



(11) **RO 126462 B1**

(51) **Int.Cl.**

A61K 31/505 (2006.01),
A61K 31/585 (2006.01),
A61K 31/55 (2006.01),
A61K 31/4365 (2006.01),
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.06.2013** BOPI nr. **6/2013**

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

(73) Titular:
• **TASE ADRIAN, BD.I.C.BRĂȚIANU NR.5,**
BL.D 6, 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.D 6, SC.B, AP.7, PITEȘTI, AG, RO;
• **BROJBOIU MIHAELA ECATERINA,**
STR.REPUBLICII, BL.212, SC.D, AP.11,
PITEȘTI, AG, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 1272220 B1; WO 2005/030215 A2;
EP 1382351 B1; WO 2010/128525 A2

(54) **COMBINAȚIE FARMACEUTICĂ PENTRU PREVENIREA
BOLILOR CARDIOVASCULARE**



RO 126462 B1

1 Invenția se referă la o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor boli cardiovas-
3 culare, destinată utilizării în domeniul medicofarmaceutic, în prevenția farmacologică a bolilor
cardiovasculare, prin reducerea factorilor de risc.

5 Este cunoscut faptul că prevalența bolilor cardiovasculare este în creștere la nivel
global, mai ales, în mediul urban, cu precădere în anumite zone geoeconomice, de exemplu,
Europa de Est, inclusiv România.

7 Prevenția primară, la pacienții fără boală coronariană evidentă, este un scop mult
dorit.

9 Pentru a preveni această pandemie de boli cardiovasculare, încadrată ca epidemie
la nivel global, a unor boli netransmisibile, s-a încercat diminuarea factorilor de risc majori
11 (fumat, diabet, dislipidemie și hipertensiune) și minori (sedentarism, obezitate etc.) prin
implementarea unui stil de viață sănătos (oprirea fumatului, alimentația cu conținut redus de
13 sare, zahăr și colesterol, activitate fizică în regim aerob etc.).

15 Intervențiile pe stilul de viață au dovedit, la nivel global, rezultate variabile de la o
zonă geoeconomică la alta.

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

23 De altfel, combinațiile fixe sunt utilizate în ultimii ani. pe scară largă și în hipertensi-
unea arterială, uneori asociind și un medicament de scădere a colesterolului, tocmai pentru
25 ușurința administrării și pentru o aderență foarte bună.

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

33 Acestea sunt exemple de populații țintă, pentru utilizarea unui preparat farmaceutic
pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, la care se adaugă adulții peste 45 de ani,
35 bărbați sau femei, la care scorul de risc cardiovascular indică valori semnificativ crescute prin
fumat, sedentarism, alimentație inadecvată etc.

37 Din punct de vedere al cronologiei conceptului, remarcăm următoarele etape:

- 39 - 2003 N. Wald și M. Law introduc conceptul de "polypill";
- 2009 dr. S. Yusuf efectuează studiul TIPS (The Indian Polycap Study) în India;
- 2010 în Marea Britanie, se desfășoară studiul UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in
41 Reducing cardiovascular Events - utilizarea pilulei multimedimentoase în reducerea eveni-
mentelor cardiovasculare) cu Red Heart Pill (pilula roșie pentru inimă);
- 43 - 2010 dr. F. Martinez studiază așa-numita "polypill" în Argentina.

