

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 657**

51 Int. Cl.:

A61K 31/549	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
A61K 31/4418	(2006.01)	A61K 31/554	(2006.01)
A61K 31/382	(2006.01)	A61K 31/277	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/4035	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/4184	(2006.01)		
A61K 31/4422	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2018** **E 22188172 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 4101454**

54 Título: **Composiciones para uso en el tratamiento de la hipertensión**

30 Prioridad:

25.01.2017 US 201762450324 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2024

73 Titular/es:

**THE GEORGE INSTITUTE FOR GLOBAL HEALTH
(100.0%)
Level 18 International Towers 3, 300 Barangaroo
Avenue
Sydney NSW, AU**

72 Inventor/es:

**RODGERS, ANTHONY y
MACMAHON, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 981 657 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

Composiciones para uso en el tratamiento de la hipertensión

Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/450,324, presentada el 25 de enero de 2017.

Antecedentes de la divulgación

10 La presión arterial alta, también conocida como hipertensión, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prevenibles y está bien establecido que los tratamientos que reducen la presión arterial (PA) son beneficiosos. Sin embargo, a pesar de la plétora de medicamentos para bajar la presión arterial disponibles, muchos pacientes continúan teniendo un control deficiente de la presión arterial, como lo demuestran múltiples estudios de población a gran escala. Los factores que contribuyen al control deficiente de la presión arterial incluyen la mala adherencia, las pautas complejas que recomiendan múltiples etapas de ajuste ascendente de la dosis y la inercia del tratamiento.

15 Adicionalmente, la mayoría de los pacientes tratados reciben solo monoterapia, que tiene una potencia limitada incluso en dosis altas donde aumentan los efectos secundarios y se reduce la tolerabilidad.

De acuerdo con lo anterior, subsiste la necesidad de nuevos tratamientos para reducir la presión arterial alta que sean eficaces y tolerables.

Resumen de la divulgación

20 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En un aspecto, la presente divulgación proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende

(a) un bloqueador del receptor de angiotensina II;

(b) un diurético; y

(c) un bloqueador de los canales de calcio

25 en la que la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de los (a), (b) y (c).

En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica está esencialmente libre de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un bloqueador beta o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente regulador de lípidos, un agente que altera la función plaquetaria, un agente reductor de la homocisteína sérica, o una combinación de los mismos.

30 En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es un diurético tipo tiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es quinetazona, clopamida, clortalidona, mefrusida, clofenamida, metolazona, meticrane, xipamida, indapamida, clorexolona, fenquizon o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida o su hidrato. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida.

35 En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino, nifedipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, isradipino, felodipino, nicardipino, nisoldipino, clevidipino, dihidropiridina, lercanidipino, nitrendipino, cilnidipino, manidipino, mibefradil, bepridil, barnidipino, nilvadipina, gallopamilo, lidoflazina, aranidipina, dotarizina, diproteverina o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino.

40 En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es irbesartán, telmisartán, valsartán, candesartán, eprosartán, olmesartán, azilsartán, losartán o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es telmisartán.

45 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es un diurético del tipo tiazida, y la dosis del diurético del tipo tiazida es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético del tipo tiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético del tipo tiazida es indapamida, y la dosis de la indapamida es de aproximadamente 0.625 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis

- del bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino, y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.25 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es telmisartán, y la dosis del telmisartán es de aproximadamente 10 mg. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es telmisartán, el diurético es indapamida, y el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es desde aproximadamente 8 mg hasta aproximadamente 12 mg, la dosis de indapamida es desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 0.75 mg, y la dosis de besilato de amlodipino es desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1.5 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 10 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 0.625 mg, y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.25 mg.
- En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende
- (a) telmisartán;
 - (b) un diurético tipo tiazida; y
 - (c) un bloqueador de los canales de calcio
- en donde la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente 80% a aproximadamente 150% de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b) y (c).
- En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica está esencialmente libre de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un bloqueador beta o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente regulador de lípidos, agente que altera la función plaquetaria, un agente reductor de la homocisteína sérica, o una combinación de los mismos.
- En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es quinetazona, clopamida, clortalidona, mefrusida, clofenamida, metolazona, meticrane, xipamida, indapamida, clorexolona, fenquizona o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida o su hidrato. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida.
- En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino, nifedipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, isradipino, felodipino, nicardipino, nisoldipino, clevidipino, dihidropiridina, lercanidipino, nitrendipino, cilnidipino, manidipino, mibefradil, bepridil, barnidipino, nilvadipina, gallopamilo, lidoflazina, aranidipina, dotarizina, diproteverina o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino.
- De acuerdo con la invención, la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión (LHTD) para cada uno de (a), (b) y (c), en los que dicho (a) es telmisartán, dicho (b) es indapamida y dicho (c) es besilato de amlodipino. En algunas realizaciones, la dosis del diurético tipo tiazida es aproximadamente el 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético tipo tiazida. En algunas realizaciones, el diurético tipo tiazida es indapamida y la dosis de indapamida es de aproximadamente 1.25 mg. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente el 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg. En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es aproximadamente el 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) de telmisartán. En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, el diurético tipo tiazida es indapamida y el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipino. En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 24 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg. En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1.25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg.
- En algunas realizaciones para las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, (a), (b), y (c) se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, (a), (b), y (c) cada uno se proporcionan en una formulación separada. En algunas realizaciones, dos de (a), (b), y (c) se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de píldora, comprimido, o cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar la hipertensión en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar una cualquiera de las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una presión arterial sistólica (PAS) de menos de aproximadamente 140 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg o más. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una presión arterial diastólica (PAD) de menos de aproximadamente 90 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial diastólica (PAD) de aproximadamente 5 mmHg o más. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción en la presión arterial sistólica (PAS) que es mayor que la reducción obtenida con la dosis terapéutica para la hipertensión más baja completa de uno cualquiera de (a), (b), y (c) en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción en la presión arterial diastólica (PAD) que es mayor que la reducción obtenida con la dosis terapéutica para la hipertensión más baja completa de uno cualquiera de (a), (b), y (c) en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una mayor tolerabilidad a largo plazo y un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el tratamiento con la dosis terapéutica para la hipertensión más baja completa de uno cualquiera de (a), (b), y (c) en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el tratamiento es el tratamiento inicial o de primera línea de la hipertensión. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe ninguna terapia de hipertensión previa antes del tratamiento.

La divulgación proporciona en el presente documento en otro aspecto una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

(a) un bloqueador del receptor de angiotensina II;

(b) un diurético; y

(c) un bloqueador de los canales de calcio

en la que la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de los (a), (b) y (c).

La divulgación proporciona en el presente documento en otro aspecto una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

(a) un bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán;

(b) un diurético tipo tiazida; y

(c) un bloqueador de los canales de calcio

en la que la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente 80% a aproximadamente 150% de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b) y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de los (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b) y (c) es de aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica de hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de los (a), (b), y (c).

Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas de la divulgación se establecen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación con referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación, y cuyos dibujos acompañantes:

La FIG. 1 muestra la presión arterial sistólica media (mmHg) a través de períodos de tiempo por tratamiento.

La FIG. 2 muestra la presión arterial diastólica media (mmHg) a través de períodos de tiempo por tratamiento.

La FIG. 3 muestra la frecuencia cardíaca media a través de períodos de tiempo por tratamiento.

Descripción detallada de la divulgación

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión que comprenden un bloqueador del receptor de angiotensina II, un diurético y un bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis de cada componente está por debajo de la dosis más baja aprobada para el tratamiento de la hipertensión. La presente divulgación reconoce los efectos técnicos de la terapia de combinación de dosis bajas establecida en el presente documento, que incluye, pero no se limita a, el uso de dosis bajas para evitar o mejorar los efectos secundarios mientras se retienen o mejoran los beneficios, los beneficios terapéuticos sinérgicos de ciertas combinaciones de fármacos, la introducción temprana de la terapia

de combinación para mejorar los efectos terapéuticos, etc. En un aspecto, se describen en el presente documento composiciones de combinación de dosis baja para el tratamiento de la hipertensión, que incluye el tratamiento inicial o de primera línea de la hipertensión.

Cierta terminología

- 5 Tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “y” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a “la composición” incluye la referencia a una o más composiciones (o a una pluralidad de composiciones) y equivalentes de las mismas conocidos por aquellos expertos en la técnica, etc. Cuando se utilizan rangos en el presente documento para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas. El término “aproximadamente” cuando se refiere a un número o rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, en algunas realizaciones, el número o rango numérico varía entre 1 % y 10 % del número o rango numérico indicado. El término “que comprende” (y términos relacionados como “comprender” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) no pretende excluir que en otras realizaciones determinadas, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descrito en el presente documento, puede “consistir en” o “consistir esencialmente en” las características descritas.

20 Definiciones

Como se utilizan en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

- 25 “Sal farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en el presente documento, incluye sales de adición tanto de ácido como de base. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento es la forma aprobada para uso por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE. UU. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

- 30 “Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, ejemplos de sales incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos pueden prepararse al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y técnicas con los que está familiarizado un experto en la técnica.

- 50 “Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, A, 4-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina,

teobromina, purinas, piperazina, piperidina, A-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., supra.

Como se utiliza en el presente documento, "hidratos" son compuestos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de agua y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con agua. Se pretende que los hidratos incluyan los hidratos de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que estén aprobados para uso por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE. UU.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

Los términos "administra", "administrar", "administración" y similares, como se utilizan en el presente documento, se refieren a los métodos que se pueden utilizar para permitir el suministro de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Aquellos expertos en la materia están familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

El término "sujeto" o "paciente" abarca a los mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mamífera: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayos, y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

Como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Composiciones triples

Se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) un diurético; y (c) un bloqueador de los canales de calcio; en las que la dosis de cada (a), (b), y (c) es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 66 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c).

En aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende una combinación que reduce la presión de agentes activos que reducen la presión, en la que los agentes que reducen la presión consisten en un bloqueador del receptor de angiotensina II, un diurético y un bloqueador de los canales de calcio.

