



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00102**

(22) Data de depozit: **04.02.2011**

(41) Data publicării cererii:  
**29.07.2011** BOPI nr. 7/2011

(71) Solicitant:  
• TASE ADRIAN, BD. I.C. BRĂȚIANU NR. 5,  
BL. D6, SC. B, AP. 7, PITEȘTI, AG, RO;  
• BROJBOIU MIHAELA ECATERINA,  
STR. REPUBLICII, BL. 212, SC. D, AP. 11,  
PITEȘTI, AG, RO

(72) Inventatori:  
• TASE ADRIAN, BD. I.C. BRĂȚIANU NR. 5,  
BL. D6, SC. B, AP. 7, PITEȘTI, AG, RO;  
• BROJBOIU MIHAELA ECATERINA,  
STR. REPUBLICII, BL. 212, SC. D, AP. 11,  
PITEȘTI, AG, RO

## (54) POLIPILULA CARDIOLOGICĂ RICE

### (57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat farmaceutic pentru prevenția unor boli cardiovasculare. Preparatul conform invenției cuprinde per unitate de dozare 4...12 mg un inhibitor al reductazei de HMG-CoA de tip rosuvastatină, 4...12 mg un inhibitor al canalului If de tip ivabradină, 60...110 mg un inhibitor al receptorului ADP

P<sub>2</sub> Y<sub>12</sub> plachetar de tip clopidogrel și 10...30 mg un blocant selectiv al receptorului mineral corticoid de tip eplerenonă.

Revendicări: 15



Ex. 3

48

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2011 00102
Data depozit 04-02-2011

## POLIPILULA CARDIOVASCULARA RICE

Inventia de fata se refera la polipilula cardiovasculara RICE, destinata a fi utilizata in domeniul medical, in preventia farmacologica a bolilor cardiovasculare prin reducerea factorilor de risc.

Este cunoscut faptul ca prevalenta bolilor cardiovasculare este in crestere la nivel global, mai ales in mediul urban, cu precadere in anumite zone geoeconomice, de exemplu, Europa de Est, inclusiv Romania.

Preventia primara la pacientii fara boala coronariana evidenta este un scop mult dorit.

Pentru a preveni aceasta pandemie de boli cardiovasculare, incadrata ca epidemie la nivel global a unor boli netransmisibile, s-a incercat diminuarea factorilor de risc majori (fumat, diabet, dislipidemie, hipertensiune) si minori (sedentarism, obezitate, etc.) prin implementarea unui stil de viata sanatos (oprirea fumatului, alimentatia cu continut redus de sare, zahar si colesterol, activitate fizica in regim aerob, etc.).

Interventiile pe stilul de viata au dovedit, la nivel global, rezultate variabile de la o zona geoeconomica la alta.

In acest context, polipilula este un deziderat ambitios al cardiologiei contemporane, incluzand mai multe medicamente cu efecte benefice asupra aparatului cardiovascular, cu scopul declarat de a reduce riscul cardiovascular, in special in tarile cu venit mediu sau mic. Administrarea combinatiei de medicamente cardiovasculare in doza unica zilnica creste considerabil aderenta pacientilor la tratamentul profilactic, comparativ cu situatia in care componentele sunt administrate separat.

De altfel, combinatiile fixe sunt utilizate in ultimii ani pe scara larga si in hipertensiunea arteriala, uneori asociind si un medicament de scadere a colesterolului, tocmai pentru usurinta administrarii si aderenta foarte buna.

Populatia cu risc cardiovascular poate fi uneori incadrata in termeni cum sunt sindromul metabolic, prehipertensiune, etc.. Sindromul metabolic este o constelatie de entitati care cuprinde obezitate, hipertensiune usoara sau moderata, scaderea tolerantei la glucoza sau rezistenta la insulina (ca forme de prediabet), etc.. Prehipertensiunea este definita de ghidurile ESH/ISH (Societatea Europeana de Hipertensiune/Societatea Internationala de Hipertensiune) ca valori de granita ale presiunii sanguine, cuprinse intre 120 si 139 mm Hg pentru valoarea sistolica, respectiv intre 85 si 89 mm Hg pentru valoarea diastolica.

Acestea sunt exemple de populatii tinta pentru utilizarea polipilulei cardiovasculare, la care se adauga adultii peste 45 de ani, barbati sau femei, la care scorul de risc cardiovascular indica valori semnificativ crescute prin fumat, sedentarism, alimentatie inadecvata, etc..