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

RO 126462 B1

În ceea ce privește studiul TIPS, acesta a inclus 2053 adulți cu vârste cuprinse între 45 și 80 ani, din India, care au fost recrutați între 5 martie 2007 și 5 august 2008. Criteriile de includere au fost absența istoricului de boli cardiovasculare și prezența unui singur factor de risc. 412 subiecți au fost repartizați aleator, pentru administrarea preparatului farmaceutic polycaps, și 8 grupuri de câte 200 subiecți au primit cele 8 alternative de mono- și politerapie: aspirină, simvastatină, hidroclorotiazidă (HCTZ), HCTZ + ramipril, HCTZ + atenolol, ramipril + atenolol, HCTZ + ramipril + atenolol, HCTZ + ramipril + atenolol + aspirină. Pacienții au primit medicație timp de 12 săptămâni. Pentru limitarea riscului de hipotensiune, ramiprilul a fost administrat inițial în doză de 2,5 mg și ulterior, dacă a fost bine tolerat, s-a crescut doza la 5 mg.	1
Scăderea valorilor tensionale cu 20 mm Hg/11 mm Hg reduce cu 24% riscul coronarian și cu 33% riscul de accidente vasculare cerebrale.	3
În literatura de brevete, am regăsit soluții interesante de tratament preventiv al afecțiunilor cardiovasculare, cum ar fi:	5
- US 2003/0175344 A1 , care se referă la o metodă de prevenire a afecțiunilor cardiovasculare (ischemie, infarct miocardic și accident vascular cerebral), la o formulare farmaceutică și la o metodă de fabricare a acesteia;	7
- US 2005/0026992 A1 , care se referă la un preparat farmaceutic pentru tratarea sau prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, care conține:	9
- un antagonist al receptorilor β -adrenergici (betablocant), un diuretic sau ambele;	11
- un agent de scădere a colesterolului (statina);	13
- un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA);	15
- aspirina, ca agent antiagregant plachetar, prin inhibarea ciclooxygenazei-1 (COX-1).	17
- US 2007/0037797 A1 , care se referă la metode și soluții pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare adverse, asociate cu administrarea agenților farmaceutici care induc sau cresc riscul efectelor adverse cardiovasculare, cum sunt medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene, în special, inhibitorii ciclooxygenazei-2 (COX-2).	19
Metodele implică administrarea unor combinații medicamentoase ale căror componente sunt selectate dintre următoarele clase farmacologice:	21
- inhibitorii reductazei HMG-CoA (statine),	23
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau blocanții receptorului angiotensinei II, tip 1 (BRA).	25
În toate aceste studii și cercetări, preparatele farmaceutice de tip "polypill" s-au dovedit a fi soluții bune pentru scăderea morbidității cardiovasculare, cu resurse rezonabile.	27
Plecând de la ideea că stilul de viață preventiv este consumator de resurse (alimente scumpe, echipament sportiv, timp), ideea unui preparat farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare se dovedește a fi perfect validă.	29
În variantele actuale, preparatele de tip "polypill" prezintă unele puncte slabe, cum sunt:	31
- Posibilitatea scăderii excesive a tensiunii arteriale și alte efecte cardiovasculare.	33
1. Dacă până de curând, era operant conceptul "the lower, the better" (cu cât mai scăzută, cu atât mai bine), în prezent, conceptul "J-curve" (curba în forma literei J), arată că scăderea excesivă a presiunii sanguine diastolice reduce umplerea arterelor coronare și poate avea consecințe extrem de grave (ischemie și infarct), prin reducerea alimentării cu oxigen și substanțe nutritive a mușchiului cardiac. Deci tensiunea arterială nu trebuie redusă excesiv, cu trei medicamente (betablocant + HCTZ + IECA), în faza de prevenție.	35
2. Sincopa, prin efectele aditive asupra presarcinii, rezultă din administrarea combinată a HCTZ și a IECA.	37
	39
	41
	43
	45
	47
	49

RO 126462 B1

- 1 3. Bradicardie, bloc cardiac, efect inotrop negativ, la administrarea atenololului, prin exagerări ale acțiunilor terapeutice cardiace ale clasei betablocantelor.
- 3 4. Sindromul Raynaud, care se manifestă prin senzația de extremități reci, având ca mecanism spasmul musculaturii netede vasculare, generat de
- 5 betablocante.
- 7 5. Aritmii ventriculare severe (de exemplu, torsades de pointes), generate de HCTZ, induse de hipokalemie și hipomagneziemie, care duc inițial la creșterea intervalului QT pe ECG (electrocardiograma) și apoi la aritmii severe care
- 9 amenință viața.

11 - Efecte dismetabolice. În ultimii ani, dereglările metabolice sunt întâlnite cu frecvență crescută în țările dezvoltate economic. Betablocantele și diureticele tiazidice pot genera disfuncții metabolice, după cum urmează.

