



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 308 147**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04709596 .3**

(96) Fecha de presentación : **10.02.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1603573**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

(54) Título: **Uso de dipiridamol en combinación con ácido acetilsalicílico y un antagonista de angiotensina II para la prevención de un accidente cerebrovascular.**

(30) Prioridad: **13.02.2003 DE 103 06 179
08.08.2003 EP 03018212**

(73) Titular/es:
**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(72) Inventor/es: **Hilbrich, Lutz;
Gilbert, James C.;
Humphreys,David, Michael y
Riedel, Axel**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de dipiridamol en combinación con ácido acetilsalicílico y un antagonista de angiotensina II para la prevención de un accidente cerebrovascular.

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método para prevenir el accidente cerebrovascular o para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en un paciente que requiere tratamiento, especialmente en un paciente de riesgo para un accidente cerebrovascular o para un accidente cerebrovascular secundario, usando dipiridamol en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA) y un antagonista de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, a una composición que comprende una combinación de dipiridamol, ácido acetilsalicílico y un antagonista de angiotensina II, y al uso de dipiridamol para la fabricación de una composición farmacéutica correspondiente que comprende una combinación de dipiridamol, ácido acetilsalicílico y un antagonista de angiotensina II.

10

Antecedentes de la invención

En la patente de EE.UU. 3.031.450 se han descrito, por ejemplo, dipiridamol {2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina}, pirimido-pirimidinas sustituidas estrechamente relacionadas y su preparación. Dipiridamol se introdujo como un *vasodilatador coronario* en los primeros años de la década de 1960. Es bien sabido también que tiene *propiedades de inhibidor de la agregación plaquetaria* debido a la inhibición de la absorción de adenosina. Posteriormente, se demostró que el dipiridamol reduce la formación del trombo en un estudio de circulación arterial en el cerebro en un tipo de conejo. Estas investigaciones conducen a su uso como un *agente antitrombótico*; pronto se convierte en la terapia a elegir para aplicaciones como prevenir el accidente cerebrovascular, mantener la permeabilidad de la derivación coronaria y de la implantación de una prótesis valvular, así como el tratamiento previo a la angioplastia coronaria.

15

Además, el European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2; J. Neurol. Sci. 1996; 143: 1-13; Neurology 1998; 51: 17-19) probó que el tratamiento sólo con dipiridamol era tan eficaz como la aspirina en pequeña dosis para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y la terapia de combinación con dipiridamol y aspirina era más de dos veces más eficaz que la aspirina sola.

Parece que el dipiridamol inhibe la trombosis a través de múltiples mecanismos. Los primeros estudios mostraron que inhibe la absorción de adenosina, que se encontró que era un potente compuesto antitrombótico endógeno. También se demostró que dipiridamol inhibía la fosfodiesterasa de AMP cíclico, incrementando de ese modo el c-AMP intracelular.

Dipiridamol tiene, también, *propiedades antioxidantes* (Free Radic. Biol. Med. 1995; 18: 239-247) que pueden contribuir a su efecto antitrombótico. Cuando se oxida, las lipoproteínas de baja densidad llegan a ser reconocidas por el receptor fagocito en los macrófagos, que es aceptado como el paso necesario en el desarrollo de la aterosclerosis (Ann. Rev. Med. 1992; 43: 219-225).

Se ha encontrado que la inhibición de la formación de radicales libres mediante dipiridamol inhibe la fibrinogénesis en fibrosis de hígado de experimentación (Hepatology 1996; 24: 855-864) y que suprime los radicales oxigenados y la proteinuria en animales de experimentación con nefropatía de aminonucleósido (Eur. J. Clin. Invest. 1998; 28: 877-883; Renal Physiol. 1984; 7: 218-226). También se ha observado inhibición de peroxidación lípida en tejido de pulmón no neoplásico de ser humano (Gen. Pharmacol. 1996; 27: 855-859).

La angiotensina (ANG) II juega un importante papel en la patofisiología, especialmente como el más potente agente para aumentar la tensión arterial en el ser humano. Los antagonistas de ANG II, por tanto, son adecuados para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero. Ejemplos de antagonistas ANG II se describen en los documentos EP-A-0 502 314, EP-A-0 253 310, EP-A-0 323 841, EP-A-0 324 377, US-A-4.355.040 y US-A-4.880.804. Antagonistas ANG II específicos son sartanos como candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano o valsartano, además olmesartano y tasosartano.