En otro aspecto se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán; (b) un diurético del tipo tiazida; y (c) un bloqueador de los canales de calcio; en las que la dosis de cada (a), (b), y (c) es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). De acuerdo con la invención, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 80 % a aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c), en el que dicho (a) es telmisartán, dicho (b) es indapamida y dicho (c) es besilato de amlodipino. En algunas realizaciones, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunas

realizaciones, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 95 % a aproximadamente 105 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunas realizaciones, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c).

- 5 De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están esencialmente libres de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina incluye, pero no se limita a, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 También, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en (a) un bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) un diurético; y (c) un bloqueador de los canales de calcio; en las que la dosis de cada (a), (b), y (c) es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 66 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c).

- 25 También, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en (a) un bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán; (b) un diurético del tipo tiazida; y (c) un bloqueador de los canales de calcio; en las que la dosis de cada (a), (b), y (c) es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 80 % a aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 95 % a aproximadamente 105 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c). En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de cada (a), (b), y (c) es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para cada uno de (a), (b), y (c).

- 35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento logran una reducción significativa de la presión arterial en un sujeto con presión arterial moderadamente elevada. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento logran una reducción significativa de la presión arterial en un sujeto con presión arterial moderadamente elevada con efectos secundarios mínimos, insignificantes o sin efectos secundarios.

40 Bloqueadores beta

- De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están libres de un bloqueador beta o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los bloqueadores beta son compuestos que inhiben los sitios receptores para las catecolaminas endógenas epinefrina (adrenalina) y norepinefrina (noradrenalina) en los receptores beta adrenérgicos del sistema nervioso simpático. En algunas realizaciones, los bloqueadores beta incluyen, pero no se limitan a, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas beta, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenoreceptores o antagonistas de receptores beta-adrenérgicos. En algunas realizaciones, los bloqueadores beta inhiben la activación de todos los tipos de receptores β -adrenérgicos. En algunas realizaciones, los bloqueadores beta inhiben tanto los receptores β -adrenérgicos como los receptores α -adrenérgicos. En algunas realizaciones, los bloqueadores beta son selectivos para uno de los siguientes receptores beta: receptores β_1 , β_2 y β_3 .

- En algunas realizaciones, el bloqueador beta es un antagonista del adrenoceptor beta no selectivo. Los ejemplos de antagonistas de adrenoceptores beta no selectivos incluyen, pero no se limitan a, pindolol, propranolol, oxprenolol, sotalol, timolol, carteolol, penbutolol, y nadolol. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es un compuesto con acción bloqueadora combinada de adrenoceptores β y α . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carvedilol, bucindolol y labetalol. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es un antagonista adrenoceptor β_1 -selectivo. Ejemplos de antagonistas adrenoceptores β_1 -selectivos incluyen, pero no se limitan a, atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol, celiprolol, esmolol, nebivolol y acebutolol. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es antagonista de los adrenoceptores β_2 -selectivo, tal como la butaxamina.

En algunas realizaciones, el bloqueador beta es acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, penbutolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, sotalol, propranolol, carvedilol, labetalol, timolol, esmolol, celiprolol, oxprenolol, levobunolol, practolol, metipranolol, landiolol, bopindolol, pronethalol, butaxamina, bevantolol, tertatolol, arotinolol, levobetaxolol, befunolol, amosulalol, tilisolol, o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, penbutolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, sotalol, propranolol, carvedilol, labetalol o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, oxprenolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, carvedilol, labetalol, timolol, o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es atenolol. En algunas realizaciones, el bloqueador beta es bisoprolol o la sal farmacéuticamente aceptable.

Agente regulador de lípidos

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están esencialmente libres de un agente regulador de lípidos, un agente que altera la función plaquetaria, un agente reductor de la homocisteína sérica, o una combinación de los mismos.

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están esencialmente libres de un agente regulador de lípidos. En algunas realizaciones, el agente regulador de lípidos es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, también denominada una estatina. En algunas realizaciones, el agente regulador de lípidos es atorvastatina, simvastatina, cerivastatina, fluvastatina, o pravastatina. En algunas realizaciones, el agente regulador de lípidos es atorvastatina o simvastatina. En algunas realizaciones, el agente regulador de lípidos es atorvastatina. En algunas realizaciones, el agente regulador de lípidos es simvastatina.

Agente que altera la función plaquetaria

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están esencialmente libres de un agente que altera la función plaquetaria. En algunas realizaciones, el agente que altera la función plaquetaria es aspirina, ticlopidina, dipiridamol, clopidogrel. En algunas realizaciones, el agente que altera la función plaquetaria es un inhibidor del receptor de glicoproteína IIb/IIIa, tal como abciximab. En algunas realizaciones, el agente que altera la función plaquetaria es un fármaco antiinflamatorio no esteroide, tal como ibuprofeno. En algunas realizaciones, el agente que altera la función plaquetaria es aspirina, ticlopidina, dipiridamol, clopidogrel, abciximab, o ibuprofeno. En algunas realizaciones, el agente que altera la función plaquetaria es aspirina.

Agente reductor de la homocisteína sérica

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están esencialmente libres de un agente reductor de la homocisteína sérica. En algunas realizaciones, el agente reductor de la homocisteína sérica es ácido fólico, vitamina B6, o vitamina B12, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente reductor de la homocisteína sérica es ácido fólico.

Antagonista/bloqueador del receptor de angiotensina II

Como se usan en el presente documento, los antagonistas o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) son compuestos que modulan la acción de la angiotensina II impidiendo que la angiotensina II se una a los receptores de angiotensina II en los músculos que rodean los vasos sanguíneos. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es losartán, valsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es losartán. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es valsartán. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es candesartán. En algunas realizaciones, el bloqueador del receptor de angiotensina II es eprosartán. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador del receptor de angiotensina II es irbesartán. De acuerdo con la invención, el bloqueador del receptor de angiotensina II es telmisartán.

Diuréticos

Como se utiliza en el presente documento, los diuréticos se refieren a compuestos que aumentan el índice de fluidez urinario. Los diuréticos se clasifican según la estructura química (diuréticos de tiazida y diuréticos del tipo tiazida), el sitio de acción (como los diuréticos de asa) o el efecto farmacológico (como los diuréticos osmóticos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los diuréticos ahorradores de potasio).

En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un diurético tiazídico. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un diurético tipo tiazida. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un diurético

de asa. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un diurético osmótico. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un inhibidor de la anhidrasa carbónica. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un diurético ahorrador de potasio.

Diuréticos de tiazida

Como se utiliza en el presente documento, los diuréticos de tiazida se refieren a compuestos que contienen la estructura molecular de benzotiadiazina. En aspectos de la divulgación, los diuréticos de tiazida inhiben la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal del riñón, lo que da como resultado una mayor excreción urinaria de sodio y agua. Los ejemplos de diuréticos de tiazida incluyen, pero no se limitan a, altizida, bendroflumetiazida, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitizida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, mebutizida, metilclotiazida, politiazida y triclormetiazida.

En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es altizida, bendroflumetiazida, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitizida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, mebutizida, metilclotiazida, politiazida, triclormetiazida o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es altizida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es bendroflumetiazida. En algunas realizaciones, el diurético tiazídico es clorotiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es ciclopentiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es ciclotiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es epitizida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es hidroclorotiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es hidroflumetiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es mebutizida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es metilclotiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es politiazida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tiazídico es triclormetiazida.

Diuréticos del tipo tiazida

Como se utiliza en el presente documento, un diurético del tipo tiazida es un diurético de sulfonamida que tiene propiedades fisiológicas similares a un diurético de tiazida, pero no tiene las propiedades químicas de una tiazida (es decir, no tiene el núcleo de benzotiadiazina). Los ejemplos de diuréticos del tipo tiazida incluyen, pero no se limitan a, quinetazona, clopamida, clortalidona, mefrusida, clofenamida, metolazona, meticrane, xipamida, indapamida, clorexolona y fenquizonza.

En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es quinetazona, clopamida, clortalidona, mefrusida, clofenamida, metolazona, meticrane, xipamida, indapamida, clorexolona, fenquizonza o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es quinetazona. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es clopamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es clortalidona. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es mefrusida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es clofenamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es metolazona. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es meticrane. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es xipamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida o su hidrato. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es indapamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es clorexolona. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético tipo tiazida es fenquizonza.

Diuréticos de asa

Como se usan en este documento, los diuréticos de asa son compuestos que actúan sobre el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en el asa ascendente gruesa de Henle para inhibir la reabsorción de sodio, cloruro y potasio. Los ejemplos de diuréticos de asa incluyen, entre pero no se limitan a, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, etozolina, muzolimina, ozolinona, piretanida, ácido tienílico y torasemida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético de asa es furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, etozolina, muzolimina, ozolinona, piretanida, ácido tienílico, torasemida o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros diuréticos

Los diuréticos osmóticos son compuestos que provocan que se retenga agua dentro del túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético osmótico expande el volumen de líquido y plasma y aumenta el flujo sanguíneo al riñón. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manitol y glicerol.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tal como se usan en el presente documento son compuestos que son inhibidores de la anhidrasa carbónica. En algunos aspectos de la divulgación, el inhibidor de la anhidrasa carbónica aumenta la excreción de bicarbonato acompañado de sodio, potasio y agua, lo que da como resultado un mayor flujo de orina alcalina. En algunos aspectos de la divulgación, el inhibidor de la anhidrasa carbónica inhibe el transporte de bicarbonato al intersticio desde el túbulo contorneado proximal, lo que conduce a que se reabsorba menos sodio y proporciona una mayor pérdida de sodio, bicarbonato y agua en la orina. Ejemplos de dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a, acetazolamida, diclorfenamida y metazolamida.

Diuréticos ahorradores de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio son compuestos que compiten con la aldosterona por los sitios receptores citoplásmicos intracelulares o bloquean directamente los canales de sodio, específicamente los canales de sodio epiteliales (ENaC). Ejemplos de diuréticos ahorradores de potasio incluyen, pero no se limitan a, amilorida, espironolactona, eplerenona, triamtereno y canrenoato de potasio.

Otros diuréticos divulgados en el presente documento también incluyen, pero no se limitan a, cafeína, teofilina, teobromina, tolvaptán, conivaptán, dopamina y pamabrom.