13 Betablocantele, cum este atenololul:

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

17 Diureticele tiazidice, cum este HCTZ:

- 19 1. pot produce hipokalemie (scăderea concentrației sanguine a ionului de potasiu K^+);
- 21 2. pot conduce la o creștere în greutate, care în timp poate genera obezitate;
- 23 3. pot precipita diabetul zaharat, o boală care limitează considerabil calitatea vieții;
- 25 4. pot produce hipomagneziemie (scăderea concentrației sanguine a ionului de magneziu Mg^{++});
- 27 5. pot produce scăderea eliminării uraților, hiperuricemia (creșterea concentrației sanguine a acidului uric) și guta;
- 29 6. pot genera modificări aterogene ale lipidelor sanguine (tiazidele cresc valorile colesterolului sanguin proporțional cu doza; de asemenea, cresc valorile sanguine ale LDL-colesterolului - supranumit "colesterolul rău", și ale trigliceridelor);
- 31 7. pot produce hipercalcemie (creșterea concentrației sanguine a ionului de calciu Ca^{++}).

33 De altfel, spre deosebire de ghidul european de hipertensiune din 2003, în care asocierea betablocantelor cu diuretice era marcată printr-o linie continuă, deci recomandată, 35 în ghidul european de hipertensiune din 2007, ca și în ultimele puneri la punct ale ghidurilor europene de hipertensiune (edițiile 2009 și 2010), asocierea acestor două clase este 37 marcată printr-o linie întreruptă, deci nerecomandată.

39 - Simptome respiratorii la betablocante și IECA:

- 41 1. Spasmul musculaturii netede (bronhospasm) poate apărea la două componente ale polypill-ului actual: betablocante și aspirină. În cazul betablocantelor, mecanismul constă în blocarea receptorilor beta din arborele bronșic. Sensibilitatea sau intoleranța la acid acetilsalicilic (aspirină) se manifestă clinic prin bronhoconstricție cu wheezing (respirație șuierătoare);
- 45 2. Tusea seacă, sacadată, supărătoare, dată de IECA, prin activarea bradikinei și, eventual, a prostaglandinelor, este destul de frecventă (10...15%), mai ales la persoanele de sex feminin și la populația asiatică. Aspirina (acid acetilsalicilic) duce, de asemenea, la o eliberare de prostaglandine. Prin urmare, asocierea IECA cu aspirina necesită multă precauție.

RO 126462 B1

- Disfuncția erectilă poate apărea la diuretice tiazidice și betablocante. În studiul TOMH (Treatment Of Mild Hypertension - tratamentul hipertensiunii ușoare), diureticul tiazidic clortalidonă a dublat numărul cazurilor de impotență. Disfuncția erectilă este apreciată într-un studiu la 11% pentru betablocante, comparativ cu 26% la diuretic tiazidic și 3% la placebo. 1
- Astenia la betablocante. Senzația de oboseală poate apărea în repaus (situație în care mecanismul asteniei pare să fie legat de hemodinamica centrală și periferică), respectiv, în timpul exercițiului fizic, când betablocada reduce capacitatea de efort cu 15%. 3
- Simptomele neuropsihice (insomnie, depresie) la betablocante sunt generate de penetrarea medicamentului în sistemul nervos central. Comparativ cu propranololul, betablocantele cardioselective sau vasodilatatoare sunt mai bine tolerate din acest punct de vedere. Efectele secundare centrale par să fie mai evidente la betablocantele liposolubile, care au o rată de penetrație cerebrală superioară. 5
- Efecte secundare renale, cu insuficiență renală reversibilă, pot fi precipitate de hipotensiunea generată de asocierea a trei medicamente cu efect antihipertensiv: diureticul tiazidic, betablocantul și IECA. La pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală, IECA sunt contraindicați, existând pericolul insuficienței renale ireversibile. În boala unilaterală a arterei renale, IECA poate cauza răspuns hipotensiv excesiv cu oligurie și/sau azotemie. Mai puțin obișnuit, administrarea aspirinei la vârstnici poate duce la disfuncție renală. 7
- Angioedemul la IECA este foarte rar: 0,3% în studiul ALLHAT, 1,6% într-un studiu la populație afroamericană. Totuși, este o complicație redutabilă care necesită terapie de urgență. Cauza este, ca și la tusea sacadată, eliberarea de bradikinină. 9
- Riscuri în sarcină. Toți IECA sunt embriopatici și contraindicați în sarcină, în toate trimestrele. 11
- Neutropenia (scăderea neutrofilelor implicate în reacția de apărare a organismului) a fost descrisă la primul IECA, captopril, administrat în doze mari. 13
- Hemoragiile gastrointestinale generate de acidul acetil-salicilic (aspirina) constituie un efect advers extrem de serios și frecvent întâlnit, care poate pune în pericol viața pacientului. Sângerările mucoasei digestive pot exacerba o anemie feriprivă și se pot însoți de grețuri, vărsături, dispepsie, la circa 20% dintre pacienți. 15
- Interacțiunea medicamentoasă a aspirinei cu medicamente antiinflamatorii non-steroidiene. Aspirina inhibă activitatea COX-1 de circa 170 de ori mai mult decât activitatea COX-2. Dintre medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene, cele cu activitate dominantă COX-1 (Ibuprofen, Naproxen) interferează cu efectele cardioprotective ale aspirinei, mai mult decât cele cu activitate dominantă COX-2 (diclofenac). 17
- Rezistența la aspirină. Între 5 și 20% dintre pacienți ar prezenta lipsă de răspuns la aspirină. De fapt, nu este vorba de un fenomen tip "totul sau nimic" ci, mai degrabă, de un spectru continuu. Clopidogrelul, deși prezintă și el un grad de rezistență, este recomandat ca terapie de substituție sau aditivă la pacienții cu rezistență la aspirină. 19
- Statinele ca și clasă prezintă două precauții: creșterea aminotransferazelor hepatice (ALAT, ASAT) și miopatia. 21
- Se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice înaintea tratamentului, cu repetare după 12 săptămâni, și ulterior la intervale de șase luni. În practică, întâlnim foarte rar leziuni serioase ale ficatului. În ceea ce privește miopatia și rbdomioliza, există un spectru de manifestări, de la dureri musculare până la distrugere miocitară. Miopatia este diagnosticată atunci când nivelurile sanguine ale creatinkinazei (CK) depășesc de zece ori valorile normale. 23