Din punct de vedere al cronologiei conceptului de polipilula cardiovasculara remarcam urmatoarele etape:

- 2003 N. Wald si M. Law introduc conceptul de polipilula (polypill);
- 2009 dr. S. Yusuf efectueaza studiul TIPS in India;
- 2010 in Marea Britanie se desfasoara studiul UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing cardiovascular Events – utilizarea pilulei multimedimentoase in reducerea evenimentelor cardiovasculare) cu Red Heart Pill (pilula rosie pentru inima);
- 2010 dr. F. Martinez studiaza polypill in Argentina.

Dr. Yusuf, coordonator al studiului TIPS (The Indian Polycap Study – studiul indian cu polycap), prezent la sesiunile stiintifice ACC (American College of Cardiology) 2010, a facut publice concluziile preliminare ale celei de-a doua faze a studiului clinic, constand in reducerea semnificativa clinic si statistic a tensiunii arteriale, ameliorarea fluiditatii sanguine si scaderea importanta a nivelurilor de colesterol.

In ceea ce priveste studiul TIPS, acesta a inclus 2053 adulti cu vârste cuprinse între 45 si 80 ani din India, care au fost recrutati între 5 martie 2007 si 5 august 2008. Criteriile de includere au fost absenta

5. Aritmii ventriculare severe (de ex., torsades de pointes) generate de HCTZ, induse de hipokalemie si hipomagneziemie, care duc initial la cresterea intervalului QT pe ECG (electrocardiograma) si apoi la aritmii severe care ameninta viata.

- Efecte dismetabolice. In ultimii ani, dereglarile metabolice sunt intalnite cu frecventa crescuta in tarile dezvoltate economic. Betablocantele si diureticele tiazidice pot genera disfunctii metabolice, dupa cum urmeaza.

Betablocantele, cum este atenololul:

1. duc la o crestere in greutate, care in timp poate genera obezitate.
2. pot precipita diabetul zaharat, o boala care limiteaza considerabil calitatea vietii.

Diureticele tiazidice, cum este HCTZ :

- 1) pot produce hipokalemia .
- 2) duc la o crestere in greutate, care in timp poate genera obezitate.
- 3) pot precipita diabetul zaharat, o boala care limiteaza considerabil calitatea vietii.
- 4) pot produce hipomagneziemie (scaderea concentratiei sanguine a ionului de magneziu  $Mg^{2+}$ ).
- 5) pot produce scaderea eliminarii uratilor, hiperuricemia (cresterea concentratiei sanguine a acidului uric) si guta.
- 6) pot genera modificari aterogene ale lipidelor sanguine (tiazidele cresc valorile colesterolului sanguin proportional cu doza; de asemenea, cresc valorile sanguine ale LDL-colesterolului – supranumit “colesterolul rau” si trigliceridelor).
- 7) pot produce hipercalcemia (cresterea concentratiei sanguine a ionului de calciu).

De altfel, spre deosebire de ghidul european de hipertensiune din 2003, in care asocierea betablocantelor cu diuretice era marcata printr-o linie continua, deci recomandata, in ghidul european de hipertensiune din 2007, ca si in ultimele puneri la punct ale ghidurilor europene de hipertensiune (editiile 2009 si 2010), asocierea acestor doua clase este marcata printr-o linie intrerupta, deci nerecomandata.

- Simptome respiratorii la betablocante si IECA.

1. Spasmul musculaturii netede (bronhospasm) poate aparea la doua componente ale polypill-ului actual: betablocante si aspirina. In cazul betablocantelor, mecanismul consta in blocarea receptorilor beta din arborele bronic. Sensibilitatea sau intoleranta la acid acetilsalicilic (aspirina) se manifesta clinic prin bronhoconstrictie cu wheezing (respiratie suieratoare).
2. Tusea seaca, sacadata, suparatoare, data de IECA, prin activarea bradikininei si, eventual, a prostaglandinelor, este destul de frecventa (10-15%), mai ales la persoanele de gen feminin si la populatia asiatica. Aspirina (acid acetilsalicilic) duce, de asemenea, la o eliberare de prostaglandine. Prin urmare, asocierea IECA cu aspirina necesita multa precautie.

- Disfunctia erectila poate aparea la diuretice tiazidice si betablocante. In studiul TOMH (Treatment Of Mild Hypertension – tratamentul hipertensiunii usoare), diureticul tiazidic clortalidona a dublat numarul cazurilor de impotenta. Disfunctia erectila este apreciata intr-un studiu la 11% pentru betablocante, comparativ cu 26% la diuretic tiazidic si 3% la placebo.

- Astenia la betablocante. Senzatia de oboseala poate aparea in repaus (situatie in care mecanismul asteniei pare sa fie legat de hemodinamica centrala si periferica), respectiv in timpul exercitiului fizic, cand betablocada reduce capacitatea de efort cu 15%.