En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es diclorfenamida, amilorida, pamabrom, manitol, acetazolamida, metazolamida, espironolactona, triamtereno o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es diclorfenamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es amilorida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es pamabrom. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es manitol. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es acetazolamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es metazolamida. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es espironolactona. En algunos aspectos de la divulgación, el diurético es triamtereno.

Bloqueadores de los canales de calcio

Como se usan en el presente documento, los bloqueadores de los canales de calcio son compuestos que promueven la actividad vasodilatadora al reducir la entrada de calcio en las células del músculo liso vascular. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipina, nifedipina, diltiazem, nimodipina, verapamilo, isradipina, felodipina, nicardipina, nisoldipina, clevidipina, dihidropiridina, lercanidipina, nitrendipina, cilnidipina, manidipina, mibefradil, bepridil, barnidipina, nilvadipina, gallopamilo, lidoflazina, aranidipina, dotarizina, diproteverina o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino, nifedipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, isradipino, felodipino, nicardipino, nisoldipino, clevidipino o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino o su sal farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con la invención, el bloqueador de los canales de calcio es el besilato de amlodipino. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es nifedipina. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es diltiazem. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es nimodipina. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es verapamilo. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es isradipina. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es felodipino. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es nicardipina. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es nisoldipina. En algunos aspectos de la divulgación, el bloqueador de los canales de calcio es clevidipina.

Dosis terapéutica para la hipertensión más baja

Como se utiliza en el presente documento, la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) se refiere a la dosis de potencia más baja para el agente único para la hipertensión aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. y no está marcada como "descontinuada" por la base de datos del Orange Book. (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>) a partir de la fecha de presentación de esta solicitud. La dosis terapéutica para la hipertensión más baja no incluye la dosis fabricada más baja para los casos en los que la dosis terapéutica para la hipertensión más baja no es la misma que la dosis fabricada más baja. Adicionalmente, la dosis terapéutica para la hipertensión más baja no incluye la dosis recomendada por un médico para los casos en los que la dosis terapéutica para la hipertensión más baja no es la misma dosis recomendada por un médico. Además, la dosis para la hipertensión más baja del bloqueador de los receptores de la angiotensina II, diurético o bloqueador de los canales de calcio descrito en el presente documento se refiere a la dosis de la forma de bloqueador de los receptores de la angiotensina II, diurético o bloqueador de los canales de calcio aprobada para uso por la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU., que incluye la base libre, la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

de tiazida es desde aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

[illegible]

En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es desde aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético del tipo tiazida es de aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %.

- algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, o aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, o aproximadamente 71 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente 66 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión.
- 15 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) y la dosis propuesta correspondiente y el rango de dosis propuesto para los siguientes compuestos se describen en la siguiente tabla:

Tabla 1.

Agente	Dosis terapéutica para la hipertensión más baja (mg)	Dosis propuesta (mg) (% de LHTD)	Rango de dosis propuesto (mg) (% de LHTD)
Besilato de amlodipino	2.5	1.25 (50 % de LHTD) o 1.65 (66 % de LHTD)	1-1.5 (40 %-60 % de LHTD) o 1.5-2 (60 %-80 % de LHTD)
Clortalidona	25	12.5 (50 % de LHTD) o 16.5 (66 % de LHTD)	10-15 (40 %-60 % de LHTD) o 15-20 (60 %-80 % de LHTD)
Hidroclorotiazida	12.5	6.25 (50 % de LHTD) o 8.25 (66 % de LHTD)	5-7.5 (40 %-60 % de LHTD) o 7.5-10 (60 %-80 % de LHTD)
Indapamida	1.25	0.625 (50 % de LHTD) o 0.825 (66 % de LHTD)	0.5-0.75 (40 %-60 % de LHTD) o 0.75-1.0 (60 %-80 % de LHTD)
Irbesartán	75	37.5 (50 % de LHTD) o 49.5 (66 % de LHTD)	30-45 (40 %-60 % de LHTD) o 45-60 (60 %-80 % de LHTD)
Telmisartán	20	10 (50 % de LHTD) o 13.2 (66 % de LHTD)	8-12 (40 %-60 % de LHTD) o 12-16 (60 %-80 % de LHTD)

- 20 En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende: (a) irbesartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) hidroclorotiazida como diurético tiazídico; y (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de irbesartán es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 45 mg, la dosis de hidroclorotiazida es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.5 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de irbesartán es de aproximadamente 37.5 mg, la dosis de hidroclorotiazida es de aproximadamente 6.25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.25 mg.

- 30 En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende: (a) telmisartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) hidroclorotiazida como diurético tiazídico; y (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 12 mg, la dosis de hidroclorotiazida es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.5 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 10 mg, la dosis de hidroclorotiazida es de aproximadamente 6.25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.25 mg.

5

10

20

25

35

45

50

60

mg a aproximadamente 1.0 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 13.2 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 0.825 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.65 mg.

- 5 En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende: (a) telmisartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) clortalidona como diurético tipo tiazida; y (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 13.2 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 16.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.65 mg.

- 15 En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende: (a) irbesartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) clortalidona como diurético tipo tiazida; y (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de irbesartán es de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2 mg. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de irbesartán es de aproximadamente 49.5 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 16.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 1.65 mg.

- 25 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán, es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 140 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 130 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos de acuerdo con la invención, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

- 35 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán, es desde aproximadamente 85 % hasta aproximadamente 145 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 85 % hasta aproximadamente 135 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 85 % hasta aproximadamente 125 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 85 % hasta aproximadamente 115 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 85 % hasta aproximadamente 105 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

- 45 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán, es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 140 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 130 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

- 50 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, tal como telmisartán, es desde aproximadamente 95 % a aproximadamente 135 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 95 % a aproximadamente 125 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 95 % a aproximadamente 115 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 95 % a aproximadamente 105 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

- 60 En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es de aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %,

5 canales de calcio es de aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 101 %, aproximadamente 102 %, aproximadamente 103 %, aproximadamente 104 %, aproximadamente 105 %, aproximadamente 106 %, aproximadamente 107 %, aproximadamente 108 %, aproximadamente 109 %, o aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 101 %, aproximadamente 102 %, aproximadamente 103 %, aproximadamente 104 %, o aproximadamente 105 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

15 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) y la dosis propuesta correspondiente y el rango de dosis propuesto para los siguientes compuestos se describen en la siguiente tabla:

Tabla 2.

Agente	Dosis terapéutica para la hipertensión más baja (mg)	Dosis propuesta (mg) (% de LHTD)	Rango de dosis propuesto (mg) (% de LHTD)
Besilato de amlodipino	2.5	2.5 (100 % de LHTD) o 5 (200 % de LHTD)	2-3.75 (80 %-150 % de LHTD); 2-3 (80 %-120 % de LHTD); 2.25-2.75 (90 %-110 % de LHTD); o 3.75-6.25 (150 %-250 % de LHTD)
Clortalidona	25	25 (100 % de LHTD) o 50 (200 % de LHTD)	20-37.5 (80 %-150 % de LHTD); 20-30 (80 %-120 % de LHTD); 22.5-27.5 (90 %-110 % de LHTD); o 37.5-62.5 (150 %-250 % de LHTD)
Hidroclorotiazida	12.5	12.5 (100 % de LHTD) o 25 (200 % de LHTD)	10-18.75 (80 %-150 % de LHTD); 10-15 (80 %-120 % de LHTD); 11.25-13.75 (90 %-110 % de LHTD); o 18.75-31.25 (150 %-250 % de LHTD)
Indapamida	1.25	1.25 (100 % de LHTD) o 2.5 (200 % de LHTD)	1-1.875 (80 %-150 % de LHTD); 1-1.5 (80 %-120 % de LHTD); 1.125-1.375 (90 %-110 % de LHTD); o 1.875-3.125 (150 %-250 % de LHTD)
Irbesartán	75	75 (100 % de LHTD) o 150 (200 % de LHTD)	60-112.5 (80 %-150 % de LHTD); 60-90 (80 %-120 % de LHTD); 67.5-82.5 (90 %-110 % de LHTD); o 112.5-187.5 (150 %-250 % de LHTD)
Telmisartán	20	20 (100 % de LHTD) o 40 (200 % de LHTD)	16-30 (80 %-150 % de LHTD); 16-24 (80 %-120 % de LHTD); 18-22 (90 %-110 % de LHTD); o 30-50 (150 %-250 % de LHTD)

20 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de uno cualquiera del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se

[illegible]

En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de dos cualesquiera del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de dos cualesquiera del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se sustituye con aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio se sustituye con aproximadamente

- 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de dos cualesquiera del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 150 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el
- 5 bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II se sustituye con desde aproximadamente 150 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del
- 10 bloqueador del receptor de angiotensina II se sustituye con aproximadamente 200 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se sustituye con desde aproximadamente 150 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético se sustituye con aproximadamente 200 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la
- 15 dosis del bloqueador de los canales de calcio se sustituye con desde aproximadamente 150 % hasta aproximadamente 250 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio se sustituye con aproximadamente 200 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio.
- 20 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético (por ejemplo, un diurético de tiazida o diurético del tipo tiazida), y el bloqueador de los canales de calcio tienen cada uno independientemente desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el
- 25 bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del diurético es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150
- 30 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. De acuerdo con la invención, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio tienen cada uno independientemente desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. De acuerdo con la invención, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 80 % hasta
- 35 aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. De acuerdo con la invención, la dosis del diurético es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el
- 40 diurético. En algunas realizaciones, la dosis del diurético es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. De acuerdo con la invención, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio tienen cada uno independientemente desde aproximadamente 90 % hasta aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, o el bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. algunas realizaciones, la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina II es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador del receptor de angiotensina II. En algunas realizaciones, la dosis del diurético es de aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunas realizaciones, la dosis del diurético es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el diurético. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el
- 50 bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio.
- 60

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica comprende: (a) telmisartán como un bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) indapamida como un diurético del tipo tiazida; (c) besilato de amlodipino como

un bloqueador de los canales de calcio. En algunas realizaciones, la dosis del bloqueador de los canales de calcio es aproximadamente el 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) para el bloqueador de los canales de calcio.

5 De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica comprende: (a) telmisartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) indapamida como diurético tipo tiazida; (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. De acuerdo con la invención, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 24 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg.

10 En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1.125 mg a aproximadamente 1.375 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.25 mg a aproximadamente 2.75 mg.

