)	3124 (72.3)	2854 (73.2)	2786 (72.0)
Hembra	1135 (26.1)	1196 (27.7)	1043 (26.8)	1085 (28.0)
Raza, No. (%)				
Blanca	3589 (82.7)	3516 (81.5)	3193 (82.0)	3127 (80.9)
Raza, No. (%)				
Asiática	306 (7.0)	312 (7.2)	289 (7.4)	299 (7.7)
Negra	208 (4.8)	230 (5.3)	185 (4.8)	205 (5.3)
Hispanica	205 (4.7)	214 (5.0)	194 (5.0)	201 (5.2)
Otra	34 (0.8)	42 (1.0)	31 (0.8)	34 (0.9)
Peso, kg	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)
Altura, cm	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)
Angina estable, No. (%)	659 (15.2)	645 (14.9)	659 (16.9)	645 (16.7)
Angina inestable, No. (%)	1088 (25.0)	1071 (24.8)	1088 (27.9)	1071 (27.7)
NSTEMI Urgente, No. (%)	627 (14.4)	632 (14.6)	627 (16.1)	632 (16.3)
NSTEMI, No. (%)	1523 (35.0)	1523 (35.3)	1523 (39.1)	1523 (39.3)
STEMI, No. (%)	450 (10.4)	449 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Historial médico, No. (%)				
Diabetes mellitas	1327 (30.5)	1313 (30.4)	1233 (31.7)	1238 (32.0)
Fumador actual	1229 (28.6)	1245 (29.0)	1025 (26.6)	1057 (27.5)
Hipertensión	3122 (72.2)	3045 (70.9)	2865 (73.8)	2788 (72.3)
Hiperlipidemia	2771 (66.6)	2705 (65.7)	2555 (68.3)	2491 (67.3)
Apoplejía/TIA	220 (5.1)	218 (5.1)	206 (5.3)	201 (5.2)
Historia familiar de CAD	1809 (45.9)	1825 (46.6)	1637 (46.1)	1656 (47.1)
MI	1059 (24.7)	1054 (24.7)	991 (25.9)	983 (25.8)
PTCA/PCI	1247 (28.8)	1229 (28.6)	1181 (30.4)	1172 (30.4)
CABG	546 (12.6)	537 (12.4)	533 (13.7)	521 (13.5)
HF congestiva	325 (7.5)	326 (7.6)	314 (8.1)	311 (8.1)
PAD	320 (7.5)	304 (7.2)	292 (7.6)	282 (7.4)
Medicamentos periféricos, No. (%)				
Bivalirudina	1298 (29.9)	1316 (30.5)	1232 (31.6)	1232 (31.8)
UFH	2399 (55.2)	2404 (55.7)	2134 (54.8)	2132 (55.1)
LMWH	364 (8.4)	334 (7.7)	319 (8.2)	297 (7.7)
GP IIb/IIIa	1148 (26.4)	1160 (26.9)	903 (23.2)	921 (23.8)
Tratamiento de estudio				
Número de vasos diana, No. (%)				
1	3818 (88.0)	3772 (87.4)	3395 (87.3)	3345 (86.5)
2	482 (11.1)	506 (11.7)	455 (11.7)	485 (12.5)
3	38 (0.9)	36 (0.8)	38 (1.0)	35 (0.9)
Stent con liberación de fármaco, No. (%)	2572 (59.3)	2547 (59.0)	2415 (62.1)	2375 (61.4)
Stent de no liberación de fármaco, No. (%)	1632 (37.6)	1628 (37.7)	1362 (35.0)	1375 (35.6)

Complicaciones angiográficas (sitio reportado)				
Cierre abrupto amenazado	13 (0.3)	12 (0.3)	9 (0.2)	10 (0.3)
Procedimiento no exitoso	90 (2.1)	103 (2.4)	81 (2.1)	92 (2.4)
Cierre abrupto del vaso	24 (0.6)	22 (0.5)	20 (0.5)	19 (0.5)
Trombo nuevo o sospechosa de trombo	17 (0.4)	22 (0.5)	16 (0.4)	16 (0.4)
Trombosis del stent aguda	2 (0.0)	5 (0.1)	2(0.1)	5 (0.1)
Necesidad de CABG urgente	8 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
Fármaco de estudio IV administrado, No. (%)	4345 (100.0)	4317 (99.9)	3895 (99.9)	3868 (99.9)
Bolo administrado, No. (%)	4345 (100.0)	4316 (99.9)	3895 (99.9)	3868 (99.9)
Infusión administrada, No. (%)	4344 (99.9)	4317 (99.9)	3894 (99.9)	3868 (99.9)
Duración de infusión, hrs	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)
Fármaco de estudio oral administrado, No. (%)	4329 (99.6)	4305 (99.7)	3884 (99.7)	3863 (99.8)

Las variables se presentan como mediana (25th, 75th) a menos que se indique lo contrario. CABG denota injerto de derivación de arteria coronaria; CAD, enfermedad de la arteria coronaria; GP, glucoproteína; HF, insuficiencia cardíaca; IV, intravenoso; LMWH, heparina de bajo peso molecular; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; NSTEMI, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST; PAD, enfermedad arterial periférica; PCI, intervención coronaria percutánea; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea; STEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; TIA, ataque isquémico transitorio; UFH, heparina no fraccionada.

Tabla 7 -Población de seguridad

Características de valor de referencia	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)
Edad, años	62.0 (54.0, 70.0)	62.0 (54.0, 71.0)
Sexo, No. (%)		
Macho	3229 (73.8)	3149 (72.1)
Hembra	1145 (26.2)	1216 (27.9)
Raza, No. (%)		
Blanca	3610 (82.6)	3558 (81.6)
Asiática	309 (7.1)	312 (7.2)
Negra	208 (4.8)	233 (5.3)
Hispanica	206 (4.7)	215 (4.9)
Otra	36 (0.8)	41 (1.0)
Peso, kg	84.0 (73.0, 97.0)	84.0 (73.0, 97.0)
Altura, cm	172.0 (165.0, 178.0)	172.0 (165.0, 178.0)
Angina estable, No. (%)	661 (15.1)	654 (15.0)
Angina inestable, No. (%)	1091 (24.9)	1074 (24.6)
NSTEMI Urgente, No. (%)	629 (14.4)	634 (14.5)
NSTEMI, No. (%)	1529 (35.0)	1529 (35.0)
Raza, No. (%)		
STEMI, No. (%)	463 (10.6)	475 (10.9)
Historial médico, No. (%)		
Diabetes mellitus	1337 (30.6)	1325 (30.4)
Fumador actual	1233 (28.5)	1257 (29.0)
Hipertensión	3143 (72.2)	3083 (71.0)
Hiperlipidemia	2787 (66.6)	2728 (65.6)
Apoplejía/TIA	220 (5.1)	221 (5.1)
Historia familiar de CAD	1818 (45.8)	1838 (46.5)
MI	1064 (24.7)	1067 (24.8)
PTCA/PCI	1253 (28.7)	1237 (28.4)
CABG	550 (12.6)	540 (12.4)
HF congestiva	328 (7.6)	332 (7.7)
PAD	321 (7.5)	309 (7.2)
Medicamentos periféricos, No. (%)		
Bivalirudina	1299 (29.7)	1320 (30.2)
UFH	2413 (55.2)	2424 (55.5)
LMWH	365 (8.4)	340 (7.8)

GP IIb/IIIa	1154 (26.4)	1170 (26.8)
Tratamiento de estudio		
Número de vasos diana, No. (%)		
1	3819 (88.0)	3771 (87.4)
2	482 (11.1)	506 (11.7)
3	38 (0.9)	36 (0.8)
Stent con liberación de fármaco, No. (%)	2572 (59.3)	2547 (59.0)
Stent de no liberación de fármaco, No. (%)	1633 (37.6)	1627 (37.7)
Complicaciones angiográficas (sitio reportado)		
Cierre abrupto amenazado	13 (0.3)	12 (0.3)
Procedimiento no exitoso	90 (2.1)	103 (2.4)
Cierre abrupto del vaso	24 (0.6)	22 (0.5)
Trombo nuevo o sospechosa de trombo	17 (0.4)	22 (0.5)
Trombosis del stent aguda	2 (0.0)	5 (0.1)
Necesidad de CABG urgente	8 (0.2)	6 (0.1)
Fármaco de estudio IV administrado, No. (%)	4368 (99.9)	4354 (99.7)
Bolo administrado, No. (%)	4368 (99.9)	4353 (99.7)
Infusión administrada, No. (%)	4365 (99.8)	4352 (99.7)
Duración de infusión, hrs	2.1 (2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.2)
Complicaciones angiográficas (sitio reportado)		
Fármaco de estudio oral administrado, No. (%)	4352 (99.5)	4344 (99.5)
Las variables se presentan como mediana (25th, 75th) a menos que se indique lo contrario. CABG denota injerto de baipás de la arteria coronaria; CAD, enfermedad de la arteria coronaria; GP, glucoproteína; HF, insuficiencia cardíaca; IV, intravenoso; LMWH, heparina de bajo peso molecular; MI, infarto de miocardio; NSTEMI, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST; PAD, enfermedad arterial periférica; PCI, intervención coronaria percutánea; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea; STEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; TIA, ataque isquémico transitorio; UFH, heparina no fraccionada.		

