



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00801**

(22) Data de depozit: **28.10.2014**

(41) Data publicării cererii:  
**30.09.2015** BOPI nr. **9/2015**

(71) Solicitant:  
• **CHIOREAN MIRCEA IOAN**,  
ALEEA SOARELUI NR. 22,  
COMUNA LIVEZENI, MS, RO;  
• **CHIOREAN LUMINIȚA ANTONELA**,  
ALEEA SOARELUI NR. 22,  
COMUNA LIVEZENI, MS, RO;  
• **CHIOREAN MIRCEA ALEXANDRU**,  
STR. GHEORGHE MARINESCU NR. 49,  
AP. 8, TÂRGU MUREȘ, MS, RO

(72) Inventatori:  
• **CHIOREAN MIRCEA IOAN**,  
ALEEA SOARELUI NR. 22,  
COMUNA LIVEZENI, MS, RO;  
• **CHIOREAN LUMINIȚA ANTONELA**,  
ALEEA SOARELUI NR. 22,  
COMUNA LIVEZENI, MS, RO;  
• **CHIOREAN MIRCEA ALEXANDRU**,  
STR. GHEORGHE MARINESCU NR. 49,  
AP. 8, TÂRGU MUREȘ, MS, RO

## (54) COMBINAȚIE FARMACEUTICĂ PENTRU PREVENIREA ACCIDENTELOR VASCULARE

(57) Rezumat:

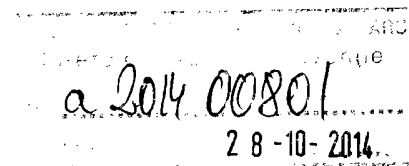
Invenția se referă la o combinație farmaceutică pentru prevenirea accidentelor vasculare. Combinația conform invenției este formată, într-o variantă, dintr-un diuretic de tip ansa furosemid, un beta-blocant metoprolol, un antagonist de calciu nitrendipină, un protector miocardic

cu Mg și K, și un tranchilizant slab, eventual, asociate, într-o altă variantă, cu un inhibitor al receptorului ADP, P2Y12 plachetar de tip clopidogrel.

Revendicări: 5

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art. 32 din Legea nr. 64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art. 23 alin. (1) - (3).





## COMBINAȚIE FARMACEUTICĂ PENTRU PREVENIREA ACCIDENTELOR VASCULARE

Invenția se referă la o combinație farmaceutică pentru prevenirea accidentelor vasculare.

Este cunoscut faptul că accidentul vascular cerebral constituie a treia mare cauză de deces în țările industrializate. Anual, aproximativ 750 000 de oameni prezintă un accident vascular cerebral, un sfert dintre ei mor iar jumătate dintre supraviețuitori rămân cu sechele pe termen lung.

Probabilitatea de a suferi un AVC crește odată cu înaintarea în vârstă, riscul dublându-se la fiecare 10 ani, după împlinirea vârstei de 35 de ani. 5% din populația peste 65 de ani a avut deja un accident vascular cerebral. Accidentul vascular cerebral denumit AVC este denumirea comună a mai multor tulburări care apar atunci când circulația sangvină spre creier este blocată iar celulele nervoase sunt deprivat de oxigen și substanțe nutritive. Din acest motiv, funcționarea neuronală este alterată sau compromisă definitiv. Este posibil, de asemenea, ca țesutul nervos respectiv să moară.

Din această cauză, este necesară intervenția medicală de urgență. Cu cât este mai mare durata de timp în care un accident vascular cerebral rămâne netratat, cu atât mai mari vor fi leziunile. Succesul terapeutic depinde, deci, de promptitudinea instituirii tratamentului medicamentos.

Principalele simptome ale accidentului vascular cerebral sunt senzația de slăbiciune sau paralizie a feței, brațului sau piciorului, existentă deseori pe o singură parte a corpului. Pot să apară, totodată, deficitul brusc de coordonare a membrilor, pierderea bruscă a vederii sau vederea dublă, dificultatea de vorbire sau de înțelegere a celorlalți, instalarea bruscă a unei stări severe de amețeală, pierderea echilibrului și apariția cefalei severe (durere puternică de cap). Semnele de alarmă pot fi și atacurile