RO 126462 B1

1 Plecând de la principiul hipocratic "primum non nocere" (mai întâi, să nu faci rău) și
ținând seama de faptul că aceste combinații sunt concepute pentru a fi administrate în masă,
3 ca prevenție primară, ele trebuie să prezinte siguranță maximă și să nu tulbure confortul
pacientului.

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

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

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

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

11 - HCTZ (diuretic de tip tiazidic),

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

15 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția de față constă în faptul că sunt înlăturate
dezavantajele preparatelor deja cunoscute, prin stabilirea unei noi combinații de compo-
nente. Din preparatul farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, sunt excluse
17 aspirina, IECA, betablocantul și diureticul de tip tiazidic, și sunt incluse alte trei substanțe
active, dovedite superioare din punct de vedere farmacologic, având drept consecințe atât
19 optimizarea eficienței, cât și reducerea la minimum a unor eventuale reacții adverse.

21 În scopul prevenirii și reducerii afecțiunilor cardiace, combinația farmaceutică pentru
prevenirea unor boli cardiovasculare are în componența sa:

23 Rosuvastatină: un inhibitor al reductazei HMG-CoA cu dovezi clinice impresionante.
Rosuvastatina are rol de optimizare a colesterolului sanguin, având dovezi în favoarea
regresiei aterosclerozei (echivalând cu "întinerirea vasculară").

25 Ivabradină: inhibitor al canalului If. Ivabradina are rolul de a reduce frecvența cardiacă
(de regulă, crescută, datorită stresului asociat stilului de viață contemporan), fără a scădea
27 tensiunea arterială.

29 Clopidogrel: un inhibitor al receptorului ADP P2Y₁₂ plachetar. Clopidogrelul are
efecte de fluidizare a sângelui (contracărând tendința de formare a cheagurilor) dovedite
științific, superioare aspirinei, în timp ce efectele adverse asupra mucoasei gastrointestinale
31 sunt considerabil reduse, comparativ cu aspirina.

33 Eplerenonă: un blocant selectiv al receptorului mineralocorticoid. Eplerenona blo-
chează SRAA la nivel terminal (comparativ cu blocarea la nivel intermediar, realizată cu
IECA), scade ușor tensiunea arterială, are efect diuretic cu prezervarea potasiului (compa-
35 rativ cu HCTZ, care realizează o diureză cu pierdere de potasiu).

37 Rosuvastatina este inhibitorul HMG-CoA reductazei, cu dovezi incontestabile în
favoarea eficienței terapeutice și tolerabilității.