Se sabe que ANG II, además de su efecto elevador de la tensión arterial, presenta adicionalmente efectos fomentadores del crecimiento que contribuyen a hipertrofia ventricular izquierda, espesamiento vascular, atherosclerosis, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular. La bradicinina, por otra parte, ejerce vasodilatación y acciones protectoras del tejido, como se describe por ejemplo por W. Wienen *et al.*: Antihypertensive and renoprotective effects of telmisartan after long term treatment in hypertensive diabetic (D) rats, 2º Int. Symposium on Angiotensin II Antagonism, 15-18 de febrero de 1999, The Queen Elizabeth II Conference Center, Londres, Gran Reino Unido, Book of Abstracts, Abstract nº 50.

Losartano e ibesartano proporcionan un efecto nefroprotector encontrado en los primeros ensayos clínicos, como se describe, por ejemplo, por S. Andersen *et al.*: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, Kidney Int. 57 (2), 601-606 (2000).

ES 2 308 147 T3

Los antagonistas de ANG II bloquean selectivamente el receptor AT₁, dejando el receptor AT₂, que interviene en acciones de anticrecimiento y de regeneración del tejido, no opuestas. Los ensayos clínicos completados con antagonistas de ANG II parecen representar similar reducción de la tensión arterial y efectos protectores del tejido como con los inhibidores ACE, como se describe, por ejemplo, por D.H.G. Smith *et al.*: Once-daily telmisartan compared

- 5 with enalapril in the treatment of hypertension, Adv. Ther 1998, 15: 229-240, y por B.E. Karlberg *et al.*: Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT₁ receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension, J Hypertens 1999, 17: 293-302.

El documento EP-A-1 013 273 describe el uso de antagonistas del receptor AT₁ o moduladores del receptor AT₂
10 para el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de receptores AT₁ en el área subepitelial o aumento de los receptores AT₂ en el epitelio, especialmente para el tratamiento de enfermedades graves de pulmón.

Sumario de la invención

15 Ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que cuando se administra dipiridamol en combinación con ácido acetilsalicílico y un antagonista de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, proporciona un efecto de prevención del accidente cerebrovascular superior a las medicaciones o regímenes de tratamiento convencionales, por ejemplo un régimen combinación de clopidogrel junto con ácido acetilsalicílico, especialmente en un paciente de riesgo para un
20 accidente cerebrovascular o para un accidente cerebrovascular secundario.

ASA inhibe la agregación a través de efectos directos sobre los trombocitos, para más detalles, al acetilar de forma irreversible la ciclooxygenasa del trombocito, inhibiendo así la producción de tromboxano, que es fuertemente trombótico. En dosis elevadas, sin embargo, la aspirina atraviesa las células endoteliales (N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1206-25 1211), donde interrumpe la producción de prostaciclina, un potente inhibidor natural de la agregación plaquetaria y un subproducto de la "cascada araquidónica" (N. Engl. J. Med. 1979; 300: 1142-1147). Estas observaciones conducen al concepto de terapia antiplaquetaria de baja dosis con ASA para maximizar la inhibición de tromboxano mientras se minimiza la pérdida de prostaciclina (Lancet 1981; 1: 969-971). En el método de prevención según la invención se prefiere una combinación de ASA en pequeña dosis con dipiridamol y un antagonista de angiotensina II, seleccionado
30 del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano.

Vista desde un aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir el accidente cerebrovascular
35 o para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular o de accidente cerebrovascular secundario en un paciente que requiere tratamiento, especialmente en un paciente con elevado riesgo de accidente cerebrovascular, por ejemplo, en pacientes hipertensos o en pacientes que sufren trastornos cerebrovasculares, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con ASA y un antagonista de angiotensina II. El principal riesgo de un segundo accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular previo debido a procesos degenerativos en
40 la pared de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro. Los pacientes con elevado riesgo de un segundo accidente cerebrovascular con todas sus consecuencias solicitan fácilmente tratamiento preventivo. La patobiología vascular del accidente cerebrovascular isquémico es múltiple y los mecanismos antitrombóticos en el microentorno cerebro-vascular más allá de la inhibición plaquetaria parecen ser potencialmente modificadores de la enfermedad y medios para reducir el accidente cerebrovascular isquémico.

45 Vista desde un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con ASA y un antagonista de angiotensina II, adaptado para administración simultánea, separada o secuencial.

50 La composición farmacéutica según la invención tiene la intención de comprender una composición de dosis fija que comprende los ingredientes activos en una formulación conjunta así como

un estuche de piezas que comprende

- 55 (a) un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol; y
60 (b) un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende ácido acetilsalicílico y un soporte farmacéuticamente aceptable; y
65 (c) un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano.