No hubo diferencias significativas con respecto a las características de referencia. Los pacientes inscritos eran típicos de una población de PCI contemporánea, siendo en su mayoría hombres y con una mediana de edad de 62 años (54.0, 71.0). La diabetes se observó en el 30.5%, mientras que la mayoría de los pacientes presentaban hipertensión o hiperlipidemia. Los eventos cardíacos previos incluyeron MI en 24.7% y revascularización en 41.1% (28.6% PCI, 12.5% de injerto de baipás). Casi la mitad (49%) de los pacientes inscritos tenían NSTEMI en el valor inicial, mientras que la angina estable y la angina inestable fueron los diagnósticos iniciales en 15.0% y 24.6%, respectivamente. La cohorte STEMI incluyó 996 (11.2%) pacientes.

Durante el procedimiento índice, la mayoría de los pacientes (55.1%) recibieron heparina no fraccionada, y el 29.9% recibió bivalirudina. Los inhibidores IIb/IIIa de glucoproteína se utilizaron en 26.5% y la mayoría recibió eptifibatida (75.0%). Casi todos (98%) pacientes en la población ITT recibieron el fármaco del estudio. Los sitios recibieron instrucciones de iniciar PCI dentro de los 30 minutos de las cápsulas de clopidogrel.

Se intentó PCI en todos menos 161 pacientes (1.8%), 65 en el grupo de cangrelor (1.5%) y 96 en el grupo de clopidogrel (2.2%). La mediana de duración de la PCI fue de 0.4 horas (0.2, 0.6) y la mediana del tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la PCI fue de 6.3 horas (2.6, 23.7). La mayoría de los procedimientos involucraron PCI de uno o dos vasos (87.7% y 11.4%, respectivamente). Los stents con liberación de fármacos se utilizaron en la mayoría de las intervenciones (59.1%), los stents de metal no recubierto se utilizaron en el 37.6%.

El cangrelor fue equivalente a 600 mg de clopidogrel en el compuesto primario de mortalidad por todas las causas, MI o revascularización promovida por isquemia a las 48 horas (7.5% vs 7.1%; OR 1.05, CI 95% 0.88, 1.24; P=0.59) (Tabla 8).

Tabla 8 –Criterios de valoración de 48 horas para Población MITT sin STEMI

Criterios de valoración adjudicados	MITT Sin STEMI			
	Cangrelor (N=3897)	Clopidogrel (N=3871)	OR (95% CI)	Valor P

Muerte/MI/IDR (criterio de valor primario)	290 (7.5)	276 (7.1)	1.05 (0.88, 1.24)	0.59
MI	278 (7.1)	256 (6.6)	1.09 (0.91, 1.29)	0.36
IDR	13 (0.3)	23 (0.6)	0.56 (0.28, 1.11)	0.10
Todas las causas de mortalidad	8 (0.2)	5 (0.1)	1.59 (0.52, 4.87)	0.42
Trombosis del stent	7 (0.2)	11 (0.3)	0.63 (0.25, 1.63)	0.34
Apoplejía	6 (0.2)	7 (0.2)	0.85 (0.29, 2.54)	0.77
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.3)	0.40 (0.12, 1.27)	0.12
Criterios de valoración exploratorios				
Muerte/MI de onda Q/IDR	23 (0.6)	34 (0.9)	0.67 (0.39, 1.14)	0.14
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	18 (0.5)	23 (0.6)	0.78 (0.42, 1.44)	0.42

El compuesto primario de eficacia no difirió a los 30 días (Tabla 9). Las Figuras 6A y 6B muestran los datos OR del criterio de valoración primario para subgrupos clave.

5 Tabla 9: Criterios de valoración de 30 días para poblaciones ITT, MITT y de seguridad

	ITT			
	Cangrelor (N=4433)	Clopidogrel (N=4444)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/ID R	381 (8.7)	373 (8.5)	1.026 (0.884, 1.192)	0.7332
MI	318 (7.3)	293 (6.7)	1.095 (0.929, 1.291)	0.2799
IDR	62 (1.4)	69 (1.6)	0.899 (0.637, 1.271)	0.5475
Todas las causas de mortalidad	40 (0.9)	47 (1.1)	0.852 (0.558, 1.301)	0.4583
Trombosis del stent	27 (0.6)	30 (0.7)	0.902 (0.535, 1.519)	0.6973
MI de onda Q	9 (0.2)	15 (0.3)	0.601 (0.263, 1.374)	0.2273
Muerte/MI de onda Q/IDR	102 (2.3)	119 (2.7)	0.856 (0.655, 1.119)	0.2550
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	68 (1.6)	82 (1.9)	0.829 (0.599, 1.146)	0.2560
	ITT Sin STEMI			
	Cangrelor (N=3946)	Clopidogrel (N=3935)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	345 (8.8)	332 (8.6)	1.037 (0.886, 1.215)	0.6481
MI	298 (7.6)	276 (7.1)	1.081 (0.912, 1.281)	0.3718
IDR	46 (1.2)	54 (1.4)	0.846 (0.569, 1.257)	0.4072
Todas las causas de mortalidad	32 (0.8)	31 (0.8)	1.027 (0.626, 1.687)	0.9148
Trombosis del stent	20 (0.5)	20 (0.5)	0.995 (0.535, 1.852)	0.9877
MI de onda Q	7 (0.2)	15 (0.4)	0.463 (0.189, 1.138)	0.0933
Muerte/MI de onda Q/IDR	79 (2.0)	88 (2.3)	0.891 (0.656, 1.211)	0.4620
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	54 (1.4)	56 (1.4)	0.959 (0.658, 1.397)	0.8276
	ITT Con STEMI			
	Cangrelor (N=487)	Clopidogrel (N=509)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	36 (7.6)	41 (8.2)	0.929 (0.582, 1.480)	0.7553
MI	20 (4.2)	17 (3.4)	1.263 (0.653, 2.441)	0.4882

ES 2 773 040 T3

IDR	16 (3.4)	15 (3.0)	1.139 (0.557, 2.331)	0.7210
Todas las causas de mortalidad	8 (1.7)	16 (3.2)	0.524 (0.222, 1.235)	0.1397
Trombosis del stent	7 (1.5)	10 (2.0)	0.741 (0.280, 1.962)	0.5460
MI de onda Q	2 (0.4)	0 (0.0)	---	---
Muerte/MI de onda Q/IDR	23 (4.9)	31 (6.2)	0.778 (0.447, 1.355)	0.3760
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	14 (3.0)	26 (5.2)	0.560 (0.289, 1.085)	0.0859
MITT				
	Cangrelor (N=4347)	Clopidogrel (N=4320)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	376 (8.7)	360 (8.4)	1.042 (0.895, 1.211)	0.5979
MI	315 (7.3)	292 (6.8)	1.078 (0.914, 1.271)	0.3747
IDR	60 (1.4)	66 (1.5)	0.902 (0.634, 1.283)	0.5660
Todas las causas de mortalidad	40 (0.9)	38 (0.9)	1.046 (0.670, 1.635)	0.8419
MITT				
	Cangrelor (N=4347)	Clopidogrel (N=4320)	OR (95% CI)	Valor P
Trombosis del stent	27 (0.6)	30 (0.7)	0.894 (0.530, 1.506)	0.6728
MI de onda Q	9 (0.2)	15 (0.4)	0.595 (0.260, 1.362)	0.2194
Muerte/MI de onda Q/IDR	100 (2.3)	107 (2.5)	0.927 (0.703, 1.222)	0.5904
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	68 (1.6)	73 (1.7)	0.924 (0.663, 1.290)	0.6439
MITT Sin STEMI				
	Cangrelor (N=3897)	Clopidogrel (N=3871)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	342 (8.9)	326 (8.5)	1.044 (0.891, 1.224)	0.5950
MI	297 (7.7)	276 (7.2)	1.072 (0.905, 1.272)	0.4208
IDR	44 (1.1)	52 (1.4)	0.837 (0.559, 1.254)	0.3882
Todas las causas de mortalidad	32 (0.8)	27 (0.7)	1.177 (0.704, 1.967)	0.5355
Trombosis del stent	20 (0.5)	20 (0.5)	0.991 (0.533, 1.846)	0.9783
MI de onda Q	7 (0.2)	15 (0.4)	0.462 (0.188, 1.134)	0.0917
Muerte/MI de onda Q/IDR	77 (2.0)	82 (2.1)	0.930 (0.679, 1.273)	0.6489
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	54 (1.4)	52 (1.4)	1.030 (0.702, 1.511)	0.8799
MITT Con STEMI				
	Cangrelor (N=450)	Clopidogrel (N=449)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	34 (7.8)	34 (7.7)	1.015 (0.619, 1.665)	0.9534
MI	18 (4.1)	16 (3.6)	1.146 (0.577, 2.278)	0.6965
IDR	16 (3.7)	14 (3.2)	1.165 (0.561, 2.416)	0.6825
Todas las causas de mortalidad	8 (1.8)	11 (2.5)	0.732 (0.292, 1.838)	0.5072