En algunas realizaciones, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1.25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg.

15 En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica comprende: (a) telmisartán como bloqueador del receptor de angiotensina II; (b) clortalidona como diurético tipo tiazida; y (c) besilato de amlodipino como bloqueador de los canales de calcio. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 30 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 37.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3.75 mg.

En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 24 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg. alrededor de 3 mg.

25 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 22.5 mg a aproximadamente 27.5 mg, y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.25 mg a aproximadamente 27.5 mg. alrededor de 2.75 mg.

30 En algunos aspectos de la divulgación, la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg, la dosis de clortalidona es de aproximadamente 25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg.

Formulaciones

En algunas realizaciones, el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio cada uno se proporciona en una formulación separada. En algunas realizaciones, dos del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, el receptor de angiotensina II y el diurético se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, el bloqueador del receptor de angiotensina II y el bloqueador de los canales de calcio se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, el diurético y el bloqueador de los canales de calcio se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, el bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio se proporcionan en una formulación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de píldora, comprimido, o cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de píldora. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

Otras formulaciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aquellas adecuadas para administración rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal o en aerosol, aunque la forma de administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se esté tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se esté utilizando. Por ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden formular como una dosis unitaria.

Las composiciones farmacéuticas de ejemplo se pueden utilizar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de los compuestos divulgados, como ingrediente activo, en mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo se puede combinar, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso. El compuesto del objeto

activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) agentes de carga o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetilico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa entrecruzada de sodio), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar al moldear en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, las cápsulas se preparan al encapsular comprimidos en cápsulas de gelatina dura (por ejemplo, sobreencapsulación). Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden marcar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

En algunas realizaciones, los bloqueadores del receptor de angiotensina II de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden reemplazar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE). Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adecuados incluyen, pero no se limitan a, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 150 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 120 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es de aproximadamente 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del

inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es desde aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es de aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, about 60%, about 61%, about 62%, about 63%, about 64%, about 65%, about 66%, about 67%, about 68%, about 69%, about 70%, about 71%, about 72%, about 73%, about 74%, about 75%, about 76%, about 77%, about 78%, about 79%, o aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es de aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, o aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es de aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, o aproximadamente 55 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, o aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 % o aproximadamente 71 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión. En algunos aspectos de la divulgación, la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es aproximadamente el 66 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión.

Métodos de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas se describen en el presente documento útiles para tratar la hipertensión en un sujeto que necesita el mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una presión arterial sistólica (PAS) de menos de aproximadamente 140 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una presión arterial sistólica (PAS) de menos de aproximadamente 135 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg o más. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg a aproximadamente 20 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg a aproximadamente 30 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg, aproximadamente 11 mmHg, aproximadamente 12 mmHg, aproximadamente 13 mmHg, aproximadamente 14 mmHg, aproximadamente 15 mmHg, aproximadamente 16 mmHg, aproximadamente 17 mmHg, aproximadamente 18 mmHg, aproximadamente 19 mmHg, o aproximadamente 20 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 10 mmHg, aproximadamente 11 mmHg, aproximadamente 12 mmHg, aproximadamente 13 mmHg, aproximadamente 14 mmHg, aproximadamente 15 mmHg, aproximadamente 16 mmHg, aproximadamente 17 mmHg, aproximadamente 18 mmHg, aproximadamente 19 mmHg, aproximadamente 20 mmHg, aproximadamente 21 mmHg, aproximadamente 22 mmHg, aproximadamente 23 mmHg, aproximadamente 24 mmHg, aproximadamente 25 mmHg, aproximadamente 26 mmHg, aproximadamente 27 mmHg, aproximadamente 28 mmHg, aproximadamente 29 mmHg, o aproximadamente 30 mmHg. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una presión arterial diastólica (PAD) de menos de aproximadamente 90 mmHg. En algunas

calcio en la composición farmacéutica, en la que la dosis de cada uno del bloqueador del receptor de angiotensina II, el diurético, y el bloqueador de los canales de calcio es de aproximadamente 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja.

En algunas realizaciones, el tratamiento es el tratamiento inicial o de primera línea de la hipertensión. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una elevación muy leve de la presión arterial antes del tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto no está en ninguna terapia previa de hipertensión antes del tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una elevación muy leve de la presión arterial antes del tratamiento y no está en ninguna terapia de hipertensión previa antes del tratamiento.

Esta presente divulgación reconoce que el uso del bloqueador del receptor de angiotensina II en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento en algunas realizaciones proporciona efectos terapéuticos beneficiosos, que incluyen, pero no se limitan a, reducción significativa de la presión arterial, reducción significativa de la presión arterial entre sujetos con elevación leve de la presión arterial, mayor tolerabilidad a largo plazo y menor riesgo de efectos secundarios. Esta presente divulgación reconoce que la exclusión de un agente regulador de lípidos, un agente que altera la función plaquetaria, un agente reductor de la homocisteína sérica o una combinación de los mismos en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento en algunas realizaciones proporciona efectos terapéuticos beneficiosos, que incluyen, pero no se limitan a, reducción significativa de la presión arterial, reducción significativa de la presión arterial entre sujetos con elevación leve de la presión arterial, mayor tolerabilidad a largo plazo y riesgo reducido de efectos secundarios.

También se reconoce en el presente documento que en algunos aspectos de la divulgación, la combinación triple descrita en el presente documento que comprende un bloqueador del receptor de la angiotensina II, un diurético y un bloqueador de los canales de calcio con cada componente en aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja proporciona reducciones significativamente mayores en la presión arterial (tal como la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica o ambas) que una combinación triple que comprende un bloqueador del receptor de angiotensina II (como losartán), un diurético (como hidroclorotiazida) y un bloqueador de los canales de calcio (besilato de amlodipino) con cada componente al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja. En algunos aspectos de la divulgación, la combinación triple descrita en el presente documento que comprende un bloqueador del receptor de angiotensina II, un diurético y un bloqueador de los canales de calcio con cada componente en aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión proporciona reducciones significativamente mayores en la presión arterial (tal como presión arterial sistólica, presión arterial diastólica o ambas) que una combinación triple que comprende un bloqueador del receptor de angiotensina II (tal como losartán), un diurético (tal como hidroclorotiazida) y un bloqueador de los canales de calcio (besilato de amlodipino) con cada componente al 100% de la dosis terapéutica más baja para la hipertensión.

Ejemplos

Ejemplo 1: Medición cardiovascular en ratas espontáneamente hipertensas que reciben combinaciones de fármacos antihipertensivos

Resumen

El propósito de este estudio fue evaluar los efectos comparativos sobre la presión arterial de tres combinaciones diferentes de un bloqueador del receptor de angiotensina II, un bloqueador de los canales de calcio y un diurético (un diurético de tiazida o un diurético del tipo tiazida). Los objetivos principales fueron evaluar si había diferencias en los efectos de las combinaciones que utilizan diferentes fármacos de la misma clase, y diferencias entre las combinaciones que utilizan los mismos fármacos en diferentes dosis, que incluyen dosis muy bajas (es decir, dosis inferiores a las dosis más bajas aprobadas y fabricadas, tales como aquellas al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD)).

Las combinaciones específicas estudiadas fueron:

Combinación 1: telmisartán, besilato de amlodipino e indapamida, todos al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) o una cuarta parte de la dosis de mantenimiento habitual recomendada por la FDA (corresponde a telmisartán 10 mg, besilato de amlodipino 1.25 mg e indapamida 0.625 miligramos);

Combinación 2: telmisartán, amlodipino e indapamida, todos al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) o la mitad de la dosis de mantenimiento habitual recomendada por la FDA (corresponde a telmisartán 20 mg, besilato de amlodipino 2.5 mg e indapamida 1.25 mg); y

Combinación 3: losartán, besilato de amlodipino e hidroclorotiazida, todos al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) o la mitad de la dosis de mantenimiento habitual recomendada por la FDA (corresponde a losartán 25 mg, besilato de amlodipino 2.5 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg).

El estudio se realizó en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), el modelo animal más utilizado para el estudio de la hipertensión (véase: YM, Paul M, Ganten D. "Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering". Cardiovascular Research. 39 (1): 77-88.). Las dosis de fármaco se calcularon utilizando métodos de escala alométrica estándar y datos de la literatura publicada sobre $C_{\text{máx}}$ y AUC para cada uno de los seis agentes antihipertensivos. Cada animal se expuso a una sola dosis de cada combinación de fármacos en un diseño de cuadrado latino.

Métodos

El siguiente se utilizó como vehículo para el siguiente estudio: metilcelulosa al 0.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.25 % (v/v) en tampón fosfato 25 mM a pH 8+/- 0.2.

- 10 En el estudio se utilizaron los siguientes animales: ratas Hipertensas Espontáneas (Cepa: SHR/NCrl). Las ratas se obtuvieron de Charles River Laboratories, Inc., Kingston, New York. La edad de inicio de la dosificación fue de aproximadamente 12 semanas. Se utilizaron 13 ratas macho para la aclimatación. Se utilizaron 8 ratas macho para el estudio. Los animales se identificaron mediante tarjeta de jaula y tatuaje.

- 15 Implantación de telemetría: A los animales se les implantaron transmisores de Data Science International (HD-S10) para recopilar datos de presión arterial y frecuencia cardíaca. A los animales no se les administraron formulaciones de dosis hasta al menos 10 días después de la cirugía.

Alojamiento: Los animales se alojaron individualmente en jaulas de fondo sólido equipadas con botellas de agua.

- 20 Dieta: Se proporcionaron Teklad Global Diet - Rodent 2014 (Envigo RMS, Inc.) *ad libitum* a menos que se especifique lo contrario. En algunos casos, los animales se alimentaron con la forma de comida de esta dieta si así lo indicaban las condiciones de salud.

Agua: Se proporcionó agua de la ciudad de Greenfield *ad libitum*.

Contaminantes: No hubo contaminantes conocidos presentes en la dieta, agua o ropa de cama (si corresponde) en niveles que pudieran interferir con este estudio.

- 25 Ambiente: Se establecieron controles ambientales para la sala de animales para mantener las siguientes condiciones ambiente: un rango de temperatura de 20 a 26 °C, una humedad relativa de 30 a 70 % y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

Aclimatación (Fase previa a la dosis): La fase de aclimatación fue de un máximo de 1 semana.