39 Rosuvastatina este aprobată de FDA (Food and Drug Administration - forul de
reglementare american), încă din anul 2003, și ulterior de EMA (Agenția Europeană a Medi-
camentului), pentru tratamentul dezordinilor lipidice.

41 Rosuvastatina este apreciată ca excepțional de potentă în reducerea nivelurilor
sanguine de colesterol total și, mai ales, LDL-colesterol (colesterolul "rău").

43 1) Rosuvastatina este un compus hidrofil, cu rata de absorbție înaltă și selecti-
vitate pentru locul său de acțiune din ficat.

45 2) Timpul de înjumătățire a Rosuvastatinei este de circa 19 h, fiind superioară
altor statine, și poate fi administrată în orice moment al zilei, prezentând
47 avantaj față de celelalte statine, care se administrează numai seara.

3) Rosuvastatina nu prezintă metaboliți semnificativi.

RO 126462 B1

4)	Rosuvastatina are cea mai bună biodisponibilitate din cadrul clasei (20%).	1
5)	Studiul ASTEROID, un studiu experimental pe 349 pacienți cu ateroscleroză coronariană, a demonstrat regresia aterosclerozei coronariene, măsurată prin ultrasonografie intravasculară.	3
6)	Rosuvastatina prezintă cel mai mic potențial de interacțiuni medicamentoase din cadrul clasei (nefiind metabolizat prin sistemul citocromic CYP3A4), ceea ce îi conferă avantajul competitiv de a fi selectată într-un preparat farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare.	5
	Ivabradina este primul inhibitor al canalului If și prezintă următoarele caracteristici inovative:	9
	1. o nouă țintă farmacologică: canalul If;	11
	2. un nou mecanism: inhibiția canalului If;	
	3. un nou concept terapeutic: reducerea exclusivă a frecvenței cardiace.	13
	Ivabradina este un tratament inovator pentru bolile cardiovasculare. Deși, inițial, s-a sugerat că este un agent pur de reducere a frecvenței cardiace, modulând rata depolarizării diastolice spontane, prin inhibiția selectivă a curentului If în celulele nodale ale pacemakerului sinoatrial, în prezent, se știe că mecanismul său de acțiune include și ameliorarea fluxului sanguin coronarian, reducerea consumului de oxigen miocardic, ambele cu preservarea fiziologiei cardiace. Mai mult, s-a arătat că Ivabradina ameliorează perfuzia arterelor coronare (în condiții de creștere a cererii de oxigen), cu 30...40% față de betablocante. Prin urmare, gradul de ameliorare a ischemiei miocardice/reducerii frecvenței cardiace este considerabil mai mare cu Ivabradină comparativ cu betablocante.	15
	Prin administrarea Ivabradinei, s-a observat o îmbunătățire semnificativă și dependentă de doză a capacității totale de efort, ca și o scădere semnificativă atât a frecvenței episoadelor anginoase, cât și a utilizării nitraților cu acțiune imediată. Efectul antiischemic al Ivabradinei s-a dovedit a fi similar cu cel al atenololului, în cadrul studiului paralel randomizat INITIATIVE, efectuat pe 939 pacienți cu boală cardiacă ischemică și angină stabilă. Studiul a arătat că, pentru grade similare de reducere a frecvenței cardiace, efectul antiischemic al Ivabradinei a fost mai pronunțat, până la dublu, față de atenolol.	17
	Clopidogrel este antagonistul receptorului adenzin difosfat (ADP) P_2Y_{12} plachetar cel mai utilizat în prezent.	21
	Antagonizarea receptorului P_2Y_{12} nu numai că previne agregarea plachetară, dar prezintă și un efect antiagregant plachetar patent.	23
	Studiul CLARITY TIMI-38 aduce dovezi pentru Clopidogrel care, asociat terapiei standard, crește cu 36% perfuzia coronariană.	25
	Un efect indirect foarte important al antagonizării receptorului ADP P_2Y_{12} plachetar este activarea rapidă a factorului tisular intravascular.	27
	Dintre antagoniștii receptorului ADP P_2Y_{12} plachetar, Clopidogrelul este cel mai potrivit pentru a intra în compoziția preparatului farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, fiind administrat o dată pe zi, și existând deja ca generic. Din această clasă, mai fac parte: ticlopidina (care poate provoca mielotoxicitate în 0,8% din cazuri), cangrelor și ticagrelor (ambele aflate încă în faza de cercetare).	29
	Clopidogrelul a câștigat o importanță considerabilă în tratamentul sindroamelor coronariene acute.	31
	Superioritatea sa față de inhibitorii COX-1, recte acidul acetilsalicilic (aspirina), este clară atât în termeni de eficiență (studiile CURE, CAPRIE etc.), cât și de tolerabilitate (semnificativ mai puține hemoragii gastrointestinale).	33
		35
		37
		39
		41
		43
		45
		47