Trombosis del stent	7 (1.6)	10 (2.3)	0.705 (0.266, 1.869)	0.4821
MI de onda Q	2 (0.5)	0 (0.0)	---	---
Muerte/MI de onda Q/IDR	23 (5.3)	25 (5.6)	0.929 (0.519, 1.663)	0.8039
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	14 (3.2)	21 (4.7)	0.665 (0.334, 1.325)	0.2464
Seguridad				
	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	379 (8.8)	365 (8.5)	1.040 (0.895, 1.209)	0.6074
MI	318 (7.4)	293 (6.8)	1.090 (0.925, 1.285)	0.3039
IDR	60 (1.4)	67 (1.6)	0.893 (0.628, 1.268)	0.5257
Todas las causas de mortalidad	40 (0.9)	41 (0.9)	0.974 (0.629, 1.508)	0.9053
Trombosis del stent	27 (0.6)	30 (0.7)	0.898 (0.533, 1.513)	0.6858
MI de onda Q	9 (0.2)	15 (0.3)	0.598 (0.262, 1.368)	0.2236
Muerte/MI de onda Q/IDR	100 (2.3)	111 (2.6)	0.897 (0.682, 1.179)	0.4364
Seguridad				
	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI de onda Q/trombosis del Stent	68 (1.6)	76 (1.8)	0.892 (0.641, 1.240)	0.4954
Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. CI denota intervalo de confianza; IDR, ITT, intención de tratamiento; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; OR, tasa de probabilidad; STEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST.				

5 Los eventos de sangrado de cuarenta y ocho horas observados en la población de seguridad (incluidos aquellos con STEMI) se encuentran en la Tabla 10. Los eventos adversos informados fueron comparables entre los grupos (26.4 % de cangrelor, 25.7% de clopidogrel) y la interrupción del fármaco del estudio debido a un evento adverso fue inusual en ambos grupos (0.5% en ambos). Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y similares entre los grupos (2.7% en ambos). Se informó disnea en el 1.0% de los pacientes con cangrelor en comparación con el 0.4% de los pacientes con clopidogrel (P=0.001).

Tabla 10 - Eventos de sangrado de 48 horas para la población de seguridad

Eventos de sangrado	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
Sangrado en el sitio de acceso que requiere intervención radiológica o quirúrgica	6 (0.1)	10 (0.2)	0.60 (0.22, 1.65)	0.32
Hematoma ≥5 cm en el sitio de punción	85 (1.9)	76 (1.7)	1.12 (0.82, 1.53)	0.48
Hemorragia intracraneal	1 (0.0)	0 (0.0)		
Intraocular	2 (0.0)	0 (0.0)		
Reoperación por sangrado	1 (0.0)	1 (0.0)	1.00 (0.06, 15.96)	1.00
Retroperitoneal	15 (0.3)	10 (0.2)	1.50 (0.67, 3.34)	0.32
Equimosis	284 (6.5)	234 (5.4)	1.23 (1.03, 1.47)	0.03
Epistaxis	9 (0.2)	22 (0.5)	0.41 (0.19, 0.89)	0.02
Hematoma <5 cm en el sitio de punción	251 (5.7)	222 (5.1)	1.14 (0.94, 1.37)	0.18
Secreción en lugar de la punción	400 (9.1)	319 (7.3)	1.28 (1.10, 1.49)	0.002
Trombocitopenia	6 (0.1)	7 (0.2)	0.86 (0.29, 2.55)	0.78

Eventos de sangrado	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
Compromiso hemodinámica	9 (0.2)	11 (0.3)	0.82 (0.34, 1.97)	0.65
Cualquier transfusión de sangre	46 (1.1)	42 (1.0)	1.09 (0.72, 1.67)	0.68
Cualquier transfusión de plaquetas	6 (0.1)	5 (0.1)	1.20 (0.37, 3.93)	0.77
Caída de hemoglobina y/o hematocrito	91 (2.1)	63 (1.4)	1.45 (1.05, 2.01)	0.02
Criterios de puntuación de sangrado				
Criterios de ACUITY				
Sangrado menor	768 (17.6)	663 (15.2)	1.19 (1.06, 1.33)	0.003
Sangrado mayor	158 (3.6)	126 (2.9)	1.26 (0.99, 1.60)	0.06
Criterios de GUSTO				
Sangrado leve	858 (19.6)	739 (16.9)	1.20 (1.07, 1.34)	0.001
Sangrado moderado	41 (0.9)	34 (0.8)	1.21 (0.76, 1.90)	0.42
Sangrado severo/potencialmente mortal	10 (0.2)	11 (0.3)	0.91 (0.39, 2.14)	0.82
Criterios TIMI				
Sangrado menor	36 (0.8)	26 (0.6)	1.39 (0.84, 2.30)	0.21
Sangrado mayor	19 (0.4)	14 (0.3)	1.36 (0.68, 2.71)	0.39
Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. Las opciones de sangrado según cada criterio no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, un paciente puede tener un sangrado clínicamente significativo y un sangrado menor según los criterios de ACUITY, si hay más de 1 sangrado presente. Cada paciente se contó solo una vez para cada nivel de criterio, independientemente del número de sangrados identificados bajo cada criterio.				

Los criterios de valoración clave secundarios y exploratorios compuestos (post-hoc) se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Criterios de valoración de 30 días para poblaciones ITT, MITT y de seguridad

	MITT Sin STEMI			
	Cangrelor (N=3897)	Clopidogrel (N=3871)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR (criterio de valoración primario preespecificado)	290 (7.5)	276 (7.1)	1.048 (0.883, 1.243)	0.5929
MI	278 (7.1)	256 (6.6)	1.085 (0.910, 1.294)	0.3616
IDR	13 (0.3)	23 (0.6)	0.560 (0.283, 1.108)	0.0957
Todas las causas de mortalidad	8 (0.2)	5 (0.1)	1.591 (0.520, 4.869)	0.4155
Trombosis del stent	7 (0.2)	11 (0.3)	0.632 (0.245, 1.631)	0.3427
Apoplejía	6 (0.2)	7 (0.2)	0.852 (0.286, 2.536)	0.7730
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.3)	0.397 (0.124, 1.267)	0.1186
Muerte/MI de onda Q/IDR	23 (0.6)	34 (0.9)	0.670 (0.394, 1.140)	0.1399
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	18 (0.5)	23 (0.6)	0.777 (0.419, 1.442)	0.4233
	ITT			
	Cangrelor (N=4433)	Clopidogrel (N=4444)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	312 (7.1)	297 (6.7)	1.058 (0.898, 1.248)	0.4990