ischemice tranzitorii ce durează de la câteva minute la 24 de ore. Chiar și simptomele care durează puțin pot indica riscul apariției unui atac vascular cerebral. Simptomele pot progresa sau fluctua în cursul primelor două zile după debut. Această situație poartă numele de atac cerebral în evoluție. Dacă nu se mai produce nicio deteriorare, situația este considerată un atac cerebral constituit. Singurul semnal care poate avertiza că un atac vascular cerebral este un AIT -accident ischemic tranzitor. Un AIT durează, de obicei, mai puțin de o oră și nu lasă sechele fizice sau cognitive permanente. Simptomele sunt asemănătoare cu cele ale accidentului vascular cerebral. Diagnosticarea accidentului vascular cerebral se va face urmărind evoluția rapidă a mai multor simptome. Tratarea accidentului vascular cerebral ischemic depinde de localizarea și de cauza formării cheagului. În cazul în care accidentul vascular cerebral este diagnosticat în primele ore, medicul neurolog recomandă unele medicamente care să dizolve cheagurile de sânge. Medicamentele administrate ajută, de asemenea, la controlarea nivelului glucozei în sânge, a febrei și a convulsiilor. Dacă accidentul cerebral a fost unul hemoragic, specialiștii fac eforturi pentru controlarea sângerării, scăderea presiunii intracraniene și pentru stabilizarea semnelor vitale, în special a tensiunii arteriale, iar medicul neurolog indica și un tratament pentru întreținere care are ca scop recuperarea și prevenirea apariției unui alt accident vascular cerebral.

Acest tratament vizează controlul unor factori de risc precum tensiunea arterială crescută, nivelul crescut al colesterolului sau diabetul. În unele cazuri poate fi recomandat chiar și tratamentul chirurgical. Accidentul vascular cerebral este o afecțiune potențial fatală care necesită atenție medicală de urgență. După orice fel de AVC, poate rămâne o arie de țesut cerebral mort (de infarct cerebral). Recuperarea funcțiilor afectate depinde de capacitatea țesutului cerebral rămas neafectat de a suplini funcțiile celui afectat. Succesiunea mai multor accidente vasculare cerebrale poate duce la apariția unei afecțiuni cerebrale cronice numită demență vasculară.

Dacă un accident vascular cerebral va crea leziuni pe termen lung depinde de severitatea acestuia și de cât de repede tratamentul administrat va ajuta la stabilizarea creierului. Tipul de leziune depinde de zona din creier în care se produce accidentul vascular cerebral. Cele mai întâlnite probleme după un accident vascular cerebral includ amorțeală în brațe sau picioare, dificultăți de mers, tulburări de vedere, dificultăți de

înghițire, dar și probleme de vorbire și de înțelegere. Aceste probleme pot fi permanente, dar cei mai mulți oameni își recapta cele mai multe dintre aceste abilități.

Este cunoscut faptul că tratamentul atacului cerebral este diferit în funcție de severitatea și cauza atacului. În cazul unui accident vascular cerebral ischemic, tratamentul de urgență se concentrează pe medicina pentru a restabili circulația sângelui.

De asemenea se cunoaște faptul că un medicament pentru îndepărtarea cheagurilor este foarte eficient și ajută și la reducerea daunelor pe termen lung, cu condiția să fie acordat în termen de trei ore de la debutul simptomelor.

Accidentele vasculare cerebrale hemoragice sunt mult mai dificil de gestionat. Tratamentul implică de obicei, încercarea de a controla tensiunea arterială, sângerarea, și inflamarea creierului.

În acest context, un preparat farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare este un deziderat ambițios al cardiologiei contemporane, incluzând mai multe medicamente cu efecte benefice asupra aparatului cardiovascular, cu scopul declarat de a reduce riscul cardiovascular, în special. În țările cu venit mediu sau mic. Administrarea combinației de medicamente cardiovasculare în doză unică zilnică crește semnificativ aderența pacienților la tratamentul profilactic, comparativ cu situația în care componentele sunt administrate separat.

Este cunoscut că, sunt utilizate în ultimii ani. pe scară largă combinațiile fixe și în hipertensiunea arterială, uneori asociind și un medicament de scădere a colesterolului, tocmai pentru ușurința administrării și pentru o aderență foarte bună.

Populația cu risc cardiovascular poate fi uneori încadrată în termeni, cum sunt sindromul metabolic, prehipertensiune etc. Sindromul metabolic cuprinde obezitate, hipertensiune ușoară sau moderată, scăderea toleranței la glucoza sau rezistența la insulina -ca forme de prediabet. Prehipertensiunea este definită de ghidurile ESH/ISH (Societatea Europeană de Hipertensiune/Societatea Internațională de Hipertensiune) ca valori de graniță ale presiunii sanguine, cuprinse între 120 și 139 mm Hg, pentru valoarea sistolică, respectiv, între 85 și 89 mm Hg, pentru valoarea diastolică.