- Simptomele neuropsihice (insomnie, depresie) la betablocante sunt generate de penetrarea medicamentului in sistemul nervos central. Comparativ cu propranololul, betablocantele

cardioselective sau vasodilatatoare sunt mai bine tolerate din acest punct de vedere. Efectele secundare centrale par sa fie mai evidente la betablocantele liposolubile care au o rata de penetratie cerebrala superioara.

- Efecte secundare renale cu insuficienta renala reversibila pot fi precipitate de hipotensiunea generata de asocierea a trei medicamente cu efect antihipertensiv: diureticul tiazidic, betablocantul si IECA. La pacientii cu stenoza bilaterala de artera renala, IECA sunt contraindicati, existand pericolul insuficientei renale ireversibile. In boala unilaterala a arterei renale, IECA poate cauza raspuns hipotensiv excesiv cu oligurie si/sau azotemie. Mai putin obisnuit, administrarea aspirinei la varstnici poate duce la disfunctie renala.

- Angioedemul la IECA este foarte rar: 0,3% in studiul ALLHAT, 1,6% intr-un studiu la populatie afro-americana. Totusi, este o complicatie redutabila care necesita terapie de urgenta. Cauza este, ca si la tusea sacadata, eliberarea de bradikina.

- Riscuri in sarcina. Toti IECA sunt embriopatici si contraindicati in sarcina, in toate trimestrele.

- Neutropenia (scaderea neutrofilelor implicate in reactia de aparare a organismului) a fost descrisa la primul IECA, captopril, administrat in doze mari.

- Hemoragiile gastro-intestinale generate de acidul acetil-salicilic (aspirina) constituie un efect advers extrem de serios si frecvent intalnit, care poate pune in pericol viata pacientului. Sangerarile mucoasei digestive pot exacerba o anemie feripriva si se pot insoti de greturi, varsaturi, dispepsie la circa 20% dintre pacienti.

- Interactiunea medicamentoasa a aspirinei cu medicamente antiinflamatorii non-steroidiene. Aspirina inhiba activitatea COX-1 de circa 170 de ori mai mult decat activitatea COX-2. Dintre medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene, cele cu activitate dominanta COX-1 (ibuprofen, naproxen) interfera cu efectele cardioprotective ale aspirinei mai mult decat cele cu activitate dominanta COX-2 (diclofenac).

- Rezistenta la aspirina. Intre 5 si 20% din pacienti ar prezenta lipsa de raspuns la aspirina. De fapt, nu este vorba de un fenomen tip "totul sau nimic" ci, mai degraba, de un spectru continuu. Clopidogrelul, desi prezinta si el un grad de rezistenta, este recomandat ca terapie de substitutie sau aditiva la pacientii cu rezistenta la aspirina.

- Statinele ca si clasa prezinta doua precautii: cresterea enzimelor hepatice (transaminaze) si miopatia. Se recomanda efectuarea testelor functiei hepatice inaintea tratamentului, cu repetare dupa 12 saptamani, si ulterior la interval de sase luni. In practica, intalnim foarte rar leziuni serioase ale ficatului. In ceea ce priveste miopatia si rhabdmioliza exista un spectru de manifestari de la dureri musculare la distrugere miocitara. Miopatia este diagnosticata atunci cand nivelurile sanguine ale CK (creatin kinaza) depasesc de zece ori valorile normale.

Plecand de la principiul hipocratic "primum non nocere" (mai intai, sa nu faci rau) si tinand seama de faptul ca este conceputa pentru a fi administrata in masa, ca preventie primara, polipilula trebuie sa prezinte siguranta maxima si sa nu tulbure confortul pacientului.

In variantele din India, Marea Britanie si Argentina polipilulele sunt compuse din:

- simvastatina (statina pentru optimizarea valorilor colesterolului sanguin),
- aspirina (antiagregant plachetar pentru fluidizarea sangelui si reducerea formarii cheagurilor generatoare de infarct),
- atenolol (betablocant care scade frecventa cardiaca si tensiunea arteriala),
- ramipril sau lisinopril (IECA cu efect de scadere a tensiunii arteriale),
- HCTZ (diuretic de tip tiazidic).

Inventia de fata reduce la minimum aceste dezavantaje, prin aceea ca, in scopul prevenirii si reducerii afectiunilor cardiace, polipilula cardiovasculara RICE are in componenta sa:

R – Rosuvastatina: un inhibitor al reductazei HMG-CoA cu dovezi clinice impresionante. Rosuvastatina are rol de optimizare a colesterolului sanguin, fiind singurul agent al clasei care are dovezi in favoarea regresiei aterosclerozei (echivaland cu “intinerirea vasculara”).