ES 2 773 040 T3

MI	294 (6.7)	265 (6.0)	1.122 (0.945, 1.331)	0.1899
IDR	21 (0.5)	31 (0.7)	0.678 (0.389, 1.182)	0.1710
Todas las causas de mortalidad	9 (0.2)	11 (0.2)	0.821 (0.340, 1.983)	0.6607
Trombosis del stent	11 (0.2)	15 (0.3)	0.735 (0.337, 1.603)	0.4393
Apoplejía	6 (0.1)	8 (0.2)	0.752 (0.261, 2.170)	0.5986
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.2)	0.401 (0.126, 1.279)	0.1226
Muerte/MI de onda Q/IDR	32 (0.7)	48 (1.1)	0.667 (0.425, 1.045)	0.0770
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	23 (0.5)	33 (0.7)	0.698 (0.409, 1.191)	0.1869
ITT Sin STEMI				
	Cangrelor (N=3946)	Clopidogrel (N=3935)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	292 (7.4)	277 (7.1)	1.056 (0.890, 1.252)	0.5323
MI	278 (7.1)	256 (6.5)	1.090 (0.914, 1.299)	0.3378
IDR	15 (0.4)	23 (0.6)	0.649 (0.338, 1.246)	0.1943
Todas las causas de mortalidad	8 (0.2)	6 (0.2)	1.331 (0.461, 3.839)	0.5969
Trombosis del stent	7 (0.2)	11 (0.3)	0.634 (0.246, 1.638)	0.3469
Apoplejía	6 (0.2)	7 (0.2)	0.855 (0.287, 2.546)	0.7784
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.3)	0.398 (0.125, 1.272)	0.1202
Muerte/MI de onda Q/IDR	25 (0.6)	35 (0.9)	0.711 (0.425, 1.190)	0.1941
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	18 (0.5)	24 (0.6)	0.747 (0.405, 1.379)	0.3511
ITT Con STEMI				
	Cangrelor (N=487)	Clopidogrel (N=509)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	20 (4.1)	20 (3.9)	1.054 (0.560, 1.985)	0.8703
MI	16 (3.3)	9 (1.8)	1.900 (0.831, 4.341)	0.1280
IDR	6 (1.2)	8 (1.6)	0.786 (0.271, 2.283)	0.6584
Todas las causas de mortalidad	1 (0.2)	5 (1.0)	0.209 (0.024, 1.793)	0.1534
Trombosis del stent	4 (0.8)	4 (0.8)	1.052 (0.262, 4.321)	0.9428
Apoplejía	0 (0.0)	1 (0.2)	---	---
MI de onda Q	0 (0.0)	0 (0.0)	---	---
Muerte/MI de onda Q/IDR	7 (1.5)	13 (2.6)	0.560 (0.222, 1.416)	0.2204
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	5 (1.0)	9 (1.8)	0.580 (0.193, 1.743)	0.3320
MITT				
	Cangrelor (N=4347)	Clopidogrel (N=4320)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	308 (7.1)	293 (6.8)	1.049 (0.889, 1.238)	0.5709
MITT				
	Cangrelor (N=4347)	Clopidogrel (N=4320)	OR (95% CI)	Valor P

MI	292 (6.7)	264 (6.1)	1.107 (0.932, 1.315)	0.2451
IDR	19 (0.4)	30 (0.7)	0.628 (0.353, 1.118)	0.1140
Todas las causas de mortalidad	9 (0.2)	9 (0.2)	0.995 (0.394, 2.508)	0.9910
Trombosis del stent	11 (0.3)	15 (0.3)	0.729 (0.334, 1.588)	0.4261
Apoplejía	6 (0.1)	7 (0.2)	0.852 (0.286, 2.538)	0.7742
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.2)	0.397 (0.125, 1.268)	0.1190
Muerte/MI de onda Q/IDR	30 (0.7)	45 (1.0)	0.661 (0.416, 1.051)	0.0801
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	23 (0.5)	31 (0.7)	0.737 (0.429, 1.265)	0.2681
MITT Con STEMI				
	Cangrelor (N=450)	Clopidogrel (N=449)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	18 (4.0)	17 (3.8)	1.064 (0.541, 2.092)	0.8578
MI	14 (3.1)	8 (1.8)	1.778 (0.739, 4.282)	0.1991
IDR	6 (1.3)	7 (1.6)	0.857 (0.286, 2.571)	0.7833
Todas las causas de mortalidad	1 (0.2)	4 (0.9)	0.249 (0.028, 2.235)	0.2143
Trombosis del stent	4 (0.9)	4 (0.9)	1.002 (0.249, 4.033)	0.9975
Apoplejía	0 (0.0)	0 (0.0)	---	---
MI de onda Q	0 (0.0)	0 (0.0)	---	---
Muerte/MI de onda Q/IDR	7 (1.6)	11 (2.5)	0.632 (0.243, 1.645)	0.3473
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	5 (1.1)	8 (1.8)	0.622 (0.202, 1.917)	0.4084
Seguridad				
	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
Muerte/MI/IDR	310 (7.1)	294 (6.7)	1.058 (0.896, 1.248)	0.5073
MI	294 (6.7)	265 (6.1)	1.116 (0.940, 1.325)	0.2091
Seguridad				
	Cangrelor (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)	OR (95% CI)	Valor P
IDR	19 (0.4)	30 (0.7)	0.631 (0.355, 1.123)	0.1175
Todas las causas de mortalidad	9 (0.2)	9 (0.2)	0.999 (0.396, 2.519)	0.9984
Trombosis del stent	11 (0.3)	15 (0.3)	0.732 (0.336, 1.595)	0.4326
Apoplejía	6 (0.1)	7 (0.2)	0.856 (0.288, 2.550)	0.7803
MI de onda Q	4 (0.1)	10 (0.2)	0.399 (0.125, 1.273)	0.1207
Muerte/MI de onda Q/IDR	30 (0.7)	45 (1.0)	0.664 (0.417, 1.056)	0.0834
Muerte/MI de onda Q/Trombosis del stent	23 (0.5)	31 (0.7)	0.740 (0.431, 1.271)	0.2751
Las variables se presentan como No. (%) a menos que se indique lo contrario. CI denota intervalo de confianza; IDR, revascularización promovida por isquemia; ITT, intención de tratamiento; MI, infarto de miocardio; MITT, intención de tratamiento modificada; OR, tasa de probabilidad.				

Se realizó un subestudio en 15 sitios para evaluar la función plaquetaria durante la infusión y para evaluar si la administración de una infusión de cangrelor antes de la administración de clopidogrel 600 mg tiene algún efecto sobre la inhibición plaquetaria por clopidogrel. Los pacientes en el subestudio debían ser clopidogrel sin tratamiento previo y no pudieron haber recibido inhibición IIb/IIIa de la glucoproteína durante el procedimiento. Los parámetros de la función plaquetaria se midieron utilizando el ensayo VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, San Diego, CA). Se tomaron muestras antes de la administración del fármaco del estudio, aproximadamente a las 2 horas (durante la infusión de cangrelor/placebo) y 10 horas o al día siguiente después de la aleatorización.

Las unidades de reacción de P2Y₁₂ (PRU) de referencia mediana del ensayo VerifyNow P2Y₁₂ fueron 335 en el grupo de cangrelor (264, 384; n=97) y 329 en el grupo de clopidogrel (285.5, 376.5; n=100). Durante la infusión del fármaco del estudio, la PRU mediana fue significativamente menor en el grupo de cangrelor (93.5; 40.0, 173.5; n=64) en comparación con el grupo de clopidogrel durante el mismo período de tiempo (277; 206.0, 355.0; n=74). A las 12-24 horas después de la interrupción de la infusión de cangrelor, la PRU mediana fue de 228 en el grupo de cangrelor (156.0, 298.0; n=87) y 206 en el grupo de clopidogrel (135.0, 274.0; n=87).

Los resultados de este estudio demostraron que los beneficios de la infusión de cangrelor fueron equivalentes a los de 600 mg de clopidogrel utilizando el criterio de valoración primario predefinido, aunque con cangrelor se lograron niveles significativamente más altos de inhibición de plaquetas periprocedimientos.

Ejemplo 3 - Compatibilidad de la inyección de cangrelor con bivalirudina

El cangrelor es un agente antiplaquetario en investigación en desarrollo clínico. Además del cangrelor, a los pacientes se les pueden administrar otros fármacos por vía parenteral a través de la administración conjunta del sitio Y. La compatibilidad física de la inyección de cangrelor con bivalirudina durante la administración conjunta del sitio Y simulada se evaluó mediante observación visual, medición electrónica de la turbidez y evaluación del contenido de partículas.

Se suministró Cangrelor para inyección en frascos liofilizados de un solo uso de 50 mg (The Medicines Company, Parsippany, New Jersey). Cada frasco se reconstituyó con 5 mL de agua estéril para inyección para dar una solución de 10 mg/mL. Los contenidos de 5 mL de cada frasco se retiraron utilizando una jeringa y una aguja y se transfirieron a una bolsa de 50 mL de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP (B. Braun, Bethlehem, Pensilvania) produciendo una concentración diluida de 1 mg/mL. La bivalirudina se preparó por separado en una inyección de cloruro de sodio al 0.9% o en una inyección de dextrosa al 5% (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois) a una concentración final de 5 mg/mL.

Muestras de 5 mL de la solución diluida de 1 mg/mL de cangrelor se combinaron por separado con muestras de 5 mL de las diluciones de bivalirudina en tubos de cultivo de vidrio de borosilicato de 15 mL incoloros (Kimble, División de Owens-Illinois, Toledo, OH.) con tapas de polipropileno (Kimble, División de Owens-Illinois) como se describe en Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 50: 2359-63 (1993). Cada una de las soluciones de muestra se pasó a través de un filtro de 0.22 µm (Millex-GV, Millipore Products, Bedford, MA) a medida que se introducía en el tubo. Cada combinación se preparó por duplicado, invirtiendo el orden de adición del fármaco entre las dos muestras.