Acestea sunt exemple de populații țintă, pentru utilizarea unui preparat farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, la care se adaugă adulții peste 45 de ani,

28-10-2014

bărbați sau femei, la care scorul de risc cardiovascular indică valori semnificativ crescute prin fumat, sedentarism, alimentație inadecvată etc.

Din punct de vedere al cronologiei conceptului, se remarcă următoarele etape:

2003 N. Wald și M. Law introduc conceptul de "polypill";

2009 dr. S. Yusuf efectuează studiul TIPS (The Indian Polycap Study) în India;

2010 în Marea Britanie, se desfășoară studiul UMPIRE (Use of a Multidrug Pili in Reducing cardiovascular Events - utilizarea pilulei multimedimentoase în reducerea evenimentelor cardiovasculare) cu Red Heart Pili (pilula roșie pentru inimă);

2010 dr. F. Martinez studiază așa-numita "polypill" în Argentina.

Dr. Yusuf, coordonator al studiului indian TIPS cu polycap, prezent la sesiunile științifice ACC-(American College of Cardiology- 2010, a făcut publice concluziile preliminare ale celei de-a doua faze a studiului clinic, constând în reducerea semnificativă, clinic și statistic, a tensiunii arteriale, ameliorarea fluidității sanguine și scăderea importantă a nivelurilor de colesterol.

În ceea ce privește studiul TIPS, acesta a inclus 2053 adulți cu vârste cuprinse între 45 și 80 ani, din India, care au fost recrutați între 5 martie 2007 și 5 august 2008. Criteriile de includere au fost. absența istoricului de boli cardiovasculare și prezența unui singur factor de risc. 412 subiecți au fost repartizați aleator, pentru administrarea preparatului farmaceutic polycaps, și 8 grupuri de câte 200 subiecți au primit cele 8 alternative de mono- și politerapie: aspirină, simvastatină, hidroclorotiazidă (HCTZ), HCTZ + ramipril, HCTZ + atenolol, ramipril + atenolol, HCTZ + ramipril + atenolol, HCTZ + ramipril + atenolol + aspirină. Pacienții au primit medicație timp de 12 săptămâni. Pentru limitarea riscului de hipotensiune, ramiprilul a fost administrat inițial în doză de 2,5 mg și ulterior, dacă a fost bine tolerat, s-a crescut doza la 5 mg.

Scăderea valorilor tensionale cu 20 mm Hg/11 mm Hg reduce cu 24% riscul coronarian și cu 33% riscul de accidente vasculare cerebrale.

Se cunosc din literatura de brevete, soluții de tratament al afecțiunilor cardiovasculare, cum ar fi:

-Brevetul US 2003/0175344 A1, care se referă la o metodă de prevenire a afecțiunilor cardiovasculare (ischemie, infarct miocardic și accident vascular cerebral), la o formulare farmaceutică și la o metodă de fabricare a acesteia;

-Brevetul US 2005/0026992 A1, care se referă la un preparat farmaceutic pentru tratarea sau prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, care conține:

un antagonist al receptorilor 3-adrenergici -betablocant-, un diuretic sau ambele;

un agent de scădere a colesterolului -statina-;

un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron -SRAA-;

-aspirina, ca agent antiagregantplachetar, prin inhibarea ciclooxigenazei-1 (COX-1).

-Brevetul US 2007/0037797 A1, care se referă la metode și soluții pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare adverse, asociate cu administrarea agenților farmaceutici care induc sau cresc riscul efectelor adverse cardiovasculare, cum sunt medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene, în special, inhibitorii ciclooxigenazei-2 (COX-2).

În variantele din India, Marea Britanie și Argentina, preparatele farmaceutice de tip "polypill" sunt compuse din:

-aspirină (antiagregant plachetar pentru fluidizarea sângelui și reducerea formării cheagurilor generatoare de infarct),

-atenolol (betablocant care scade frecvența cardiacă și tensiunea arterială),

-ramipril sau lisinopril (IECA cu efect de scădere a tensiunii arteriale),

HCTZ (diuretic de tip tiazidic),

-simvastatină (statina se administrează pentru optimizarea valorilor colesterolului sanguin).