RO 126462 B1

1 Eplerenona blochează aldosteronul, efectorul final al SRAA. Efectele adverse ale
aldosteronului cuprind retenția de sodiu, hipokalemia, disfuncția endotelială, fibroza miocar-
3 dică. Producția de aldosteron crește ca răspuns la stimularea excesivă, indusă de angioten-
sina II, iar clearance-ul hepatic scade. Valorile crescute ale aldosteronului scad inițial după
5 terapia cu IECA, ulterior însă apare fenomenul de "scăpare". Inhibarea aldosteronului se
poate face fie prin blocarea nespecifică a receptorului mineralocorticoid, fie prin blocare
7 specifică cu Eplerenona ("mai curată, mai sigură").

Terapia antialdosteronică:

- 9 1. poate scădea markerii extracelulari de fibroză, la pacienții cu insuficiență cardiacă;
- 11 2. scade eliberarea noradrenalinei cardiace, cu consecințe benefice în reducerea
aritmilor ventriculare și a morții subite;
- 13 3. are proprietăți vasodilatatoare.

15 Toate aceste efecte pot explica beneficiul terapeutic al blocării receptorului mineralo-
corticoid. Eplerenona este un blocant mineralocorticoid derivat, cu efecte secundare mult
diminuate față de spironolactonă.

Principalele avantaje ale invenției sunt:

- 17 - cele patru substanțe active se armonizează din punct de vedere funcțional și nu
prezintă interacțiuni negative;
- 19 - aderența pacientului la tratament poate fi excelentă, nu numai pentru comoditatea
administrării, ci și pentru reducerea la minimum a eventualelor efecte adverse (specific
21 pentru preparatul farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, inventat de noi);
- 23 - prețul actual calculat este superior comparativ cu alte produse farmaceutice de tip
polypill dar, luând în considerație faptul că primele două componente există deja ca generice
(la prețuri permisive), iar următoarele două vor fi, de asemenea, disponibile pe termen scurt
25 ca generice, prețul de cost va scădea vertiginos de la un an la altul;
- 27 - plusul de siguranță va permite administrarea în masă a preparatului farmaceutic
pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, asigurând inclusiv amortizarea financiară.

29 Avantajele acestui preparat farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare
sunt determinate în mod cumulativ și combinativ de avantajele pe care le prezintă fiecare
substanță activă din formulare.

31 În continuare, se dau exemple de realizare a combinației farmaceutice pentru
prevenirea unor boli cardiovasculare, conform invenției.

33 **Exemplul 1** de realizare prezintă o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor
boli cardiovasculare, ce poate fi catalogată și ca formulă de bază, standard, având în
35 componență:

- 37 - un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv, 4...6 mg Rosuvastatină;
- un inhibitor al canalului If, respectiv, 4...6 mg Ivabradină;
- 39 - un inhibitor al ADP plachetar, respectiv, 60...90 mg Clopidogrel;
- un blocant al receptorului mineralocorticoid, respectiv, 10...15 mg Eplerenonă.

41 Această formulă a combinației farmaceutice pentru prevenirea unor boli
cardiovasculare, conform invenției, este destinată a fi aplicată la pacienții peste 45 ani,
indiferent de sex, care prezintă:

- 43 - frecvența cardiacă de 70...79 bătăi pe minut;
- tensiunea arterială de 120/80...129/84 mm Hg;
- 45 - LDL-colesterol de 100...129 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

47

Tabelul 1

Substanța	Clasa	Doza
Rosuvastatină	Inhibitorii reductazei HMG-CoA	4...6 mg
Ivabradină	Inhibitorii canalului If	4...6 mg
Clopidogrel	Inhibitorii ADP plachetar	60...90 mg
Eplerenonă	Blocanții receptorului mineralocorticoid	10...15 mg

Exemplul 2 de realizare prezintă o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, care poate fi catalogată și ca formulare personalizată, având în componență:

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv, 4...6 mg Rosuvastatină;
- un inhibitor al canalului If, respectiv, 8...12 mg Ivabradină;
- un inhibitor al ADP plachetar, respectiv, 60...90 mg Clopidogrel;
- un blocant al receptorului mineralocorticoid, respectiv, 10...15 mg Eplerenonă.