- 30 Enriquecimientos ambientales y dietéticos: Los animales recibieron varios dispositivos de enriquecimiento de jaulas y enriquecimiento dietético (que no requieren análisis).

Aleatorización: Los animales se seleccionaron arbitrariamente basándose en los valores de presión arterial media de la fase previa a la dosis.

La siguiente tabla muestra la designación del grupo de las ratas utilizadas en el estudio:

Tabla 3.

Grupo	Número de ratas macho	Día 1	Día 8	Día 15	Día 22
1	1	Combinación 1	Vehículo	Combinación 3	Combinación 2
2	1	Combinación 2	Combinación 3	Vehículo	Combinación 1
3	1	Combinación 3	Combinación 1	Combinación 2	Vehículo
4	1	Vehículo	Combinación 2	Combinación 1	Combinación 3
5	1	Vehículo	Combinación 3	Combinación 2	Combinación 1
6	1	Combinación 3	Combinación 1	Vehículo	Combinación 2
7	1	Combinación 2	Vehículo	Combinación 1	Combinación 3
8	1	Combinación 1	Combinación 2	Combinación 3	Vehículo

La siguiente tabla muestra los niveles de dosis administrados en el estudio:

Tabla 4.

Artículo de prueba		Nivel de dosis	Concentración de dosis	Volumen de dosis
		(mg/kg/día)	(mg/ml)	(ml/kg)
Combinación 1	Telmisartán	0.17	0.017	10
	Besilato de amlodipino	0.22	0.022	
	Indapamida	0.08	0.008	
Combinación 2	Telmisartán	0.34	0.034	10
	Besilato de amlodipino	0.44	0.044	
	Indapamida	0.16	0.016	
Combinación 3	Besilato de amlodipino	0.44	0.044	10
	Losartán Potasio	0.31	0.031	
	Hidroclorotiazida	1.74	0.174	
Vehículo	Metilcelulosa al 0.5 % (p/v), polisorbato 80 al 0.25 % (v/v), en tampón fosfato, pH 8 +/- 0.2	0	0	10

Procedimientos de dosificación: para las Combinaciones 1, 2 y 3, cada formulación de combinación de prueba se preparó fresca cada día de dosificación. Se agregó una porción del vehículo (aproximadamente el 80 %) a la formulación de combinación de prueba y se mezcló hasta que las preparaciones fueron homogéneas. Si no se obtenía una suspensión o solución homogénea, se agregaba NaOH 1N y/o HCl 1N para ajustar a pH 9 + 0.2. Se agregó el resto del vehículo y se mezcló con una barra agitadora. Las formulaciones de combinación de prueba se agitaron continuamente a temperatura ambiente y se protegieron de la luz durante aproximadamente 30 minutos antes y durante la dosificación. Las formulaciones de combinación de prueba se almacenaron protegidas de la luz, con agitación en un refrigerador ajustado para mantener 2 a 8 °C.

Procedimientos de dosificación: Para la manipulación previa a la dosis, se permitió que las formulaciones de combinación de prueba se equilibraran aproximadamente a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la dosificación. Se dosificó a los animales a un volumen de 10 ml/kg, y el volumen de la dosis real se basó en el peso corporal más reciente. Se utilizó sonda oral para administrar la dosis. El intervalo de dosis fue una vez al día los días 1, 8, 15 y 22. Después de la administración de la dosis, las formulaciones de combinación de prueba restantes se desecharon de acuerdo con los procedimientos operativos estándar.

Colecciones de telemetría: Los animales no fueron perturbados ni manipulados inmediatamente antes y durante la recopilación de datos de telemetría sin autorización previa. Dichas perturbaciones incluyen, pero no se limitan a, cambios de jaula, cambios de ropa de cama, trapeado, saneamiento o cualquier cosa que perturbe el ambiente tranquilo natural que era importante para la recopilación de datos de telemetría cardiovascular.

Observación de animales: Cada rata se observó una vez al día por la mañana. Se registraron todos los hallazgos anormales. Las ratas se observaron en cuanto a mortalidad, anomalías y signos de dolor o angustia. También se anotaron todos los hallazgos anormales que se observaron durante los periodos de observación no programados.

Peso corporal: Los pesos corporales se obtuvieron al menos una vez durante la fase previa a la dosis y antes de cada dosis programada. Se registraron pesos corporales adicionales para monitorizar la salud de los animales, si correspondía. Se equipó a los animales con un transmisor: se utilizó un transmisor representativo y cables para tarar la balanza antes de la recogida de los pesos corporales con fines de cálculo de dosis.

Recopilación de datos de telemetría: Las señales sin procesar de la presión arterial se digitalizaron a una tasa de muestreo de 500 Hz. Los parámetros derivados en las fases previa a la dosificación y de dosificación fueron los mismos. Para la recopilación de datos previa a la dosis, se comprobó la consistencia de la señal en todos los dispositivos de telemetría implantados y para verificar que la señal de telemetría fuera aceptable para el

análisis. La verificación de la señal consistió en al menos un registro de telemetría tomado de cada rata considerada para el estudio. Los datos de telemetría se registraron continuamente durante aproximadamente 24 horas. Se revisaron los datos de telemetría para determinar si la rata estaba calificada para el estudio. Los datos se mantuvieron en los registros del estudio y se utilizaron para calcular el promedio nominal de presión arterial media de 24 horas para respaldar la selección aleatoria de animales. Para la recopilación de datos de la fase de dosificación, se recopilaron datos de telemetría continua durante la fase de dosificación, comenzando al menos 90 minutos antes de la dosificación hasta aproximadamente 48 horas después de la dosificación.

Tiempo de dosificación nominal: Los puntos de tiempo de recolección de telemetría se basaron en un tiempo de dosificación nominal único para todos los animales. El tiempo de dosificación nominal para cada día de la fase de dosificación fue el final de la dosificación para la primera mitad de los animales dosificados ese día registrado en cada ordenador para todos los animales en ese ordenador.

Evaluación de datos de telemetría: Se analizaron e informaron los parámetros de telemetría, que incluyen la frecuencia cardíaca (latidos/minuto), la presión sistólica (mmHg), la presión diastólica (mmHg), la presión arterial media (mmHg) y la presión del pulso arterial (mmHg). Los datos de telemetría generados por Ponemah durante las fases de dosificación se analizaron en muestras de 1 minuto. Los datos se procesaron en promedios de 15 minutos y se proporcionaron para revisión de datos. Los datos medios de 15 minutos se promediaron adicionalmente al dividirlos en los siguientes períodos de análisis:

- Período 1: 0.5 a 2 horas después de la dosis;
- Período 2: 2 a 4 horas después de la dosis;
- Período 3: 4-8 horas después de la dosis;
- Período 4: 8-12 horas después de la dosis;
- Período 5: 12-20 horas después de la dosis;
- Período 6: 20- 32 horas después de la dosis (segundo ciclo de luz); y
- Período 7: 32 a 44 horas después de la dosis (segundo ciclo de oscuridad).

Análisis

La presión arterial se midió durante un período de 44 horas utilizando un dispositivo de telemetría implantado. El resultado primario fue la presión arterial sistólica.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando todos los puntos de datos disponibles, con ponderación para reflejar el momento no uniforme de las mediciones. Las estimaciones de los efectos del tratamiento se calcularon utilizando las diferencias estimadas entre los tratamientos utilizando un modelo mixto (SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC) con una estructura de correlación autorregresiva directa del producto para tener en cuenta las mediciones repetidas dentro de los individuos a lo largo del tiempo.

Resultados

Ocho animales comenzaron el estudio; sin embargo, el transmisor de telemetría falló en un animal. Como resultado, se dispuso de datos completos de siete animales.

La siguiente tabla muestra las diferencias en la PA sistólica (mmHg) entre tratamientos:

Tabla 5.

Comparación	Nivel	Estimaciones (95 % CI)	Valor p
Diferencia global entre tratamientos			0.0004
PA sistólica (95 % CI)	Control	177.4 (174.4 - 180.3)	--
	Combinación 1	172.1 (169.3 - 174.9)	--
	Combinación 2	169.0 (166.1 - 171.9)	--
	Combinación 3	175.4 (172.5 - 178.3)	--
Comparaciones de tratamientos	Control vs Combinación 1	-5.3 (-8.7 - 1.8)	0.0048

	Control vs Combinación 2	-8.4 (-11.5 - 5.2)	<.0001
	Control vs Combinación 3	-2.0 (-5.6 - 1.7)	0.2663
	Combinación 1 vs Combinación 2	-3.1 (-6.5 - 0.3)	0.0720
	Combinación 1 vs Combinación 3	3.3 (0.3 - 6.3)	0.0342
	Combinación 2 vs Combinación 3	6.4 (3.0 - 9.8)	0.0009

La FIG. 1 muestra la presión arterial sistólica media (mmHg) a través de períodos de tiempo por tratamiento. La FIG. 2 muestra la presión arterial diastólica media (mmHg) a través de períodos de tiempo por tratamiento. La FIG. 3 muestra la frecuencia cardíaca media a través de períodos de tiempo por tratamiento.

- 5 En este ejemplo no limitante, los resultados demostraron que la Combinación 1 produjo reducciones significativamente mayores en la presión arterial sistólica que la Combinación 3, y la Combinación 2 produjo reducciones significativamente mayores en la presión arterial sistólica que la Combinación 3 o 1. Estas diferencias persistieron durante todo el período de observación de 44 horas. Los resultados demostraron que tanto la Combinación 1 como la Combinación 2 produjeron reducciones significativamente mayores en la
10 presión arterial sistólica que la Combinación 3. Estas diferencias persistieron durante todo el período de observación de 44 horas. Hubo diferencias similares entre las tres combinaciones en la reducción de DPB y ninguna diferencia entre las combinaciones en la frecuencia cardíaca.