Como controles, cangrelor 1 mg/mL en inyección de cloruro de sodio al 0.9% y las soluciones de bivalirudina se diluyeron cada una con un volumen igual de inyección de cloruro de sodio al 0.9% y por separado con inyección de dextrosa al 5% a una concentración de 0.5 mg/mL a simular preparaciones de muestra de prueba.

La incompatibilidad en las combinaciones de cangrelor-bivalirudina se definió como cualquier material en partículas visible, turbidez sustancial o cambio de turbidez con respecto a aquel en los controles, o un cambio de color, formación de microprecipitado o desprendimiento de gas. Todas las muestras se examinaron visualmente a simple vista con luz fluorescente de laboratorio normal. Las combinaciones sin incompatibilidad visible obvia se examinaron adicionalmente utilizando un haz Tyndall (fuente de luz monodireccional de alta intensidad, Dolan-Jenner Industries, Woburn, MA) como se describe en Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 50: 2359-63 (1993). Las inspecciones se realizaron durante los primeros 15 minutos después de la preparación de la muestra y a intervalos de una y cuatro horas después de la preparación de la muestra. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C).

Las muestras también se evaluaron inmediatamente después de la preparación y una y cuatro horas después de la preparación utilizando un turbidímetro de corrección de color (Modelo 2100AN, Hach Company, Loveland, CO) como se describió previamente en Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 49: 1716-9 (1992); Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 50: 300-4 (1993). Se hicieron determinaciones por triplicado en cada una de las muestras. El contenido de partículas de las muestras se cuantificó después de cuatro horas utilizando un medidor/contador de partículas de oscurecimiento de luz (Modelo 9703, Hiac-Royco, División de Pacific Scientific Company, Grants Pass, Oregon) para determinar el contenido de partículas en el rango de tamaño de 2.04 a 112 µm (los límites de detección validados del medidor/contador de partículas) para verificar la ausencia de cantidades inaceptables de micropartículas. Se hicieron determinaciones por triplicado nuevamente utilizando el medidor/contador de partículas de oscurecimiento de luz en estas muestras para determinaciones de partículas. La inestabilidad física se definió como partículas visibles, turbidez,

cambio de color o un cambio (aumento o disminución) en el cambio de turbidez medido de 0.5 unidades de turbidez nefelométrica o más (Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 50: 2359-63 (1993); Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 49: 1716-9 (1992); Trissel L.A. et al., Am J Hosp Pharm 50: 300-4 (1993)).

- 5 El cangrelor 1 mg/mL en inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP, apareció visualmente en luz ambiente normal y cuando se vio utilizando un haz de Tyndall como un líquido transparente, incoloro y de flujo libre. La dilución inicial de 1 mg/mL fue esencialmente sin turbidez, teniendo una turbidez medida muy baja cerca de 0.13 unidades de turbidez nefelométrica (NTU). Cuando se diluyó a 0.5 mg/mL con una cantidad igual de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP o inyección de dextrosa al 5%, USP, de manera idéntica a la mezcla con cada uno de los fármacos de prueba
10 secundarios, el nivel de turbidez medido se mantuvo cerca de 0.13 NTU .

- Se descubrió que la dilución de cangrelor en cloruro de sodio al 0.9% era físicamente compatible con bivalirudina. Las combinaciones no mostraron cambios observables, tales como precipitación visible o formación de turbidez, formación de micropartículas o aumento de la turbidez medida, y parecían tener una claridad visual muy similar a la solución de cangrelor diluida con una cantidad igual de una solución acuosa simple, además de exhibir turbidez medida similar.
15

- Otras realizaciones de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solo a modo de ejemplo, con el alcance de la invención indicado por las siguientes reivindicaciones.
20

REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación que comprende una composición farmacéutica que comprende cangrelor y una composición farmacéutica que comprende bivalirudina para uso en el tratamiento o prevención de trombosis del stent en un sujeto en necesidad del mismo, en la reducción de la mortalidad en un sujeto que sufre de implante de stent, en el tratamiento o prevención de infarto de miocardio en un sujeto en necesidad del mismo, y/o en la reducción de la mortalidad en un sujeto que experimenta infarto de miocardio.
2. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la trombosis del stent se induce por implante de un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco en el sujeto.
3. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la trombosis del stent es trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía.
4. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que prevenir la trombosis del stent es prevención durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular.
5. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que implante de stent es durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular.
6. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el infarto de miocardio se induce por implante de un stent de metal no recubierto o un stent con liberación de fármaco en el sujeto, o el infarto de miocardio es provocado por trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía, la trombosis del stent muy tardía, o oclusión de una arteria coronaria.
7. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mortalidad es provocada por trombosis del stent intraprocedimiento, la trombosis del stent aguda, la trombosis del stent subaguda, la trombosis del stent tardía o trombosis del stent muy tardía.
8. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el infarto de miocardio se experimenta durante intervención coronaria percutánea (PCI) u otro implante de stent vascular.
9. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el infarto de miocardio es infarto de miocardio seleccionado del grupo que consiste de infarto de miocardio agudo, infarto de miocardio en curación, infarto de miocardio curado, infarto de miocardio de elevación del segmento no ST agudo y infarto de miocardio con elevación del segmento ST agudo.
10. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto está sufriendo o ha sufrido implante de stent vascular.
11. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto tiene una afección seleccionada del grupo que consiste de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio de elevación del segmento no ST (NSTEMI), angina estable, angina inestable, y síndrome coronario agudo.
12. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cangrelor y la bivalirudina están en una misma composición farmacéutica.
13. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cangrelor y la bivalirudina están en diferentes composiciones farmacéuticas.
14. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la composición farmacéutica que comprende cangrelor y la composición farmacéutica que comprende bivalirudina se administran al sujeto de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden.
15. El producto de combinación para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 o 10, en el que la composición farmacéutica que comprende cangrelor se administra al sujeto de forma oral, como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por una infusión intravenosa continua dentro de aproximadamente 1 hora antes de iniciar el implante de stent, durante el implante de stent, o después de la finalización del implante de stent.
16. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el bolo intravenoso se administra en una dosis de aproximadamente 30 mg/kg.
17. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la infusión intravenosa continua se administra a aproximadamente 4 mg/kg/min.

18. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica se administra al sujeto como una infusión intravenosa continua durante un periodo de al menos dos horas.
- 5 19. El producto de combinación para uso de acuerdo con las reivindicaciones 15-18, en el que la composición farmacéutica que comprende cangrelor es una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 mg/mL de cangrelor, o aproximadamente 5 mg/mL de cangrelor.
- 10 20. El producto de combinación para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 o 10, en el que la composición farmacéutica que comprende bivalirudina se administra al sujeto como un bolo intravenoso, como una infusión intravenosa continua, o como un bolo intravenoso seguido por una infusión intravenosa continua.
- 15 21. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el bolo intravenoso se administra en una dosis de aproximadamente 0.75 mg/kg.
22. El producto de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la infusión intravenosa continua se administra a aproximadamente 1.75 mg/kg/h.
- 20 23. El producto de combinación para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, 10, 16 o 20, en el que el implante de stent es durante intervención coronaria percutánea (PCI).