Această formulă a preparatului farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, conform invenției, este destinată a fi aplicată la pacienții peste 45 ani, indiferent de sex, și care prezintă:

- frecvența cardiacă 80...89 bătăi pe minut;
- tensiunea arterială de 120/80...129/84 mm Hg;
- LDL-colesterol de 100...129 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 2

Substanța	Clasa	Doza
Rosuvastatină	Inhibitorii reductazei HMG-CoA	4...6 mg
Ivabradină	Inhibitorii canalului If	8...12 mg
Clopidogrel	Inhibitorii ADP plachetar	60...90 mg
Eplerenonă	Blocanții receptorului mineralocorticoid	10...15 mg

Exemplul 3 de realizare prezintă o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, care poate fi catalogată și ca formulă personalizată, având în componență:

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv, 4...6 mg Rosuvastatină;
- un inhibitor al canalului If, respectiv, 4...6 mg Ivabradină (I);
- un inhibitor al ADP plachetar, respectiv, 60...90 mg Clopidogrel (C);
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 20...30 mg Eplerenonă (E).

Această formulă a preparatului farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, conform invenției, este destinată a fi aplicată la pacienții peste 45 ani, indiferent de sex, și care prezintă:

- frecvența cardiacă între 70...79 bătăi pe minut;
- tensiunea arterială cuprinsă în intervalul 130/85...139/89 mm Hg;
- LDL-colesterol între 100...129 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 3

Substanța	Clasa	Doza
Rosuvastatină	Inhibitorii reductazei HMG-CoA	4...6 mg
Ivabradină	Inhibitorii canalului If	4...6 mg
Clopidogrel	Inhibitorii ADP plachetar	60...90 mg
Eplerenonă	Blocanții receptorului mineralocorticoid	20...30 mg

Exemplul 4 de realizare prezintă o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, care poate fi catalogată tot ca o formulă personalizată, având în componență:

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv, 8...12 mg Rosuvastatină;
- un inhibitor al canalului If, respectiv, 4...6 mg Ivabradină;
- un inhibitor adenzin difosfat ADP, respectiv, 60...90 mg Clopidogrel;
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 10...15 mg Eplerenonă.

Această formulare a preparatului farmaceutic pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, conform invenției, este destinată a fi aplicată la pacienții peste 45 ani, indiferent de sex, și care prezintă:

- frecvența cardiacă de 70...79 bătăi pe minut;
- tensiunea arterială de 120/80...129/84 mm Hg;
- LDL-colesterol de 130...159 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Tabelul 4

Substanța	Clasa	Doza
Rosuvastatină	Inhibitorii reductazei HMG-CoA	8...12 mg
Ivabradină	Inhibitorii canalului If	4...6 mg
Clopidogrel	Inhibitorii ADP plachetar	60...90 mg
Eplerenonă	Blocanții receptorului mineralocorticoid	10...15 mg

Exemplele 1...4 se referă la subiecți normoponderali sau supraponderali cu greutate corporală mai mică de 100 kg.

Exemplul 5 de realizare prezintă o combinație farmaceutică pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, care poate fi catalogată tot ca o formulare personalizată, pentru pacienți obezi, având în componență:

- un inhibitor al reductazei HMG-CoA, respectiv, 5...8 mg Rosuvastatină;
- un inhibitor al canalului If, respectiv, 5...8 mg Ivabradină;
- un inhibitor adenzin difosfat ADP, respectiv, 70...110 mg Clopidogrel;
- un blocant al receptorilor mineralocorticoizi, respectiv, 11 ...17 mg Eplerenonă.

Această formulare a combinației farmaceutice pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, conform invenției, este destinată a fi aplicată la pacienții peste 45 ani, indiferent de sex, și care prezintă:

- greutate corporală de 100...129 kg;
- frecvență cardiacă de 70...79 bătăi pe minut;
- tensiunea arterială de 120/80...129/84 mm Hg;
- LDL-colesterol de 100...129 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism.