De asemenea, se cunosc metode care implică administrarea unor combinații medicamentoase ale căror componente sunt selectate dintre următoarele clase farmacologice:

-inhibitorii reductazei HMG-CoA-statine-,

-inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei -IECA.- și/sau blocanții receptorului angiotensinei II, tip 1 -BRA-.

În toate aceste studii și cercetări, preparatele farmaceutice de tip "polypill" s-au dovedit a fi soluții bune pentru scăderea morbimortalității cardiovasculare, cu resurse rezonabile.

Soluțiile cunoscute din stadiul tehnicii și preparatele de tip "polypill" prezintă următoarele dezavantaje:

- posibilitatea scăderii excesive a tensiunii arteriale și alte efecte cardiovasculare.
- Sincopa, prin efectele aditive asupra presarcinii, rezultă din administrarea combinată a HCTZ și a IECA.
- Bradycardie, bloc cardiac, efect inotrop negativ, la administrarea atenololului, prin exagerări ale acțiunilor terapeutice cardiace ale clasei betablocantelor.
- Sindromul Raynaud, care se manifestă prin senzația de extremități reci, având ca mecanism spasmul musculaturii netede vasculare, generat de betablocante.
- Aritmii ventriculare severe -de exemplu, torsades de pointes-, generate de HCTZ, induse de hipokalemie și hipomagneziemie, care duc inițial la creșterea intervalului QT pe ECG - electrocardiograma- și apoi la aritmii severe care amenință viața.
- Efecte dismetabolice.

Betablocantele și diureticele tiazidice pot genera disfuncții metabolice, după cum urmează.

Betablocantele, cum este atenololul:

- duc la o creștere în greutate, care în timp poate genera obezitate;
- pot precipita diabetul zaharat, o boală care limitează considerabil calitatea vieții;

Diureticele tiazidice, cum este HCTZ:

- pot produce hipokalemie -scăderea concentrației sanguine a ionului de potasiu  $K^+$ ;
  - pot conduce la o creștere în greutate, care în timp poate genera obezitate;
  - pot precipita diabetul zaharat, o boală care limitează considerabil calitatea vieții;
  - pot produce hipomagneziemie (scăderea concentrației sanguine a ionului de magneziu  $Mg^{++}$ );
  - pot produce scăderea eliminării uraților, hiperuricemia (creșterea concentrației sanguine a acidului uric) și guta;
  - pot genera modificări aterogene ale lipidelor sanguine (tiazidele cresc valorile colesterolului sanguin proporțional cu doza; de asemenea, cresc valorile sanguine ale LDL-colesterolului supranumit "colesterolul rău", și ale trigliceridelor);
  - pot produce hipercalcemie (creșterea concentrației sanguine a ionului de calciu  $Ca^{++}$ ).
- Simptome respiratorii la betablocante și IECA:
- Spasmul musculaturii netede -bronhospasm- poate apărea la două componente ale polypill-ului actual: betablocante și aspirină. În cazul betablocantelor, mecanismul constă

în blocarea receptorilor beta din arborele bronșic. Sensibilitatea sau intoleranța la acid acetilsalicilic-aspirină- se manifestă clinic prin bronhoconstricție cu wheezing- respirație șuierătoare-;

-Tusea seacă, sacadată, supărătoare, dată de IECA, prin activarea bradikini-nei și, eventual, a prostaglandinelor, este destul de frecventă (10... 15%), mai ales la persoanele de sex feminin și la populația asiatică. Aspirina -acid acetilsalicilic- duce, de asemenea, la o eliberare de prostaglandine. Prin urmare, asocierea IECA cu aspirina necesită multă precauție.

-Disfuncția erectilă poate apărea la diuretice tiazidice și betablocante.

În studiul TOMH (Treatment Of Mild Hypertension - tratamentul hipertensiunii ușoare), diureticul tiazidic clortalidonă a dublat numărul cazurilor de impotență.

-Astenia la betablocante. Senzația de oboseală poate apărea în repaus (situație în care mecanismul asteniei pare să fie legat de hemodinamica centrală și periferică), respectiv, în timpul exercițiului fizic, când betablokada reduce capacitatea de efort cu 15%.