I – Ivabradina: un inhibitor al canalului If, singurul in prezent. Ivabradina are rolul de a reduce frecventa cardiaca (de regula, crescuta, datorita stresului asociat stilului de viata contemporan), fara a scadea tensiunea arteriala.

C – Clopidogrel: un inhibitor al receptorului ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar. Clopidogrelul are efecte de fluidizare a sangelui (contracarand tendinta de formare a cheagurilor) dovedite stiintific, superioare aspirinei, in timp ce efectele adverse asupra mucoasei gastrointestinale sunt considerabil reduce, comparativ cu aspirina.

E – Eplerenona: un blocant selectiv al receptorului mineralocorticoid, singurul in prezent. Eplerenona blocheaza SRAA la nivel terminal (comparativ cu blocarea la nivel intermediar realizata cu IECA), scade usor tensiunea arteriala, are efect diuretic cu prezervarea potasiului (comparativ cu HCTZ care realizeaza o diureza cu pierdere de potasiu).

Rosuvastatina este inhibitorul HMG-CoA reductazei cu dovezi incontestabile in favoarea eficientei terapeutice si tolerabilitatii.

Rosuvastatina este aprobata de FDA (Food and Drug Administration – forul de reglementare american) inca din anul 2003, si ulterior de EMA (Agentia Europeana a Medicamentului) pentru tratamentul dezordinilor lipidice.

Rosuvastatina este apreciata ca exceptional de potenta in reducerea nivelurilor sanguine de colesterol total si, mai ales, LDL-colesterol (colesterolul “rau”).

- 1) Rosuvastatina este un compus hidrofil, cu rata de absorbtie inalta si selectivitate pentru locul sau de actiune din ficat.
- 2) Timpul de injumatatire a rosuvastatinei este de circa 19 de ore, fiind superioara altor statine si poate fi administrata in orice timp al zilei prezentand avantaj fata de celelalte statine care se administreaza numai seara.
- 3) Rosuvastatina nu prezinta metaboli semnificativi.
- 4) Rosuvastatina are cea mai buna biodisponibilitate din cadrul clasei (20%).
- 5) Studiul ASTEROID, un studiu experimental pe 349 pacienti cu ateroscleroza coronariana, a demonstrat regresia aterosclerozei coronariene masurata prin ultrasonografie intravasculara.
- 6) Rosuvastatina prezinta cel mai mic potential de interactiuni medicamentoase din cadrul clasei (nefiind metabolizat prin sistemul citocromic CYP3A4), ceea ce ii confera un avantaj de a fi selectat in polipilula.

Ivabradina este primul inhibitor al canalului If și prezinta urmatoarele caracteristici inovative:

1. o noua tinta farmacologica: canalul If;
2. un nou mecanism: inhibitia If;
3. un nou concept terapeutic: reducerea exclusiva a frecventei cardiace.

Ivabradina este un tratament inovator pentru bolile cardiovasculare. Desi initial s-a sugerat ca este un agent pur de reducere a frecventei cardiace, moduland rata depolarizarii diastolice spontane prin inhibitia selectiva a curentului If in celulele nodale ale pacemakerului sinoatrial, in prezent se stie ca mecanismul sau de actiune include si ameliorarea fluxului sanguin coronarian, reducerea consumului de oxigen miocardic, ambele cu prezervarea fiziologiei cardiace. Mai mult, s-a aratat ca ivabradina amelioreaza perfuzia arterelor coronare (in conditii de crestere a cererii de oxigen), cu 30%-40% fata de betablocante. Prin urmare, gradul de ameliorare a ischemiei miocardice / reducerii frecventei cardiace este mult mai mare cu ivabradina comparativ cu betablocante.

Prin administrarea ivabradinei s-a observat o imbunatatire semnificativa si dependenta de doza a capacitatii totale de efort, ca si o scadere semnificativa atat a frecventei episoadelor anginoase, cat si a utilizarii nitratilor cu actiune imediata. Efectul antiischemic al ivabradinei s-a dovedit a fi similar cu cel al atenololului in cadrul studiului paralel randomizat INITIATIVE efectuat la 939 pacienti cu boala cardiaca ischemica si angina stabila. Studiul a aratat ca, pentru grade similare de reducere a frecventei cardiace, efectul antiischemic al ivabradinei a fost mai pronuntat, pana la dublu, fata de atenolol.

Clopidogrel este antagonistul receptorului adenzin difosfat (ADP)  $P_2Y_{12}$  plachetar cel mai utilizat in prezent.

Antagonizarea receptorului  $P_2Y_{12}$  nu numai ca previne agregarea plachetara, dar prezinta si un efect antiagregant plachetar patent.