- En este ejemplo no limitante, estos resultados demuestran diferencias inesperadas entre las combinaciones de telmisartán, besilato de amlodipino e indapamida y la combinación de losartán, besilato de amlodipino e hidroclorotiazida. Específicamente, en dosis equivalentes o más bajas, la combinación de telmisartán, besilato de amlodipino e indapamida produjo reducciones significativamente mayores en la presión arterial que la
15 combinación de losartán, besilato de amlodipino e hidroclorotiazida. Dado que la dosis de besilato de amlodipino fue la misma en las Combinaciones 2 y 3, los resultados demuestran diferencias previamente desconocidas en la eficacia de bloqueadores de los receptores de angiotensina II específicos y diuréticos específicos (como un diurético de tiazida versus un diurético del tipo tiazida) cuando se proporcionan en
20 paralelo con besilato de amlodipino.

Ejemplo 2: Terapia de composición de combinación triple para el tratamiento de la hipertensión

Métodos

- Este estudio es un ensayo cruzado doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. El estudio se divide en
25 tres fases. Durante la primera fase (4 semanas), los participantes se aleatorizan (1:1) para recibir la terapia de composición de combinación triple o Placebo. A esto le sigue un lavado de dos semanas (placebo) y, posteriormente, los participantes se cruzan al grupo opuesto para recibir el otro tratamiento durante cuatro semanas. Los participantes son reclutados de la comunidad, predominantemente a través de prácticas generales comunitarias en el oeste de Sydney, Australia.

30 Participantes

- Los participantes son elegibles si cumplen con los siguientes criterios de inclusión: 1) adultos mayores de 18 años, 2) PAS en consulta > 140 mmHg y/o PAD > 90 mmHg en 2 lecturas en días separados; más PAS ambulatoria inicial > 135 y/o PAD > 85; 3) No estar en tratamiento médico por hipertensión. Los criterios de
35 exclusión incluyeron: No hay contraindicación definitiva para uno o más medicamentos componentes en la composición de combinación triple; el médico responsable sintió que un cambio en la terapia actual pondría al paciente en riesgo; hipertensión severa o acelerada; el embarazo; incapacidad para proporcionar consentimiento informado; y enfermedad médica con expectativa de vida anticipada de menos de 3 meses.

Intervención

- Para estos estudios, se probará la combinación triple con cada componente al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) o la combinación triple con cada componente al 100 % de la dosis
40 terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD).

- Si el estudio está probando la combinación triple con cada componente al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD), cuando la composición de la prueba es la siguiente. La composición de
45 combinación triple es una sola píldora encapsulada que contiene los tres componentes siguientes en las cantidades especificadas: telmisartán 10 mg, besilato de amlodipino 1.25 mg e indapamida 0.625 mg. La

cápsula de placebo parece idéntica y contiene comprimidos de placebo de peso similar a las de la composición de combinación triple.

5 Si el estudio está probando la combinación triple con cada componente al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD), entonces las composiciones de prueba son las siguientes. La composición de combinación triple es una sola píldora encapsulada que contiene los siguientes tres componentes en las cantidades especificadas: telmisartán 20 mg, besilato de amlodipino 2.5 mg e indapamida 1.25 mg. La cápsula de placebo parece idéntica y contiene comprimidos de placebo de peso similar a aquellos de la composición de combinación triple.

10 A los participantes se les administra una sola píldora, una composición de combinación triple o un placebo durante todo el ensayo. Se indica a los pacientes que tomen los comprimidos a la misma hora todos los días y se les anima a tomarlos por la mañana, pero la hora del día (mañana o tarde) depende de la preferencia del paciente.

15 Todos los medicamentos de prueba son preparados por una instalación de fabricación con licencia TGA-cGMP (Therapeutic Goods Australia - certificado de Buenas Prácticas de Fabricación). Si corresponde, las dosis de concentración baja se obtienen al dividir a la mitad las dosis de la mitad de la concentración utilizando un dispositivo para partir pastillas, sin triturarlas, y se pesan para garantizar la precisión de las dosis reducidas a la mitad. Las dosis bajas se encapsulan en cápsulas de gelatina (DBCaps-Capsugel). Las cápsulas se almacenan en un lugar fresco y seco y se monitorizan utilizando registradores de temperatura hasta que se dispensan.

20 Las asignaciones de tratamiento están cegadas tanto para el personal del estudio como para los participantes. Además de los fármacos del estudio, a todos los participantes se les ofrece educación sobre opciones de estilo de vida más saludables según lo recomendado por las pautas para el manejo de la hipertensión.

Aleatorización

25 Una secuencia de aleatorización asistida por ordenador es generada por un estadístico y la suministra a la empresa de empaque farmacéutico. El asistente de investigación, el equipo de reclutamiento y los investigadores están cegados a esta secuencia. Para cada paciente, es decir, el número de aleatorización asignado, las píldoras se empaquetan en tres paquetes a prueba de niños correspondientes a las tres fases del estudio. Todos los paquetes tienen una apariencia idéntica, lo que garantiza el cegamiento del paciente y del personal de investigación. Posteriormente, los paquetes de medicamentos se prescriben en una secuencia organizada.

Resultados y recopilación de datos

El resultado primario es la reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas a las 4 semanas mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (PAA). Los resultados secundarios incluyen:

35 a. Reducción de la presión arterial diastólica media de 24 horas y de la PAS y la PAD diurnas y nocturnas a las 4 semanas

b. Reducción de la PAS y la PAD en consulta según lo medido por un manguito del esfigmomanómetro automatizado estandarizado

c. Proporción con presión arterial controlada a las 4 semanas, definida como < 135/85 mmHg de PA en 24 horas y < 140/90 mmHg de PA en consulta

40 d. Eventos adversos y eventos adversos especificados previamente por parámetros de laboratorio: Aumento de las transaminasas (ALT/AST) más de 3 veces el límite superior de lo normal o el doble si se sabe que los niveles iniciales están elevados; caída en la tasa de filtración glomerular estimada en > 20 % según lo estimado a partir de la creatinina sérica; niveles de sodio, potasio y ácido úrico

e. Evaluación de aceptabilidad y tolerabilidad

45 Los pacientes se someterán a un control de PAA de 24 horas 4 veces: al inicio (sin el fármaco del estudio), 4 semanas (con el fármaco de la fase 1), 6 semanas (con el placebo) y 10 semanas (con el fármaco de la fase 3). Con el fin de minimizar las molestias, los pacientes son remitidos a un laboratorio para realizar una PAA. El laboratorio calibra las unidades de PAA a intervalos regulares de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Para minimizar la variabilidad, las lecturas de seguimiento se repiten desde el mismo centro de recolección utilizando el mismo dispositivo de marca. A los participantes se les reembolsan montos nominales para cubrir los costes de viaje y estacionamiento. Los medicamentos del estudio y las investigaciones se proporcionan sin coste alguno para los participantes. La PA en consulta se registra tres veces en cada visita utilizando un OMRON T9P (HEM-759-C1). Las segunda y tercera lecturas se promedian para el análisis del estudio. Además, en las semanas 4 y 10, los pacientes se someterán a pruebas de sangre para evaluar los

efectos secundarios bioquímicos, se les administrará un cuestionario para los efectos secundarios clínicos y se evaluará el cumplimiento mediante el autoinforme y el recuento de pastillas. Los pacientes permanecerán cegados a su asignación de tratamiento al completar este cuestionario.

La aceptabilidad y tolerabilidad del fármaco también se evalúan al final del estudio. Se registran todos los eventos adversos. Además, se pregunta específicamente sobre los eventos adversos clínicos posiblemente asociados con los medicamentos para bajar la presión arterial: mareos, visión borrosa, síncope/colapso, dolor torácico/angina, dificultad para respirar, tos, sibilancias, edema de los pies, erupción cutánea, picazón.

El ensayo tiene un comité simplificado de gestión y seguridad de datos integrado por dos miembros principales con experiencia en medicina clínica, ensayos y estadísticas. Se convoca una sola reunión cuando se asignan al azar 10 pacientes al ensayo para revisar la seguridad, y se recomienda continuar el estudio.

Consideraciones estadísticas

Se planifica un tamaño de muestra de 50 pacientes para proporcionar un poder del 90 % a $p = 0.05$ para detectar una diferencia de PAS de 12 mmHg entre la intervención y el control, suponiendo una DE de la diferencia dentro del paciente de 12 mmHg, teniendo en cuenta la posibilidad de una diferencia de 10 % de pérdida durante el seguimiento.

Enfoque estadístico

Los análisis se realizan por la intención de tratar. Todas las pruebas son bilaterales y el nivel nominal de α es del 5 %. Todos los análisis estadísticos no están ajustados para las covariables de pronóstico. Informaremos el cumplimiento del fármaco del estudio utilizando datos sobre las píldoras (dosis) tomadas y las dosis olvidadas durante el período de tiempo.

Se utiliza un modelo mixto lineal para estimar el efecto del tratamiento sobre el cambio en la presión arterial desde el inicio para cada período de tratamiento, de acuerdo con el enfoque de Kenward y Roger (Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. *Biostatistics* 2010; 11(1): 1-17). Para ajustar adecuadamente los niveles iniciales, recopilados al comienzo de cada período de tratamiento (semana 0, semana 6), este método utiliza todas las mediciones (iniciales y de seguimiento, en ambos períodos) como resultados, pero tiene en cuenta la covarianza entre las mediciones dentro de los individuos (Liu GF, Lu K, Mogg R, Mallick M, Mehrotra DV. Should baseline be a covariate or dependent variable in analyses of change from baseline in clinical trials? *Stat Med* 2009; 28(20): 2509-30). Un contraste lineal entre las variables que denotan el período (primero/segundo), el tipo de medición (inicial/final) y el tratamiento recibido (placebo/composición de combinación triple) produce una estimación imparcial del efecto de la composición de combinación triple sobre el cambio en la presión arterial en comparación al placebo. Todos los datos disponibles se incluyen en el modelo, no se imputan datos faltantes. Si a un paciente le faltan datos para un período, se utilizan los datos del período disponible. Se lleva a cabo un análisis de sensibilidad que incluye únicamente a los pacientes con datos disponibles de ambos periodos para ver si se modifica el efecto del tratamiento. También hay un ajuste de los grados de libertad del denominador de Kenward y Roger (2009) que es óptimo para tamaños de muestra más pequeños (Kenward MG, Roger JH. An improved approximation to the precision of fixed effects from restricted maximum likelihood. *Computational Statistics & Data Analysis* 2009; 53(7): 2583-95).