-Simptomele neuropsihice -insomnie, depresie- la betablocante sunt generate de penetrarea medicamentului în sistemul nervos central. Comparativ cu propranololul, betablo-cantele cardioselective sau vasodilatatoare sunt mai bine tolerate din acest punct de vedere. Efectele secundare centrale par să fie mai evidente la betablocantele liposolubile, care au o rată de penetrație cerebrală superioară.

-Efecte secundare renale, cu insuficiență renală reversibilă, pot fi precipitate de hipotensiunea generată de asocierea a trei medicamente cu efect antihipertensiv: diureticul tiazidic, betablocantul și IECA. La pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală, IECA sunt contraindicați, existând pericolul insuficienței renale ireversibile. În boala unilaterală a arterei renale, IECA poate cauza răspuns hipotensiv excesiv cu oligurie și/sau azotemie. --

-administrarea aspirinei la vârstnici poate duce la disfuncție renală. Angioedemul la IECA este foarte rar: 0,3% în studiul ALLHAT, 1,6% într-un studiu la populație afroamericană. Totuși, este o complicație redutabilă care necesită terapie de urgență. Cauza este, ca și la tușea sacadată, eliberarea de bradikinină.

-Riscuri în sarcină. Toți IECA sunt embriopatici și contraindicați în sarcină, în toate trimestrele. Neutropenia (scăderea neutrofilelor implicate în reacția de apărare a organismului) a fost descrisă la primul IECA, captopril, administrat în doze mari.

-Hemoragiile gastrointestinale generate de acidul acetyl-salicilic (aspirina) constituie un efect advers extrem de serios și frecvent întâlnit, care poate pune în pericol viața pacientului. Sângerările mucoasei digestive pot exacerba o anemie feriprivă și se pot însoți de grețuri, vărsături, dispepsie, la circa 20% dintre pacienți.

-Interacțiunea medicamentoasă a aspirinei cu medicamente antiinflamatorii non-steroidiene. Aspirina inhibă activitatea COX-1 de circa 170 de ori mai mult decât activitatea COX-2. Dintre medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene, cele cu activitate dominantă COX-1 (Ibuprofen, Naproxen) interferează cu efectele cardioprotective ale aspirinei, mai mult decât cele cu activitate dominantă COX-2 (diclofenac).

-Rezistența la aspirină. între 5 și 20% dintre pacienți ar prezenta lipsă de răspuns la aspirină.. Clopidogrelul, deși prezintă și el un grad de rezistență, este recomandat ca terapie de substituție sau aditivă la pacienții cu rezistență la aspirină.

-Statinele ca și clasă prezintă două precauții: creșterea aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT) și miopatia.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă din stabilirea unei combinații de componente active, dovedite superioare din punct de vedere farmacologic, pentru prevenirea accidentelor vasculare în unitatea de urgențe având efect rapid de până la 30 min.

Combinăția farmaceutică, conform invenției, rezolvă problema tehnică eliminând dezavantajele menționate prin aceea că este constituită dintr-un diuretic de ansa de tip furosemidă, blocant selectiv beta de tip Metoprolol, un antagonist de calciu de tip nitrendipina, eventual, un inhibitor al receptorului ADP P2Y12 plachetar, de tip Clopidogrel, un protector miocardic cu Mg și K și un sedativ cu acțiune prelungită.

Problema tehnică este rezolvată și prin aceea că, combinația conform invenției, este constituită din 40 mg Furosemid, 50 mg Metoprolol, 20 mg. Lusopress, 39/12 mg K/Mg Aspacardin și 7,5mg. Midazolam

Problema tehnică este rezolvată și prin aceea că, combinația conform invenției, este constituită din 40 mg Furosemid, 50 mg Metoprolol, 39/12 mg K/Mg Aspacardin și 7,5mg. Midazolam

Problema tehnică este rezolvată și prin utilizarea combinației farmaceutice, conform invenției pentru prevenirea declanșării / evoluției accidentelor vasculare cardiace/neurologice.

Problema tehnică este rezolvată și prin utilizarea combinației farmaceutice, conform invenției pentru prevenirea declanșării / evoluției evenimentelor atero trombotice, cauzate de cheaguri de sânge și rigidizarea arterelor, la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, cu infarct miocardic recent sau purtător de stent, cu excepția accidentelor vasculare hemoragice

Prin aplicarea combinației farmaceutice conform invenției se obțin următoarele avantaje:

optimizarea eficienței, cât și reducerea la minimum a unor eventuale reacții adverse.

cele șase substanțe active se armonizează din punct de vedere funcțional și nu prezintă interacțiuni negative;

aderența pacientului la tratament poate fi excelentă, nu numai pentru comoditatea administrării, ci și pentru reducerea la minimum a eventualelor efecte adverse

plus de siguranță

avantajele acestei combinații farmaceutice sunt determinate în mod cumulativ și combinativ de avantajele pe care le prezintă fiecare substanță activă din formulare., pentru prevenirea unui accident vascular.