Studiul CLARITY TIMI-38 aduce dovezi pentru clopidogrel care, asociat terapiei standard creste cu 36% perfuzia coronariană.

Un efect indirect foarte important al antagonistilor receptorului ADP  $P_2Y_{12}$  plachetar este activarea rapida a factorului tisular intravascular.

Dintre antagonistii receptorului ADP  $P_2Y_{12}$  plachetar, clopidogrelul este cel mai potrivit pentru compozitia polipilulei, fiind administrat o data pe zi, si existand deja ca generic. Din aceasta clasa mai fac parte: ticlopidina (care provoaca mielotoxicitate in 0,8% din cazuri), cangrelor si ticagrelor (ambele aflate inca in faza de cercetare).

Clopidogrelul a castigat o importanta considerabila in tratamentul sindroamelor coronariene acute. Superioritatea fata de inhibitorii COX-1, recte acidul acetilsalicilic (aspirina) este clara atat in termeni de eficienta (studiile CURE, CAPRIE, etc.), cat si de tolerabilitate (semnificativ mai putine hemoragii gastrointestinale).

Eplerenona blocheaza aldosteronul, efectorul final al SRAA. Efectele adverse ale aldosteronului cuprind retentia de sodiu, hipokalemia, disfunctia endoteliala, fibroza miocardica. Productia de aldosteron creste ca raspuns la stimularea excesiva indusa de angiotensina II, iar clearance-ul hepatic scade. Valorile crescute ale aldosteronului scad initial dupa terapia cu IECA, ulterior insa apare fenomenul de "scapare". Inhibarea aldosteronului se poate face fie prin blocarea nespecifica a receptorului mineralocorticoid, fie prin blocare specifica cu eplerenona ("mai curata, mai sigura").

Terapia antialdosteronica:

1. poate scadea markerii extracelulari de fibroza la pacientii cu insuficienta cardiaca.
2. scade eliberarea noradrenalinei cardiace, cu consecinte benefice in reducerea aritmiilor ventriculare si a mortii subite.
3. are proprietati vasodilatatoare.

Toate aceste efecte pot explica beneficiul terapeutic al blocarii receptorului mineralocorticoid.

Eplerenona este un blocant mineralocorticoid derivat cu efecte secundare mult diminuate fata de spironolactona.

Principalele avantaje ale inventiei sunt:

- rosuvastatina este mai eficienta si mai sigura decat simvastatina;
- rosuvastatina este singurul agent al clasei care are dovezi de regresie a aterosclerozei, ceea ce echivaleaza cu "intinerirea vasculara";
- ivabradina amelioreaza perfuzia arterelor coronare (in conditii de crestere a cererii de oxigen) cu 30%-40% fata de betablocante;
- gradul de ameliorare a ischemiei miocardice/reducerii frecventei cardiace este mult mai mare la ivabradina, comparativ cu betablocante. Pentru grade similare de reducere a frecventei cardiace, efectul antiischemic al ivabradinei a fost mai pronuntat, pana la dublu, fata de atenolol.

- clopidogrelul este superior inhibitorilor COX-1 (de ex. aspirina), atat ca eficienta terapeutica (studiile CURE, CAPRIE, etc.), cat si ca tolerabilitate (semnificativ mai putine hemoragii gastrointestinale);
- clopidogrelul prezinta considerabil mai putine interactiuni medicamentoase comparativ cu aspirina.
- eplerenona include efectele IECA (ramipril sau lisinopril) + HCTZ (diuretic), cu riscuri mult mai mici;
- eplerenona blocheaza SRAA la nivel terminal, fata de IECA care blocheaza SRAA la un nivel intermediar, cu fenomen de "scapare".
- eplerenona nu scade tensiunea arteriala brusc si intens.
- eplerenona are efect diuretic cu prezervarea potasiului (comparativ cu HCTZ care realizeaza o diureza cu pierdere de potasiu).
- eplerenona are efect antifibrotic, prevenind eventuale modificari structurale cardiace.
- aderenta pacientului la tratament poate fi excelenta, nu numai pentru comoditatea administrarii (valabil pentru orice alta polipilula), ci si pentru reducerea la minimum a eventualelor efecte adverse (specific pentru polipilula cardiovasculara RICE);
- pretul actual calculat este superior comparativ cu alte polipilule dar, luand in considerare faptul ca primele doua componente exista deja ca generice (la preturi permisive), iar urmatoarele doua vor fi, de asemenea, disponibile pe termen scurt ca generice, pretul de cost va scadea vertiginos de la un an la altul;
- plusul de siguranta va permite administrarea in masa a polipilulei cardiovasculare RICE, asigurand inclusiv amortizarea financiara.