La prueba de transferencia utilizará una prueba t no pareada del resultado principal con el orden como efecto. El efecto del período se prueba al utilizar una prueba t pareada que compara el resultado principal en el período 1 con el resultado principal en el período 2 del mismo paciente. También se realiza un análisis de sensibilidad utilizando la prueba t pareada normal para comparar el resultado primario entre diferentes períodos (tratamiento diferente) del mismo paciente, ignorando el nivel inicial de cada período.

Los criterios de valoración secundarios continuos con valores iniciales (por ejemplo, PAS/PAD ambulatoria diurna/nocturna) se analizan de forma similar al criterio de valoración principal. Otras variables continuas sin un valor inicial en cada período se analizan con una prueba t pareada. Se informan los recuentos y porcentajes de todos los eventos adversos. Como análisis de sensibilidad, los análisis se repiten en los casos completos (es decir, datos completos para cada período de medición).

Pruebas de interacción del efecto del tratamiento con la edad (≤ 60 vs. > 60 años), género e IMC (≤ 30 vs. < 30 kg/m²). También se realizan análisis de subgrupos para cada variable. Todos los análisis se realizan utilizando el software SAS 9.4 (Cary, NC, EE. UU.).

Ejemplo 3: Estudio comparativo de combinación triple versus monoterapia de dosis estándar para el tratamiento de la hipertensión

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es investigar en un ensayo controlado aleatorio doble ciego si iniciar el tratamiento con una terapia de combinación triple reducirá la presión arterial de manera más efectiva y con menos efectos secundarios, en comparación con el inicio de la monoterapia de dosis estándar según las pautas actuales en pacientes con hipertensión. El objetivo secundario es evaluar si este enfoque es seguro y tiene menos efectos secundarios en comparación con la atención estándar.

Diseño del estudio

Este será un ensayo controlado aleatorio doble ciego (1:1) de 12 semanas de duración de 650 pacientes con hipertensión esencial de grado 1 y 2. Los sujetos serán asignados al azar a través de un servicio central de aleatorización basado en ordenador, a la terapia inicial con la composición de combinación triple o a un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA), con la opción de agregar un bloqueador de los canales de calcio (CCB) según sea necesario, según las pautas de hipertensión australiana actuales. El resultado primario será la reducción de la presión arterial sistólica media utilizando un manguito de PA automático estandarizado a las 12 semanas. Los resultados secundarios incluirán: proporción con presión arterial controlada a las 6 semanas, 12 semanas, medidas de presión arterial ambulatoria (PAA) y tolerabilidad/aparición de eventos adversos.

Criterio de elegibilidad

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Adultos (≥ 18 años)
- Sin tratamiento previo, o actualmente sin tratamiento (no tomado en las últimas 4 semanas), o tomando un fármaco para reducir la PA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueador del receptor de angiotensina, bloqueador de los canales de calcio, bloqueador beta, antagonista de la aldosterona, bloqueador alfa)
- PAS 140-179 mmHg y/o PAD 90-109 mmHg documentados en dos ocasiones con más de una semana de diferencia
- Al menos una de las medidas debe ser documentada por el personal del estudio con un dispositivo de PA automático del estudio OR registradas como PAS promedio durante el día ≥ 135 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg en una monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas.
- Al menos una de estas medidas debe ser reciente (en las últimas 12 semanas)
- Monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas, promedio diurno de PAS ≥ 135 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg, documentada dentro de las 12 semanas posteriores a la aleatorización

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Contraindicación para telmisartán, amlodipino o indapamida
- Evidencia de causa secundaria de hipertensión, por ejemplo, estenosis de la arteria renal; Insuficiencia renal significativa (eGRF < 50), potasio sérico elevado (por encima del límite normal de laboratorio)
- Mujeres que están embarazadas, amamantando y/o en edad fértil y que no utilizan un método anticonceptivo médicamente aceptable durante todo el estudio (métodos farmacológicos o de barrera)
- Enfermedad concomitante, deterioro físico o afección mental que, en opinión del equipo de estudio/médico de atención primaria, podría interferir con la realización del estudio, que incluye las evaluaciones de resultados.
- Participación en una investigación médica intervencionista o ensayo clínico concurrente. Los pacientes en estudios observacionales, de historia natural y/o epidemiológico que no impliquen una intervención son elegibles.
- El cuidador primario responsable del participante u otro médico responsable considera que no es apropiado que el participante cambie la monoterapia actual
- Incapacidad o falta de voluntad para proporcionar un consentimiento informado por escrito
- Incapaz de completar los procedimientos del estudio, incluida la PA ambulatoria de 24 horas
- Indicación definitiva para terapia combinada

Tratamiento del estudio

Para estos estudios, se probará la combinación triple con cada componente al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD) o la combinación triple con cada componente al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD).

- 5 Si el estudio está probando la combinación triple con cada componente al 50 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD), la composición de la prueba es la siguiente. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán asignados aleatoriamente a: 1) Una píldora combinada que comprende los siguientes tres componentes: telmisartán 10 mg, besilato de amlodipino 1.25 mg e indapamida 0.625 mg; o 2) telmisartán 40 mg.
- 10 Si el estudio está probando la combinación triple con cada componente al 100 % de la dosis terapéutica para la hipertensión más baja (LHTD), la composición de la prueba es la siguiente. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán asignados aleatoriamente a: 1) Una píldora combinada que comprende los siguientes tres componentes: telmisartán 20 mg, besilato de amlodipino 2.5 mg e indapamida 1.25 mg; o 2) telmisartán 40 mg.
- 15 A los pacientes que actualmente reciben monoterapia se les pedirá que interrumpan su tratamiento mientras toman el tratamiento del estudio. A las 6 semanas, si la PA es superior a 140/90 mmHg en cualquiera de los grupos, el personal del estudio agregará besilato de amlodipino (5 mg).

Resultados

El resultado primario será la diferencia entre los grupos en la presión arterial sistólica media del consultorio automatizado a las 12 semanas ajustada para los valores iniciales.

- 20 Los resultados secundarios incluyen lo siguiente:
- Las medidas ambulatorias de presión arterial de 24 horas
 - a. Diferencia entre grupos en la media de PAS y PAD de 24 horas a las 12 semanas
 - b. Diferencia entre grupos en el cambio medio de la PAS y la PAD en 24 horas de 0 a 12 semanas
 - c. Diferencia entre grupos en la PAS y PAD medias diurnas a las 12 semanas Diferencia entre grupos en la PAS y PAD medias nocturnas a las 12 semanas
 - d. Diferencia entre los grupos en la carga de PA diurna, nocturna y de 24 horas (porcentaje de área bajo la curva de presión arterial por encima de los valores normales diurnos, nocturnos y de 24 horas según la Guía NHFA para el manejo de la hipertensión 2008)
 - e. Diferencia entre los grupos en la proporción de pacientes que no responden al tratamiento (la PA nocturna no es más del 10 % más baja que la PA promedio diurna según la Guía NHFA para el Manejo de la Hipertensión 2008) y el coeficiente de variabilidad de la PA (O'Brien, E., G. Parati and G. Stergiou, Hipertensión, 2013. 62(6): pág. 988-94).
 - Otras medidas de presión arterial en el grupo triple vs grupos control:
 - a. Cambio en la presión arterial diastólica media desde el inicio hasta las 12 semanas,
 - b. Control de la hipertensión (% con PAS < 140 mmHg y PAD <90 mmHg) a las 6 y 12 semanas,
 - c. Porcentaje que requiere tratamiento escalonado a las 6 semanas
 - d. Porcentaje con control de la PA (como se definió anteriormente) y sin eventos adversos.
 - e. Diferencia entre grupos en la variabilidad de la PAS y la PAD
 - Tolerabilidad
 - a. Diferencia entre los grupos en los efectos secundarios potencialmente relacionados (mareos, visión borrosa, síncope/colapso/caída, dolor torácico/angina, dificultad para respirar, tos, sibilancias, edema de tobillo, erupción cutánea, picor, gota, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, otro)
 - b. Diferencia entre grupos en los niveles medios de potasio, ácido úrico, glucosa en sangre, colesterol y fracciones, ALT, AST, UACR (relación de albúmina a creatinina en orina) y creatinina.
 - c. Diferencia entre los grupos en los retiros de los participantes del tratamiento

Métodos de estadística

Todos los análisis de los resultados del estudio se realizarán de acuerdo con el principio de intención de tratar. El análisis principal del cambio en la presión arterial sistólica (PAS) a las 12 semanas se realizará mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) que incluye el grupo de tratamiento y la PAS inicial como covariable. Los resultados secundarios continuos se analizarán de manera similar. Los análisis adicionales incluirán mediciones de 6 semanas y de 12 semanas en un modelo longitudinal que incluye el grupo de tratamiento, la visita y la interacción de tratamiento por visita, así como la medición inicial. Las correlaciones intra-paciente se modelarán utilizando ecuaciones de estimación generalizadas. Se aplicará un enfoque similar a los criterios de valoración binarios (por ejemplo, control de la hipertensión) con una regresión logística binomial utilizada en lugar de una regresión lineal. También habrá análisis de subgrupos predefinidos, que incluyen presión arterial inicial, género, edad e historial de tratamiento de hipertensión. Se desarrollará un plan de análisis detallado antes del desenmascaramiento.

Ejemplo 4: Composiciones farmacéuticas 1

Las siguientes composiciones farmacéuticas se preparan con los componentes y dosis especificados como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6.

Agente	Dosis propuesta (mg)	Rango de dosis propuesto (mg)
Composición A		
Besilato de amlodipino	1.25	1-1.5
Hidroclorotiazida	6.25	5-7.5
Telmisartán	10	8-12
Composición B		
Besilato de amlodipino	1.25	1-1.5
Indapamida	0.625	0.5-0.75
Telmisartán	10	8-12
Composición C		
Besilato de amlodipino	1.25	1-1.5
Clortalidona	12.5	10-15
Telmisartán	10	8-12
Composición D		
Besilato de amlodipino	1.25	1-1.5
Clortalidona	12.5	10-15
Irbesartán	37.5	30-45

Ejemplo 5: Composiciones farmacéuticas 2

Las siguientes composiciones farmacéuticas se preparan con los componentes y dosis especificados como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 7.