- rapiditatea acțiunii în primele minute/ore de la observarea primelor simptome; sunt eficiente în controlul celor doi principali factori de risc, hipertensiunea arterială și agregarea plachetară.

- asociația de medicamente combate cei doi factori principali de risc la declanșarea accidentelor vasculare, respectiv a hipertensiunii arteriale și a hipercoagulării prin agregare plachetară

face parte din arsenalul de urgență a medicului de familie, medicilor de urgență și a medicilor clinicieni, neurologi sau cardiologi.

reprezintă un mijloc extrem de prețios în completarea mijloacelor terapeutice convenționale

Expresia "combinație" se referă la administrarea consecutivă a fiecărui component, într-un regim care să asigure efecte benefice ale combinației de medicamente, și intenționează să cuprindă și coadministrarea componentelor, într-un mod simultan, cum ar fi într-o capsulă unică având o proporție fixă de ingrediente activi sau în capsule multiple, separate, pentru fiecare component în parte.

Expresia "eficient din punct de vedere terapeutic" intenționează să definească cantitatea din fiecare component, utilizat în combinație care reduce hipertensiunea, cu ameliorarea capacității cardiace, prin reducerea sau prevenirea, de exemplu, a progresiei insuficienței cardiace congestive

Furosemidul, face parte din grupa farmacoterapeutică de diuretice de ansă cu acțiune intensă, sulfonamide un derivat sulfonamid-benzoic, este un diuretic foarte activ, crește mult eliminarea renală de săruri, este eficient și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse, reduce presiunea arterială crescută și potentează medicația anti-hipertensivă. Efectul diuretic începe după 20-60 minute de la administrarea orală și durează 4-6 ore. Furosemida este indicată în tratamentul edemelor din insuficiență cardiacă, ciroză hepatică sau afecțiuni renale și poate fi folosită în edemele grave și în cele rezistente la diuretice tiazidice, eventual în asociație cu acestea. De asemenea, se poate asocia cu diuretice care economisesc potasiu, fiind activă și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse, în cazurile de insuficiență renală severă., elimină preponderent apa și sodiul, mai puțin potasiul, proprietate utilă în tratamentul edemului pulmonar sau cerebral.

Lusopress conține ca substanță activă nitrendipina care este un derivat de dihidropiridina ce acționează ca antagonist de calciu, selectiv pe musculatura netedă a vaselor sanguine reducând astfel rezistența periferică și consecutiv tensiunea arterială. Având un timp de înjumătățire prelungit, Lusopress permite obținerea efectului antihipertensiv cu numai o singură doză pe zi. Are efect hipotensor și antiaritmie, fiind potențat de betablocante, efectul hipotensor este rapid cu începere de la 15-20 minute, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în 2 ore. De asemenea, are efecte adverse mai reduse iar fenobarbitalul îi scade efectul.

Metoprolol are efect dromotrop negativ blocant beta-adrenergic în hipertensiune arterială; profilaxia crizelor de angină de efort; infarct miocardic acut: tratament de

înlocuire a metoprololului introdus intravenos; tratament de lunga durata după infarct miocardic -scăderea mortalitatii- manifestări funcționale cardiace: eretism cardiac, tratamentul unor diferite tulburări de ritm, cum sunt: aritmii supraventriculare -tahicardie, flutter si fibrilație atriala, tahicardie jonctionala- si aritmii ventriculare -extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară-, scade ritmul si contractilitatea cardiaca, are efect rapid intravenos si destul de rapid per oral .

Clopidogrel: este un inhibitor al receptorului ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar, având efecte de fluidizare a sângelui (contracărând tendința de formare a cheagurilor) dovedite științific, superioare aspirinei, în timp ce efectele adverse asupra mucoasei gastrointestinale sunt considerabil reduse, comparativ cu aspirina. Clopidogrel este antagonistul receptorului adenozin difosfat (ADP) P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar cel mai utilizat în prezent. Antagonizarea receptorului P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> nu numai că previne agregarea plachetară, dar prezintă și un efect antiagregant plachetar patent.