In continuare se dau mai multe exemple de realizare a polipilulei cardiovasculare RICE, conform inventiei.

Exemplul 1 de realizare prezinta o compozitie a polipilulei RICE, care poate fi catalogata si ca formula de baza, standard, avand in componenta :

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv 4...6 mg rosuvastatina (R);
- un inhibitor al canalului If, respectiv 4...6 mg ivabradina (I);
- un inhibitor al ADP plachetar, respectiv 60...90 mg clopidogrel (C);
- un blocant al receptorului mineralocorticoid, respectiv 10...15 mg eplerenona (E).

Aceasta formula a polipilulei RICE, conform inventiei este destinata a fi aplicata la pacientii peste 45 ani, indiferent de sex, care prezinta :

- frecventa cardiaca de 70-79 batai pe minut
- tensiunea arteriala de 120/80-129/84 mm Hg
- LDL-colesterol de 100-129 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 1

Acronim	Substanta	Clasa	Doza
R	rosuvastatina	inhibitorii reductazei HMG-CoA	4 ... 6 mg
I	ivabradina	inhibitorii canalului If	4 ... 6 mg
C	clopidogrel	inhibitorii ADP plachetar	60 ... 90 mg
E	eplerenona	blocantii receptorului mineralocorticoid	10 ...15 mg

Exemplul 2 de realizare prezinta o compozitie a polipilulei RICE, care poate fi catalogata si ca formula personalizata, avand in componenta :

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv 4...6 mg rosuvastatina (R);
- un inhibitor al canalului If, respectiv 8...12 mg ivabradina (I);
- un inhibitor al ADP plachetar, respectiv 60...90 mg clopidogrel (C);
- un blocant al receptorului mineralocorticoid, respectiv 10...15 mg eplerenona (E).

Aceasta formula a polipilulei RICE, conform inventiei este destinata a fi aplicata la pacientii peste 45 ani, indiferent de sex si care prezinta:

- frecventa cardiaca 80-89 batai pe minut
- tensiunea arteriala de 120/80-129/84 mm Hg
- LDL-colesterol de 100-129 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism

Tabelul 2

Acronim	Substanta	Clasa	Doza
R	rosuvastatina	inhibitorii reductazei HMG-CoA	4 ... 6 mg
I	ivabradina	inhibitorii canalului If	8 ... 12 mg
C	clopidogrel	inhibitorii ADP plachetar	60 ... 90 mg
E	eplerenona	blocantii receptorului mineralocorticoid	10 ... 15 mg

Exemplul 3 de realizare prezinta o compozitie a polipilulei RICE, care poate fi catalogata si ca formula personalizata, avand in componenta :

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv 4...6 mg rosuvastatina (R);
- un inhibitor al canalului If, respectiv 4...6 mg ivabradina (I);
- un inhibitor al ADP plachetar, respectiv 60...90 mg clopidogrel (C);
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 20...30 mg eplerenona (E).

Aceasta formula a polipilulei RICE, conform inventiei este destinata a fi aplicata la pacientii peste 45 ani, indiferent de sex si care prezinta:

- frecventa cardiaca de 70-79 batai pe minut
- tensiunea arteriala 130/85-139/89 mm Hg
- LDL-colesterol de 100-129 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 3

Acronim	Substanta	Clasa	Doza
R	rosuvastatina	inhibitorii reductazei HMG-CoA	4 ... 6 mg
I	ivabradina	inhibitorii canalului If	4 ... 6 mg
C	clopidogrel	inhibitorii ADP plachetar	60 ... 90 mg
E	eplerenona	blocantii receptorului mineralocorticoid	20 ... 30 mg

Exemplul 4 de realizare prezinta o compozitie a polipilulei RICE, care poate fi catalogata tot ca o formula personalizata, avand in componenta :

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv 8...12 mg rosuvastatina (R);
- un inhibitor al canalului If, respectiv 4...6 mg ivabradina (I);
- un inhibitor adenzin difosfat ADP, respectiv, 60...90 mg clopidogrel (C);
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 10...15 mg eplerenona (E).



Aceasta formula a polipilulei RICE, conform inventiei, este destinata a fi aplicata la pacientii peste 45 ani, indiferent de sex si care prezinta:

- frecventa cardiaca de 70-79 batai pe minut
- tensiunea arteriala de 120/80-129/84 mm Hg
- LDL-colesterol de 130-159 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 4

Acronim	Substanta	Clasa	Doza
R	rosuvastatina	inhibitorii reductazei HMG-CoA	8 ... 12 mg
I	ivabradina	inhibitorii canalului If	4 ... 6 mg
C	clopidogrel	inhibitorii ADP plachetar	60 ... 90 mg
E	eplerenona	blocantii receptorului mineralocorticoid	10 ... 15 mg

Exemplele 1-4 se refera la subiecti normoponderali sau supraponderali cu greutate corporala mai mica de 100 kg.