Figura 1

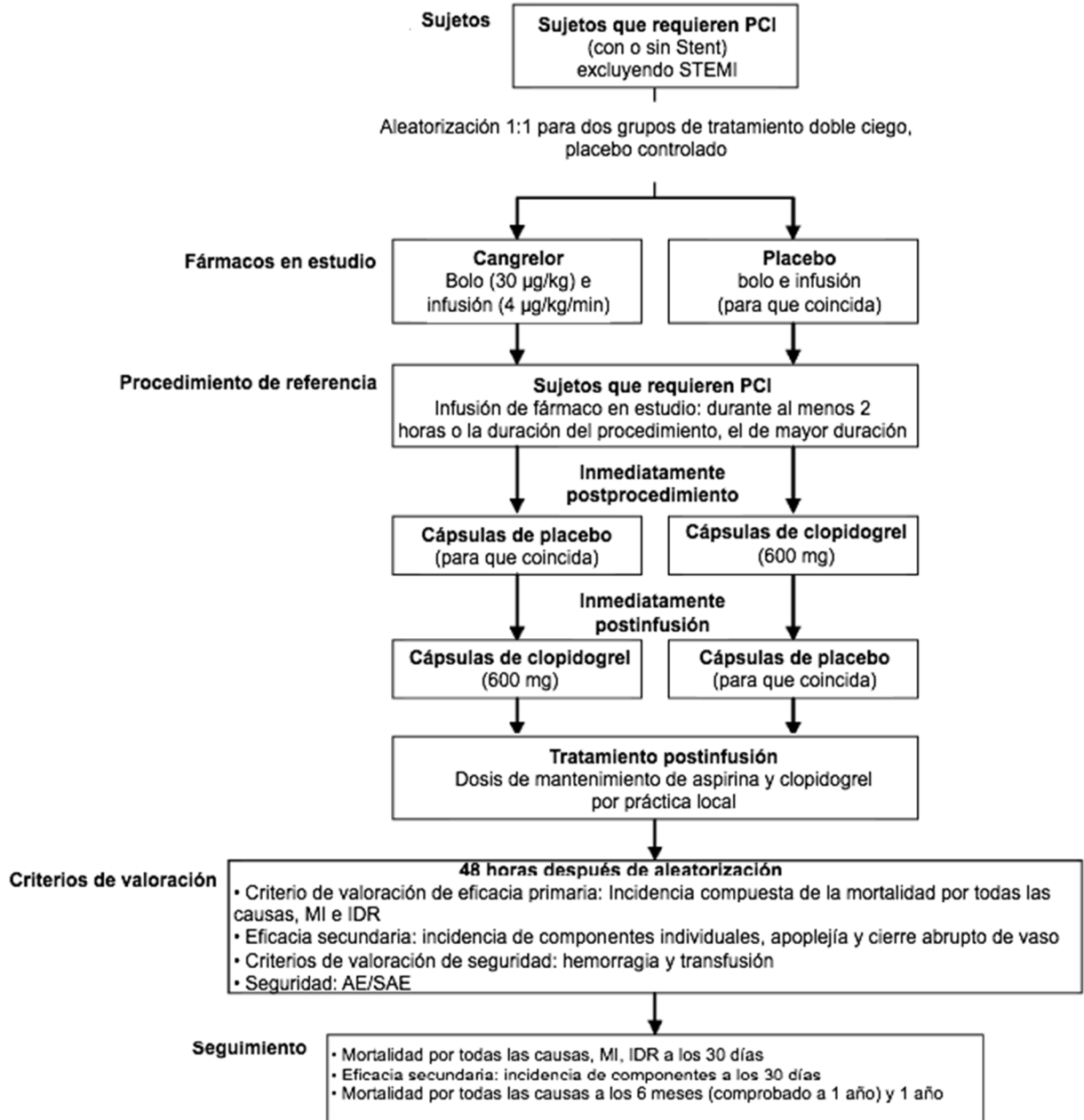
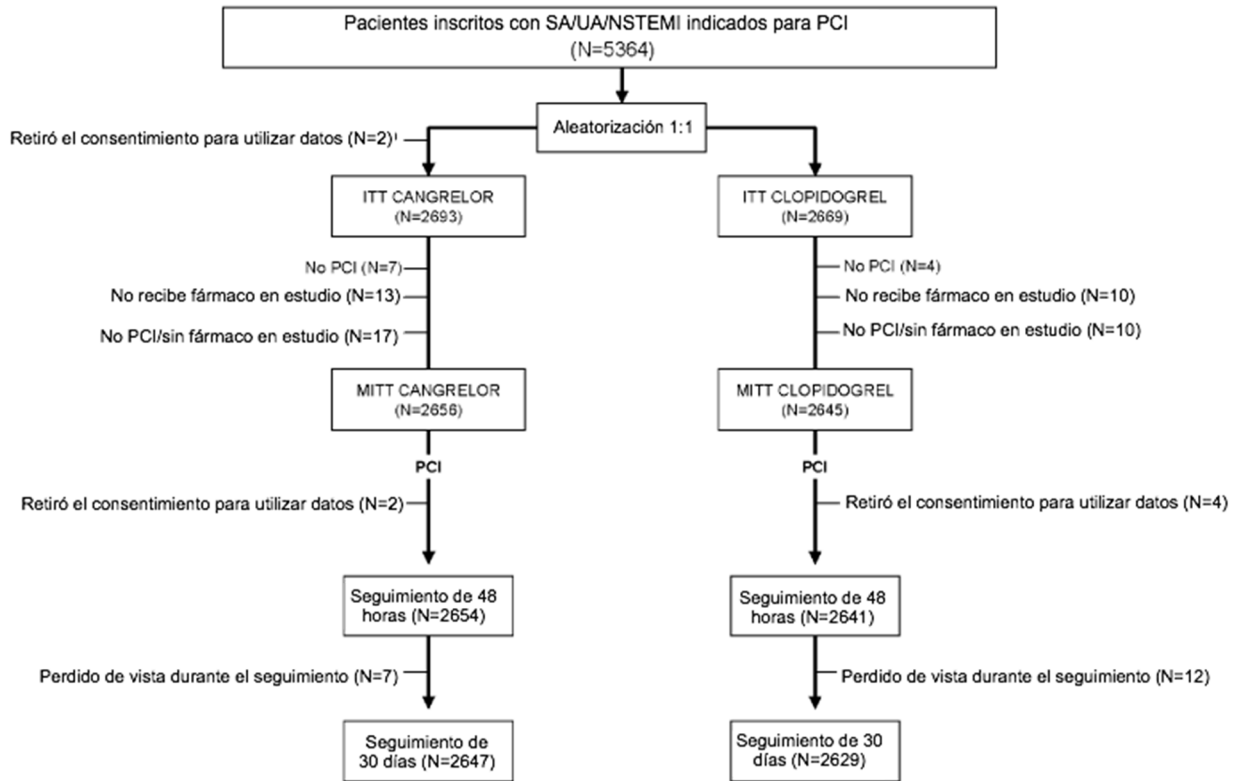