Studiul CI-ARITY TIMI-38 aduce dovezi pentru Clopidogrel care, asociat terapiei standard, crește cu 36% perfuzia coronariană. Un efect indirect foarte important al antagonizării receptorului ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar este activarea rapidă a factorului tisular intravascular. Dintre antagoniștii receptorului ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar, Clopidogrelul este cel mai potrivit pentru a intra în compoziția preparatului farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, fiind administrat o dată pe zi, și existând deja ca generic.. Superioritatea sa față de inhibitorii COX-1, recte acidul acetilsalicilic -aspirina-, este clară atât în termeni de eficiență -studiile CURE, CAPRIE-, cât și de tolerabilitate -semnificativ mai puține hemoragii gastrointestinale.

Aspacardin conține: D,L aspartat de potasiu -39 mg, aspartat de magneziu -12 mg și ameliorează metabolismul miocardic, scade excitabilitatea crescuta a inimii, poate atenua senzația de oboseala fizica. Prin aportul de aspartat de potasiu si magneziu, produsul tinde să normalizeze echilibrul ionic si enzimatic la nivelul fibrei miocardice, creșterea capacității de utilizare a oxigenului si favorizarea sintezei intracelulare a fosfaților donatori de oxigen., fiind un adjuvant in tratamentul anginei pectorale, infarctului miocardic, insuficientei cardiace precum si al aritmiilor din cursul infarctului miocardic, aritmiilor ectopice, stărilor de post infarct, profilaxia aritmiilor digitale, stări de oboseala fizica.

Midazolam -dormicum- derivat de benzodiazepine în doze de 7,5mg conțin midazolam sub forma de maleat, fiind un inductor al somnului cu acțiune de scurta durata cu sedarea cu păstrarea stării de conștienta înainte și în timpul procedurilor de diagnostic și terapeutice, cu sau fără anestezie locală.

În continuare, se dau 2 exemple de realizare a combinației farmaceutice, conform invenției.

#### Exemplul 1.

Se formulează o combinație farmaceutică din substanțele, clasele și dozele următoarelor medicamente:

Furosemid	diuretic de ansa	40mg
Nitredipina (Iusopres)	Blocant canal calciu	20mg
Metoprolol	beta 1 blocant	50mg
Aspacardin	potasiu/magneziu	39/12mg
Midazolam(dormicum)	benzodiazepine	7,5mg

Combinația farmaceutică este sub formă de pliculețe de hârtie cerată sau blistere care conțin 3x2 pastile.

Această combinație farmaceutică în dozele standard propuse, are următoarele proprietăți: efecte aditive/sinergice, efect hipotensor rapid- care începe la 15-20minute-, care durează până la 12 ore, efecte adverse reduse și efecte de contrareglare atenuate

Combinația farmaceutică, conform exemplului 1 se folosește pentru prevenirea declanșării / evoluției accidentelor vasculare cardiace/neurologice la toți pacienții cu urgențe neurologice sau cardiace -neischemice/ischemice-, care prezintă semnele / simptomele de debut a accidentului vascular.

### Exemplul 2.

Se formulează o combinație farmaceutică, conform Exemplului 1 care pe lângă cele 5 substanțe menționate la exemplul 1, mai conține și un inhibitor de agregare plachetară -clopidogrel-medicament generic, Plavix- inhibitor agregare plachetară -în cantitate de 75mg.

Această combinație farmaceutică în dozele standard propuse, are următoarele proprietăți: efect hipotensor rapid (care începe la 15-20 minute) care durează până la 12 ore, are efecte adverse reduse și efecte de contrareglare atenuate.

Mecanismul de acțiune rezidă în oprirea agregării plachetare prin oprirea legării HDP de un receptor special care se află pe suprafața plachetelor.

Combinația, conform invenției se utilizează pentru prevenirea declanșării / evoluției evenimentelor atero trombotice, cauzate de cheaguri de sânge și rigidizarea arterelor, la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, cu infarct miocardic recent sau purtător de stent, fiind contraindicată în accidentele vasculare hemoragice

### Teste clinice

Testele efectuate cu combinația farmaceutică, conform invenției, au avut ca scop evaluarea clinică a eficienței terapeutice, a tolerabilității, siguranței în utilizare, cât și a interacțiunilor medicamentoase; in vivo, pentru tratamentul de urgență a bolnavilor cu accidente vasculare cerebrale și cardiace.