Agente	Dosis propuesta (mg)	Rango de dosis propuesto (mg)
Composición E		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2

Hidroclorotiazida	8.25	7.5-10
Irbesartán	49.5	45-60
Composición F		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2
Indapamida	0.825	0.75-1.0
Irbesartán	49.5	45-60
Composición G		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2
Hidroclorotiazida	8.25	7.5-10
Agente	Dosis propuesta (mg)	Rango de dosis propuesto (mg)
Telmisartán	13.2	12-16
Composición H		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2
Indapamida	0.825	0.75-1.0
Telmisartán	13.2	12-16
Composición I		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2
Clortalidona	16.5	15-20
Telmisartán	13.2	12-16
Composición J		
Besilato de amlodipino	1.65	1.5-2
Clortalidona	16.5	15-20
Irbesartán	49.5	45-60

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas 3

Las siguientes composiciones farmacéuticas se preparan con los componentes y dosis especificados como se muestra en la siguiente tabla.

5

Tabla 8.

Agente	Dosis propuesta (mg)	Rango de dosis propuesto (mg)
Composición K		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75
Hidroclorotiazida	12.5	10-18.75
Irbesartán	75	60-112.5
Composición L		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75

ES 2 981 657 T3

Indapamida	1.25	1-1.875
Irbesartán	75	60-112.5
Composición M		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75
Hidroclorotiazida	12.5	10-18.75
Telmisartán	20	16-30
Composición N		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75
Indapamida	1.25	1-1.875
Telmisartán	20	16-30
Composición O		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75
Clortalidona	25	20-37.5
Telmisartán	20	16-30
Composición P		
Besilato de amlodipino	2.5	2-3.75
Clortalidona	25	20-37.5
Irbesartán	75	60-112.5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la hipertensión que comprende:

(a) telmisartán;

(b) indapamida; y

5 (c) besilato de amlodipino;

en la que la dosis de telmisartán es de aproximadamente 16 mg a 24 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1 mg a 1.5 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2 mg a 3 mg; y

10 en la que la composición farmacéutica está libre de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un bloqueador beta o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente regulador de lípidos, un agente que altera la función plaquetaria, un agente reductor de homocisteína sérica, o una combinación de los mismos.

2. Una composición farmacéutica para el uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg.

15 3. Una composición farmacéutica para el uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la dosis de indapamida es aproximadamente 1.25 mg.

4. Una composición farmacéutica para el uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg.

20 5. Una composición farmacéutica para el uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la dosis de telmisartán es de aproximadamente 20 mg, la dosis de indapamida es de aproximadamente 1.25 mg y la dosis de besilato de amlodipino es de aproximadamente 2.5 mg.

6. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

7. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica está en forma de píldora, comprimido, o cápsula.

25

FIG. 1

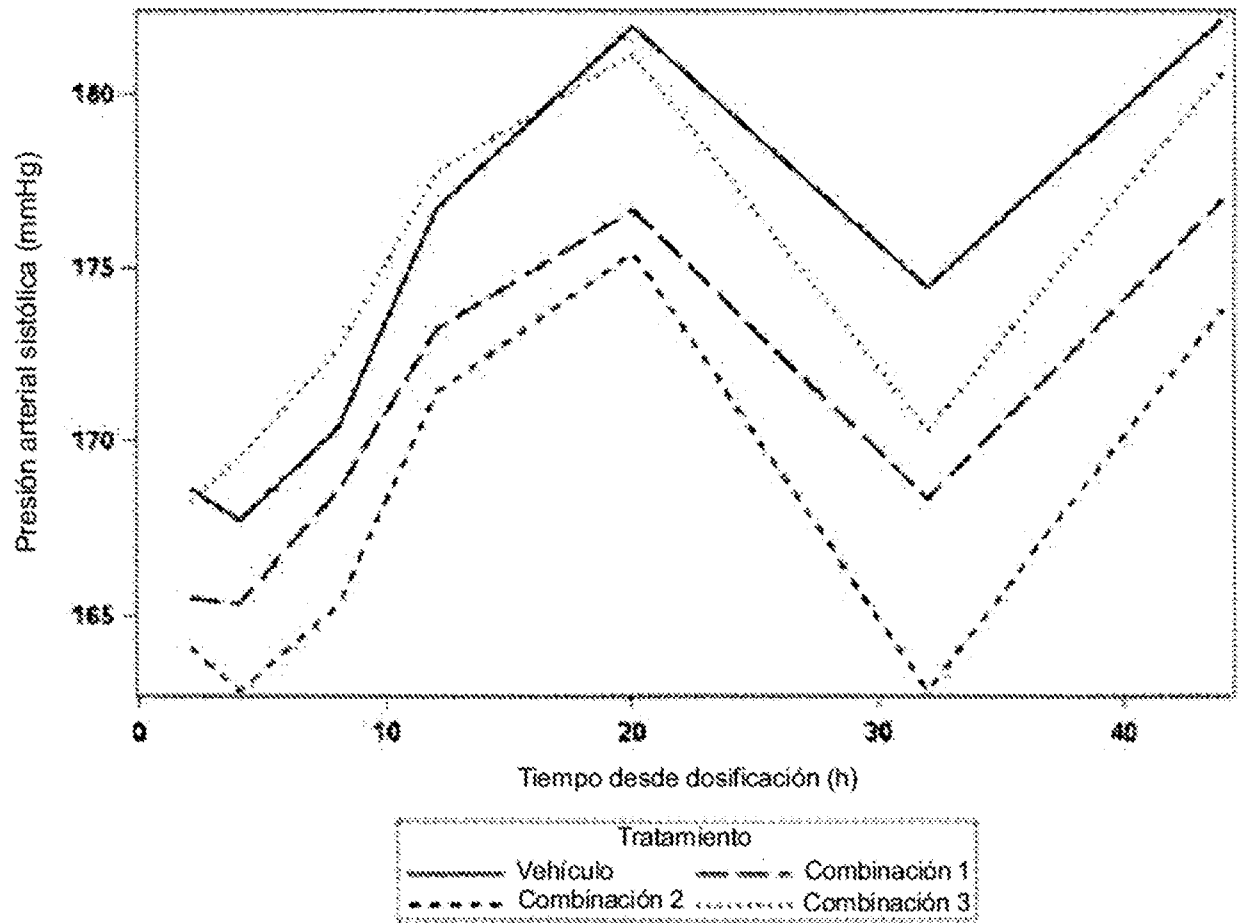


FIG. 2

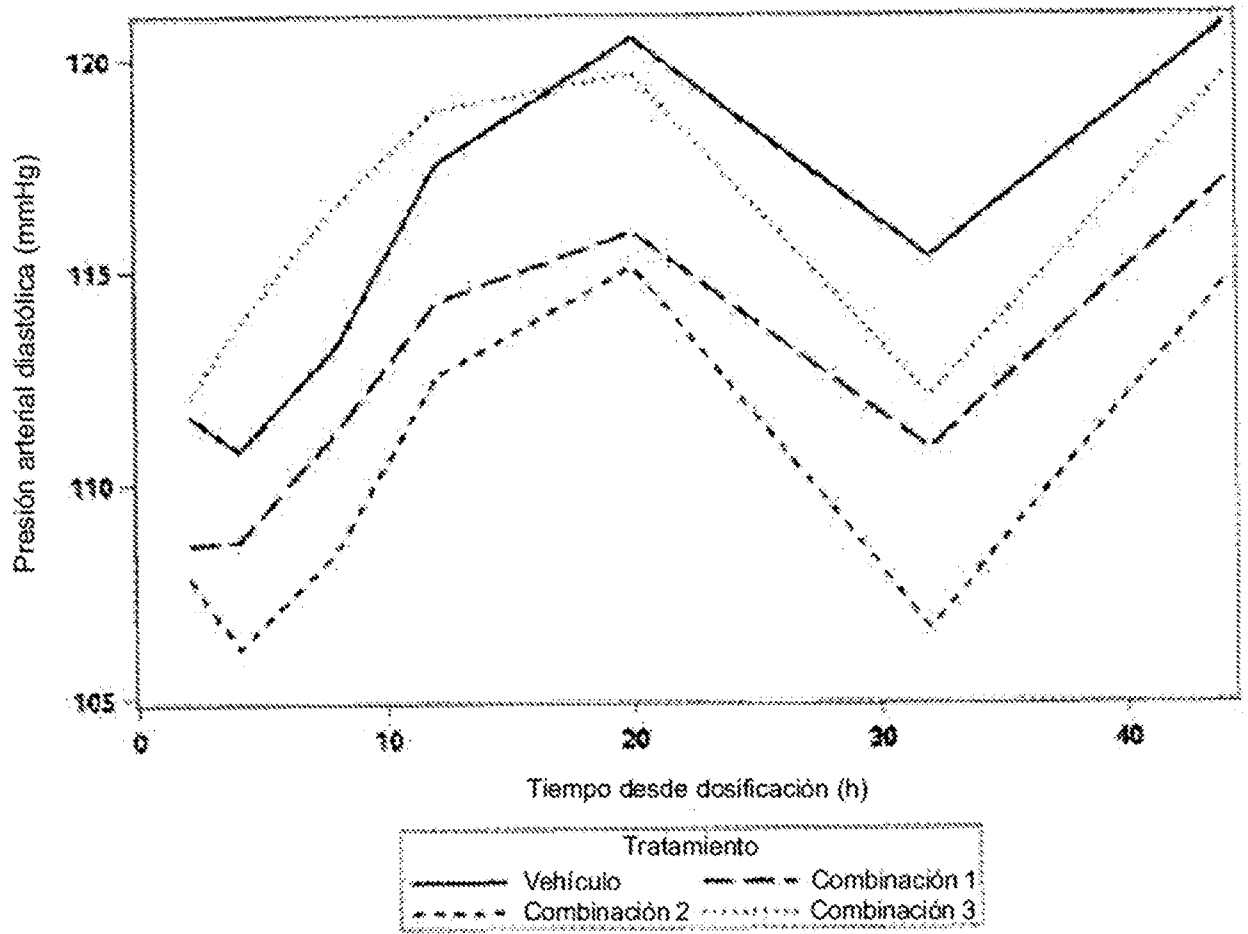


FIG. 3