Figura 2

DIAGRAMA DE CONSORTE DE LA PLATAFORMA DE APOYO

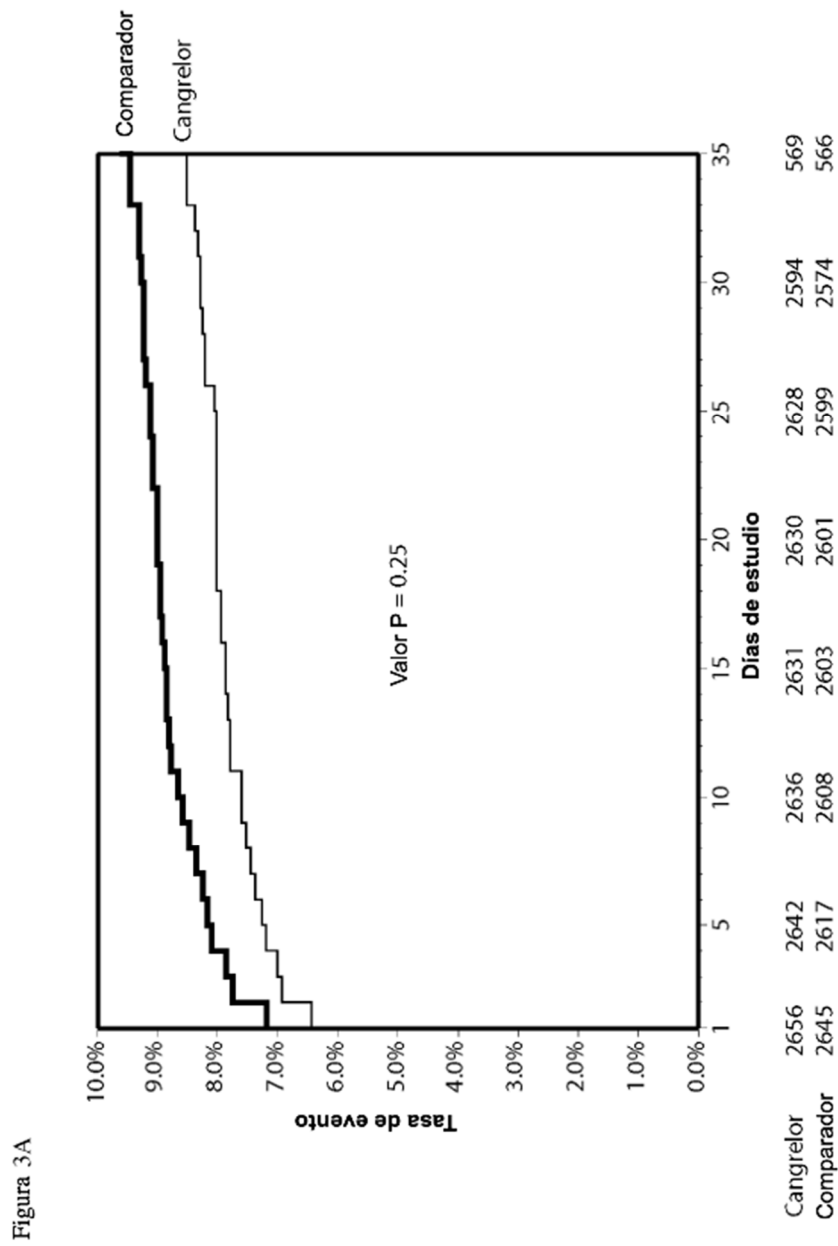


Figura 3B

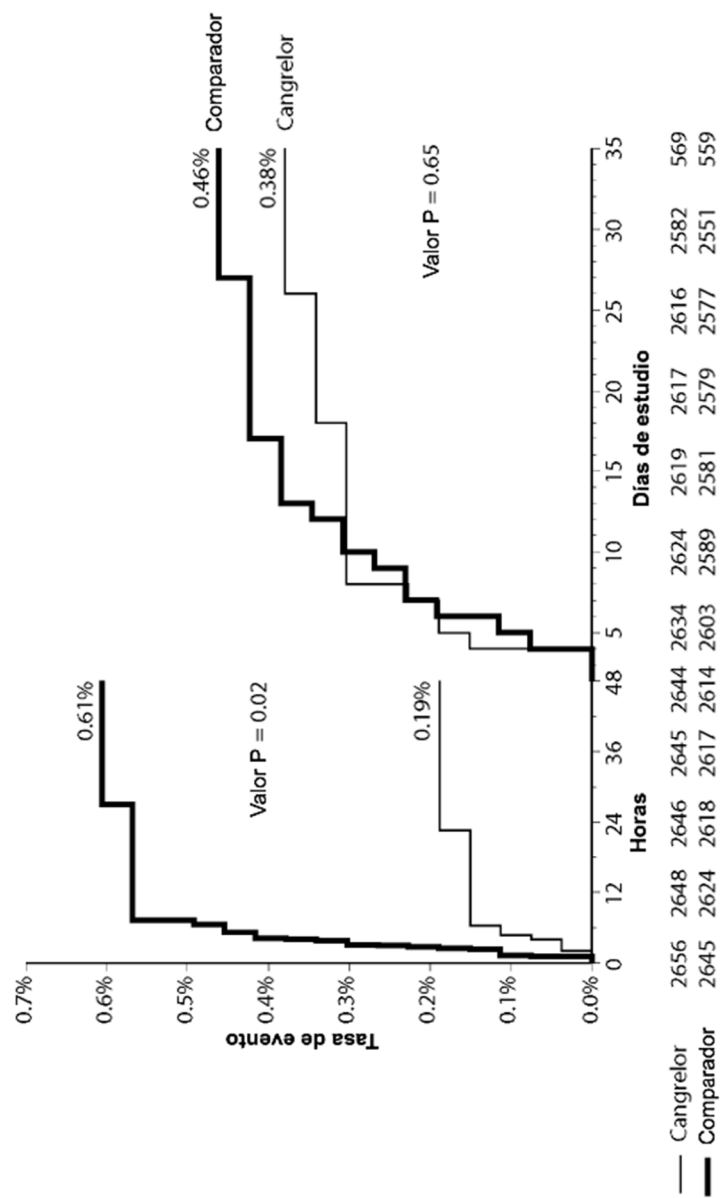


Figura 3C

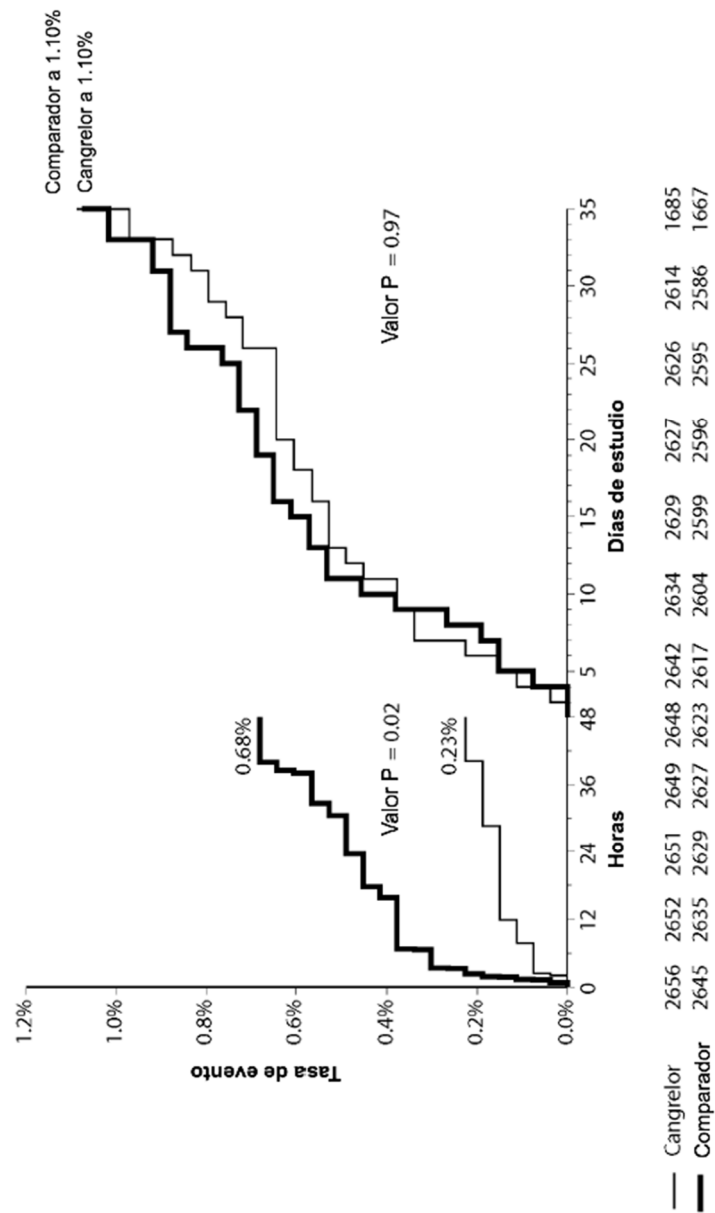


Figura 4