Exemplul 5 de realizare prezinta o compozitie a polipilulei RICE, care poate fi catalogata tot ca o formula personalizata pentru pacienti obezi, avand in componenta :

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv 5...8 mg rosuvastatina (R);
- un inhibitor al canalului If, respectiv 5...8 mg ivabradina (I);
- un inhibitor adenozin difosfat ADP, respectiv, 70...110 mg clopidogrel (C);
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 11...17 mg eplerenona (E).

Aceasta formula a polipilulei RICE, conform inventiei, este destinata a fi aplicata la pacientii peste 45 ani, indiferent de sex si care prezinta:

- greutate corporala de 100-129 kg
- frecventa cardiaca de 70-79 batai pe minut
- tensiunea arteriala de 120/80-129/84 mm Hg
- LDL-colesterol de 100-129 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 5

Acronim	Substanta	Clasa	Doza
R	rosuvastatina	inhibitorii reductazei HMG-CoA	5 ... 8 mg
I	ivabradina	inhibitorii canalului If	5 ... 8 mg
C	clopidogrel	inhibitorii ADP plachetar	70 ... 110 mg
E	eplerenona	blocantii receptorului mineralocorticoid	11 ... 17 mg

De asemenea, pot fi modelate polipilule pentru situatii clinice particulare, pentru pacientii care prezinta una sau mai multe stari ale factorilor de mai jos:

- greutate corporala de 100-129 kg

- frecventa cardiaca de 80-89 batai pe minut
- tensiunea arteriala de 130/85-139/89 mm Hg
- LDL-colesterol de 130-159 mg/dL
- factori de risc aditionali: fumat, diabet zaharat, sedentarism, cu adaptarea dozelor prezentate in tabelele 2, 3, 4 si 5.

In plus, mai pot fi modelate polipilule pentru situatii clinice particulare in care pacienti peste 45 ani, indiferent de sex, prezinta valorile standard din tabelul 1, cu exceptia:

1. frecventei cardiace, care este mai mica de 70 de batai pe minut; in aceasta situatie, utilizam formularea rosuvastatina, clopidogrel si eplerenona, denumita polipilula RCE;
2. tensiunea arteriala, care este mai mica de 120/80 mm Hg; in aceasta situatie, utilizam polipilula RIC, care contine rosuvastatina, ivabradina si clopidogrel;
3. LDL-colesterol, care este mai mic de 100 mg/dL; in aceasta situatie, utilizam polipilula ICE, care contine ivabradina, clopidogrel si eplerenona.

Mentionam ca niciunui dintre subiectii cu cel putin una dintre urmatoarele conditii:

- frecventa cardiaca peste 90 batai pe minut,
- tensiunea arteriala peste 140/90 mm Hg,
- LDL-colesterol sanguin mai mare de 160 mg/dL,
- greutate corporala peste 130 kg,

nu li se recomanda polipilula cardiovasculara RICE, deoarece acesti pacienti au iesit din zona de preventie si intra in zona tratamentului curativ care trebuie instituit cu celeritate.

De asemenea, polipilula cardiovasculara RICE nu se recomanda subiectilor cu cel putin doua dintre urmatoarele conditii (dupa cum reiese si din exemplele 1-4):

- frecventa cardiaca mai mica de 70 batai pe minut,
- tensiunea arteriala mai mica de 120/80 mm Hg,
- LDL-colesterol sanguin mai mic de 100 mg/dL.

Avantajele acestei polipilule cardiovasculare RICE sunt determinate in mod cumulativ si combinativ de avantajele pe care le prezinta fiecare substanta activa din formula.