Metoda constă în folosirea unui lot de pacienți cu accidente vasculare cerebrale hemoragice, ischemice și cardiace, la care se va administra combinația farmaceutică 1 sub formă de tablete din pliculete de hârtie cerată sau blistere de culoare roșie. și a unui lot de pacienți cu accidente vasculare cerebrale și cardiace ischemice-infarct la care se va administra combinația farmaceutică 2 sub formă de tablete din pliculete de hârtie cerată sau din blistere de culoare albă

Sunt excluși: bolnavii cu hepatită cronică / ciroze, știut fiind rolul ficatului în metabolizarea drogurilor; bolnavi cu insuficiențe renale grave, de asemenea pentru rolul

rinichilor in farmacodinamia drogurilor; bolnavi cu hemoragii de diverse cauze sau cu tulburări neuropsihice grave in antecedente.

Combinatia farmaceutica, se administrează în primele ore de la debutul accidentelor vasculare neurologice / cardiace,

Se înregistrează și se monitorizează semnele/simptomele de debut a accidentelor vasculare până la începutul terapiei definitive -evacuare hematom, tromboliza, stent.

Se urmează protocolul de diagnostic și se înregistrează tabelat semnele / simptomele la debut, la 30 minute, la 2 ore, la 6 si 12 ore; după administrarea combinației farmaceutice. Se urmărește agravarea stabilizarea, ameliorarea simptomelor, cu marcarea sub forma de "+"(+ - forma ușoara, ++ - forma medie, +++ - forma gravă).

Se monitorizează semnele și simptomele bolnavilor cu accidente vasculare neurologice de tipul pareza, paralizie a feței, membrilor inferioare sau superioare; dificultati de vorbire sau de înțelegere; vedere încețoșată, tulburări de echilibru, cefalee severa, amețeli, slăbiciune generalizata.

Se monitorizează semnele și simptomele la bolnavii cardiaci de tipul durerea - angina pectorala- cu iradiere in brațul stâng, drept, mandibula, interscapular -semnul Levine-, epigastric, dispnee- edem pulmonar-, slăbiciune, amețeli, transpirații abundente, greața, voma, tahicardie, hipertensiune arteriala, palpitații.

#### Rezultate.

Prin administrarea combinației farmaceutice, conform invenției, în cadrul testelor clinice în primele minute/ore se observă următoarea evoluție în ameliorarea stării bolnavilor:

- scăderea tensiunii arteriale
- scăderea ratei pulsului
- ameliorarea tulburărilor de ritm
- ameliorarea durerii
- ameliorarea dispneei
- ameliorarea stării generale si de conștienta.

Se concluzionează faptul că strategia administrării combinației farmaceutice in primele minute / ore, de la primele semne de accident vascular neurologic/cardiac; apare justificata pentru ca in ciuda perfecționării medicinei de urgenta prespitalicești, durata preluării bolnavului este de ore de la debutul afecțiunii iar terapia clasica care se aplica la domiciliu de către bolnav, aparținători, medici de familie și anume nitroglicerina, este de regula ineficace.

## Revendicări

1. Combinație farmaceutică pentru prevenirea accidentelor vasculare **caracterizată prin aceea că** este formată dintr-un diuretic de ansa de tip furosemidă, un blocant selectiv beta de tip Metoprolol, un antagonist de calciu de tip nitrendipina, eventual, un inhibitor al receptorului ADP P2Y12 plachetar de tip Clopidogrel, un protector miocardic cu Mg și K și un sedativ cu acțiune prelungită.

2 Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este formată din 40 mg Furosemid, 50mg Metoprolol, 20 mg. Lusopress, 39/12 mg K/Mg Aspacardin și 7,5mg. Midazolam.

3 Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este formată din 40 mg Furosemid, 50 mg Metoprolol, 20 mg. Lusopress, 75 mg Clopidogrel , 39/12 mg K/Mg Aspacardin și 7,5mg. Midazolam

4. Utilizarea combinației definite la revendicarea 2 pentru prevenirea declanșării / evoluției accidentelor vasculare cardiace/neurologice.

5. Utilizarea combinației definite la revendicarea 3 pentru prevenirea declanșării / evoluției evenimentelor atero trombotice, cauzate de cheaguri de sânge și rigidizarea arterelor, la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, cu infarct miocardic recent sau purtător de stent, cu excepția accidentelor vasculare hemoragice