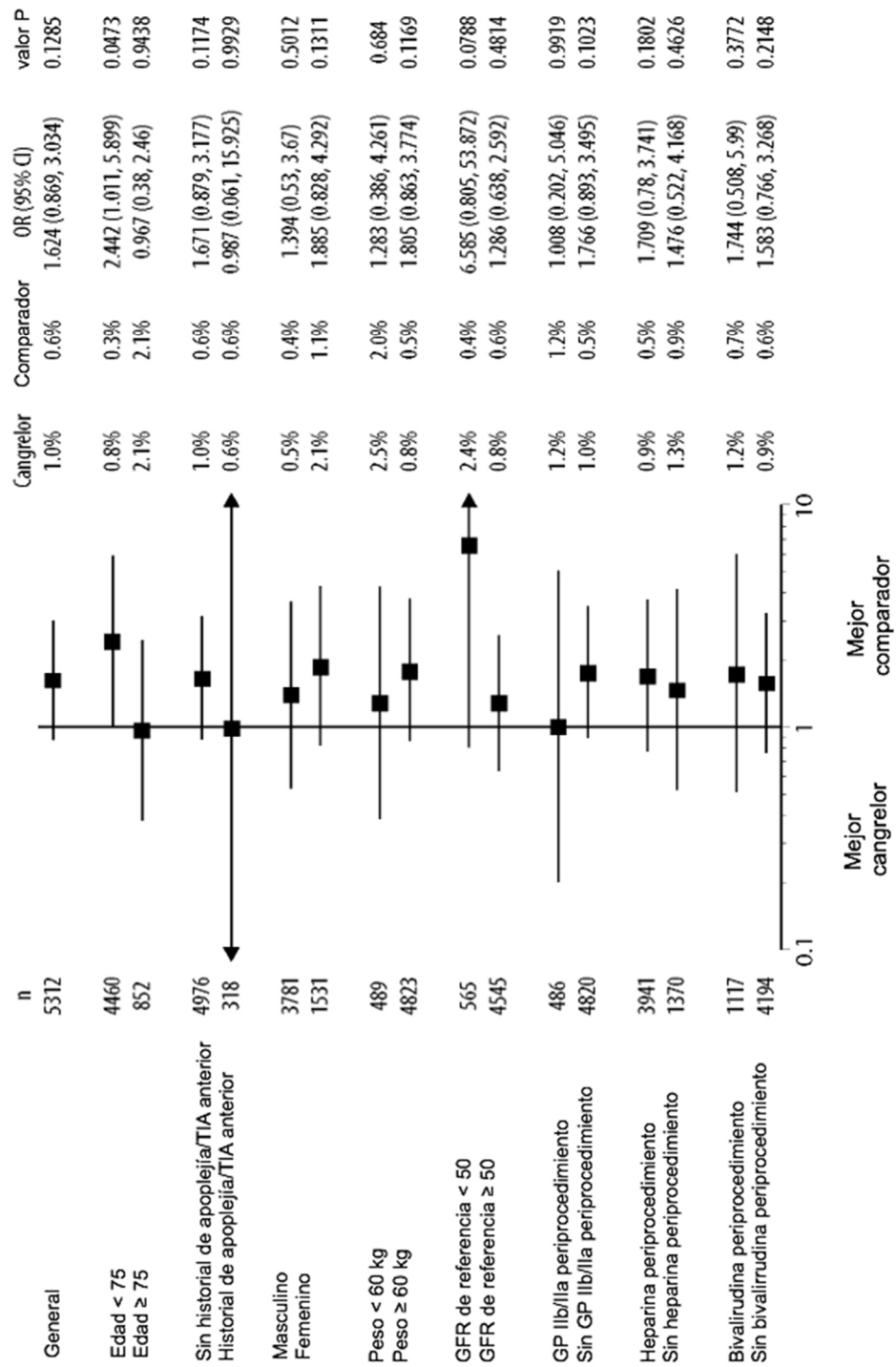


Figura 5

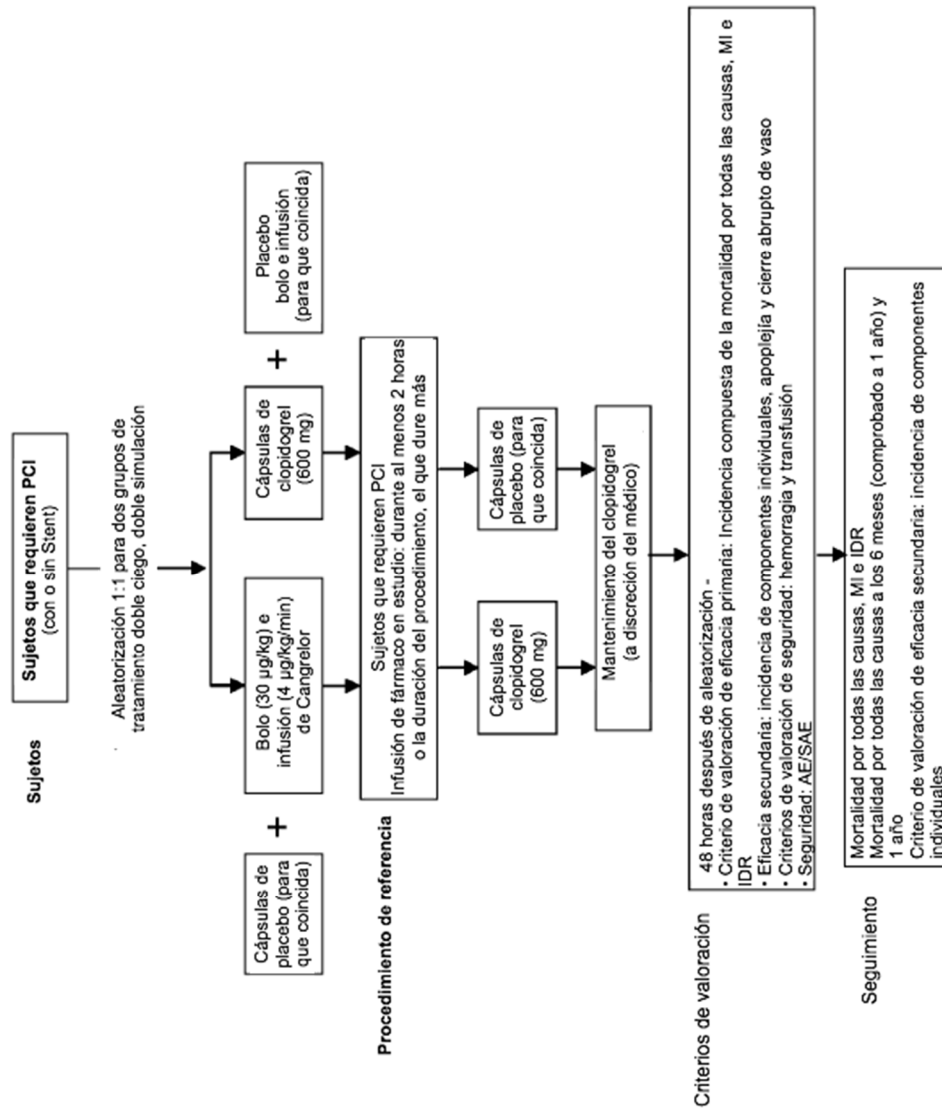


Figura 6A

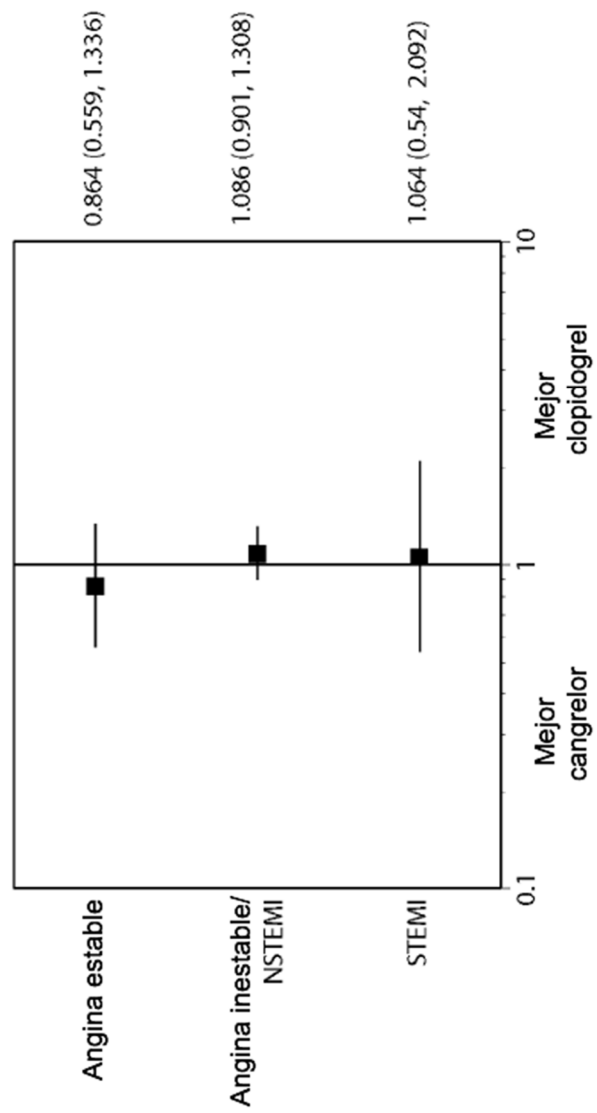
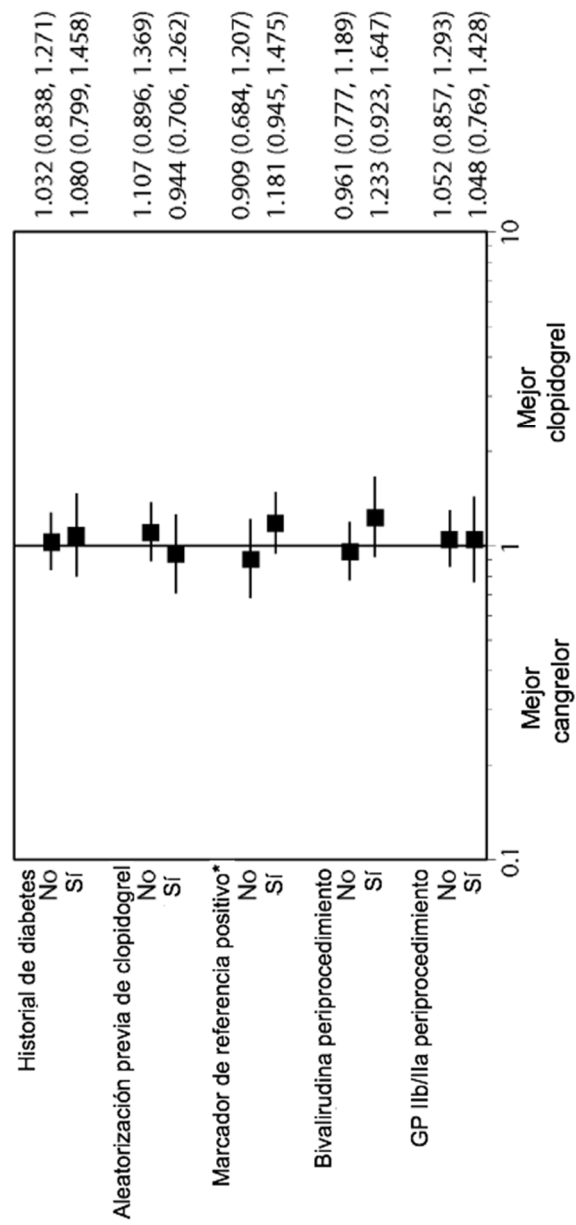


Figura 6B



* Jerarquía de datos disponibles: Tn I/T, CK-MB, CK