65 Vista desde un aspecto diferente, la presente invención proporciona el uso de dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con ASA y un antagonista de angiotensina II para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir el accidente cerebrovascular o para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular o de accidente cerebrovascular secundario en un paciente que requiere tratamiento.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un nuevo y mejorado intento para prevenir el accidente cerebrovascular o para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular o de accidente cerebrovascular secundario en un paciente que requiere tratamiento, 5 especialmente en un paciente con elevado riesgo de accidente cerebrovascular, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene como ingredientes activos dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con ASA y un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano.

10 En el método de la invención puede usarse cualquiera de las formulaciones de dipiridamol orales de liberación lenta, instantánea o parenteral existentes en el mercado, prefiriéndose las formulaciones de liberación lenta, por ejemplo aquellas disponibles bajo la marca registrada Persantin® o, ya en combinación con ASA, las formulaciones disponibles bajo la marca registrada Asasantin® o Aggrenox®. Las formulaciones de liberación lenta de dipiridamol se describen en el documento EP-A-0032562, las formulaciones de liberación instantánea se describen en el documento EP-A-0068191 y las combinaciones de ASA con dipiridamol se describen en el documento EP-A-0257344. El antagonista de angiotensina II que puede ser usado en el método de prevención de la invención son candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano (marca registrada Micardis®), valsartano, olmesartano o tasosartano, incluidas sales de los mismos o compuestos polimorfos de los mismos, usando, por ejemplo, las dosis descritas en Rote Liste® 2003, 15 Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, o en Physician's Desk Reference, 57 edición, 2003.

20

En el método de prevención según la invención, puede mantenerse una concentración de dipiridamol en plasma de aproximadamente 0,2 a 5 $\mu\text{mol/l}$, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 $\mu\text{mol/l}$ o, particularmente, de aproximadamente 0,8 a 1,5 $\mu\text{mol/l}$. Dipiridamol puede ser administrado oralmente en una dosis diaria de 50 a 750 mg, 25 preferiblemente 100 a 500 mg, lo más preferido 200 a 450 mg, por ejemplo 200 mg dos veces al día.

Con respecto a ASA, este componente de la medicación ternaria puede ser administrado oralmente en una dosis diaria de 10 a 200 mg, preferiblemente de 25 a 100 mg, lo más preferido de 30 a 75 mg, por ejemplo 25 mg dos veces al día.

30 Con respecto al tercer componente, se prefiere el telmisartano, antagonista de angiotensina II. Este componente puede ser administrado oralmente en una dosis diaria de 10 a 200 mg, por ejemplo en una dosis diaria de 20, 40, 80 o 160 mg, preferiblemente en una dosis diaria de 40 a 160 mg, lo más preferido 60 a 100 mg, por ejemplo 20 o 40 mg una vez al día.

35 Un método específico de prevención según la invención comprende la combinación de 200 mg de dipiridamol administrado oralmente dos veces al día, 25 mg de ASA administrado oralmente dos veces al día y 20, 40 u 80 mg de telmisartano administrado oralmente una vez al día.

40 Con respecto a todos los aspectos de la invención, se prefiere la combinación de dipiridamol, ASA y telmisartano, especialmente en las dosis orales indicadas anteriormente como las más preferidas.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, 5
ácido acetilsalicílico (ASA) y un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en
candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, incluidas sus sales y sus polimorfos,
10 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una combinación de dosis fija.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de un estuche de piezas que comprende
15
 - (a) un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol; y
 - (b) un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende ASA y un soporte farmacéuticamente aceptable; y
 - (c) un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, incluidas sus sales y sus polimorfos.
25
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, para la administración por vía oral.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el antagonista de angiotensina II es telmisartano.
30
6. El uso de dipiridamol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA) y un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en
35
candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, incluidas sus sales y sus polimorfos,
para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir el accidente cerebrovascular o para reducir el riesgo
40 de accidente cerebrovascular o de accidente cerebrovascular secundario en un paciente.
7. El uso de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica es una combinación de dosis fija.
8. El uso de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica es un estuche de piezas que comprende
45
 - (a) un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol; y
 - (b) un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende ASA y un soporte farmacéuticamente aceptable; y
 - (c) un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un antagonista de angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, olmesartano y tasosartano, incluidas sus sales y sus polimorfos.
50
9. El uso de una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición farmacéutica es para la administración por vía oral.
55
10. El uso de una de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el antagonista de angiotensina II es telmisartano.
60