**REVENDICARI**

1. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine patru componente: un inhibitor al reductazei HMG-CoA, un inhibitor al canalului If, un inhibitor al receptorului ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plachetar, un blocant specific al receptorului mineralocorticoid.
2. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine in formularea standard: 4...6 mg rosuvastatina (R), 4...6 mg ivabradina (I), 60...90 mg clopidogrel (C), respectiv, 10...15 mg eplerenona (E).
3. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarii 2, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, este destinata a fi prescrisa pacientilor de peste 45 de ani, indiferent de sex, cu frecventa cardiaca cuprinsa in intervalul 70-79 batai pe minut, tensiunea arteriala cuprinsa in intervalele 120/80 si 129/84 mmHg, LDL-colesterolul sanguin cuprins in intervalul 100-129 mg/dL, greutate corporala pana la 100 kg si prezinta factori de risc aditionali cum sunt fumatul, diabetul zaharat, sedentarismul.
4. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine intr-o formula personalizata: 4...6 mg rosuvastatina (R), 8...12 mg ivabradina (I), 60...90 mg clopidogrel (C), respectiv, 10...15 mg eplerenona (E).
5. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarii 4, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii afectiunilor cardiovasculare, este destinata a fi prescrisa pacientilor peste 45 de ani, indiferent de sex, care prezinta o frecventa cardiaca intre 80-89 batai/min, o tensiune arteriala cuprinsa intre 120/80 si 129/84 mm Hg, o valoare a LDL-colesterolului sanguin cuprinsa intre 100-129 mm/dL, greutate corporala pana la 100 kg si care prezinta factori de risc aditionali cum sunt fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul.
6. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine intr-o formula personalizata: 4...6 mg rosuvastatina (R), 4...6 mg ivabradina (I), 60...90 mg clopidogrel (C), respectiv, 20...30 mg eplerenona (E).
7. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarii 6, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, este destinata a fi prescrisa pacientilor peste 45 de ani, indiferent de sex, care prezinta o frecventa cardiaca intre 70-79 batai/min, o tensiune arteriala cuprinsa intre 130/85 si 139/89 mm Hg, o valoare a LDL-colesterolului sanguin cuprinsa intre 100-129 mm/dL, greutate corporala de pana la 100 kg si care prezinta factori de risc aditionali cum sunt fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul.
8. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine intr-o formula personalizata: 8...12 mg rosuvastatina (R), 4...6 mg ivabradina (I), 60...90 mg clopidogrel (C), respectiv, 10...15 mg eplerenona (E).
9. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarii 8, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilorcardiovasculare, este destinata a fi prescrisa pacientilor peste 45 de ani, indiferent de sex, care prezinta o frecventa cardiaca intre 70-79 batai/min, o tensiune arteriala cuprinsa intre 120/80 si 129/84 mm Hg, o valoare a LDL-colesterolului sanguin cuprinsa intre

130-159 mm/dL, o greutate corporala de pana la 100 kg si care prezinta factori de risc aditionali cum sunt fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul.

10. Polipilula cardiovasculara RICE, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, contine intr-o formula personalizata: 5...8 mg rosuvastatina (R), 5...8 mg ivabradina (I), 70...110 mg clopidogrel (C), respectiv, 11...17 mg eplerenona (E).
11. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarii 10, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, este destinata a fi prescrisa pacientilor peste 45 de ani, indiferent de sex, care prezinta o frecventa cardiaca intre 70-79 batai/min, o tensiune arteriala cuprinsa intre 120/80 si 129/84 mm Hg, o valoare a LDL-colesterolului sanguin cuprinsa intre 100-129 mg/dL, o greutate corporala cuprinsa intre 100 si 129 kg si care prezinta factori de risc aditionali cum sunt fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul.
12. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarilor 2-11, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, permite flexibilitatea dozelor in formulari personalizate, dupa cum urmeaza: a). pot fi modelate polipilule pentru situatii clinice cu combinatii de 2, 3 sau 4 factori dintre urmatoarii: greutate corporala in intervalul de 100-129 kg, frecventa cardiaca in intervalul 80-89 batai pe minut, tensiunea arteriala in intervalele 130-139/85-89 mm Hg, LDL-colesterol sanguin in intervalul 130-159 mg/dL; b). pot fi modelate polipilule pentru situatii clinice in care, fata de situatia standard, apare una dintre urmatoarele abateri: frecventa cardiaca mai mica de 70 batai pe minut, tensiunea arteriala mai mica de 120/80 mm Hg, LDL-colesterol sanguin mai mic de 100 mg/dL.
13. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarilor 2 si 3, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, la pacientii care prezinta o frecventa cardiaca mai mica de 70 batai pe minut, formula polipilulei contine numai dozele standard de rosuvastatina (R), clopidogrel (C) si eplerenona (E).
14. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarilor 2 si 3, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, la pacientii care prezinta o tensiune arteriala mai mica de 120/80 mmHg, formula polipilulei contine numai dozele standard de rosuvastatina (R), ivabradina (I) si clopidogrel (C).
15. Polipilula cardiovasculara RICE, conform revendicarilor 2 si 3, caracterizata prin aceea ca, in scopul prevenirii bolilor cardiovasculare, la pacientii care prezinta LDL colesterol mai mic de 100 mg/dL, formula polipilulei contine numai dozele standard de ivabradina (I), clopidogrel (C) si eplerenona (E).