Substanța	Clasa	Doza
Rosuvastatină	Inhibitorii reductazei HMG-CoA	5...8 mg
Ivabradină	Inhibitorii canalului If	5...8 mg
Clopidogrel	Inhibitorii ADP plachetar	70...110 mg
Eplerenonă	Blocanții receptorului mineralocorticoid	11...17 mg

De asemenea, pot fi modelate preparate farmaceutice pentru prevenirea unor boli cardiovasculare, pentru situații clinice particulare, pentru pacienții care prezintă una sau mai multe stări ale factorilor de mai jos:

- greutate corporală de 100...129 kg;
- frecvență cardiacă de 80...89 bătăi pe minut;
- tensiune arterială de 130/85...139/89 mm Hg;
- LDL-colesterol de 130...159 mg/dL;
- factori de risc adiționali: fumat, diabet zaharat, sedentarism, cu adaptarea dozelor

prezentate în tabelele 2, 3, 4 și 5.

STUDIUL CLINIC

Scop. Studiul a avut ca obiectiv evaluarea clinică a eficienței terapeutice, tolerabilității și siguranței de utilizare, interacțiunilor medicamentoase *in vivo*. etc. a patru agenți farmacologici: Eplerenonă, Ivabradină, Clopidogrel, Rosuvastatină, administrați concomitent.

Metodă, pacienți, medicamente, analiză statistică. Studiul, cu durata de 6 luni, a fost realizat pe 144 de pacienți internați în secția clinică de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență Pitești, în perioada 01/IAN/2008 - 31/DEC/2010, care au consimțit în scris participarea la studiu și au fost selecționați după următoarele criterii:

Criterii de includere:

- Subiecți bărbați și femei în vârstă de 18...75 ani.
- Diagnostic principal: Insuficiență cardiacă clasele III sau IV NYHA (New York Heart Association) de etiologie coronariană, recte care prezintă boală cardiacă ischemică, cu sau fără infarct miocardic în antecedente, cu sau fără angina pectoris clasele II-IV CCS.
- Ritm sinusal.
- Terapie farmacologică cu Eplerenonă, Ivabradină, Clopidogrel, Rosuvastatină, la care se pot asocia și alte medicamente indicate pentru diverse afecțiuni concomitente cardiovasculare și non-cardiovasculare.

Criterii de excludere:

- Hepatită cronică sau ciroză hepatică, ficatul având un rol important în farmacocinetica medicamentelor, iar afectarea acestuia în aceste boli ducând la anomalii ale metabolizării/excreției medicamentelor. În plus, hepatopatiile cronice contraindică utilizarea clinică a Rosuvastatinei.
- Insuficiență renală cu clearance la creatinină mai mic decât 30 ml/min, rinichiul având un rol major în farmacocinetica medicamentelor, iar afectarea acestuia în aceste boli ducând la anomalii ale excreției/metabolizării medicamentelor.
- Fibrilație atrială, situație în care Ivabradina nu este indicată, și/sau aritmii severe cu risc vital.
- Valori ale K⁺ seric mai mari decât 5,5 mEq/L, situație în care se recomandă precauție în administrarea Eplerenonei.
- Psihopatii majore, deoarece nu ne putem baza pe un comportament disciplinat al acestor pacienți.

RO 126462 B1

- 1 - Boli cu speranță de supraviețuire redusă, de exemplu, cancer în evoluție.
Lotul de studiu prezintă următoarele caracteristici demografice:
- 3 - Vârsta medie 67 ± 9 ani.
- Predominanță masculină 61,14%.
- 5 - Toți de rasă caucaziană.

Parametrii cardiovasculari ai subiecților studiați sunt prezentați în dinamică, la capitolul rezultate. Acestor subiecți, li s-au administrat, în scop terapeutic, formulările originale de Eplerenonă, Ivabradină, Rosuvastatină, Clopidogrel, cu sau fără alte medicamente, în funcție de comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare (tabelul 6).

Tabelul 6

Substanța activă	Denumirea comercială	Doza zilnică
Eplerenonă	Inspra	25...50 mg
Ivabradină	Corlentor	10...20 mg
Rosuvastatină	Crestor	10...40 mg
Clopidogrel	Plavix	75 mg

17 Analiza statistică a fost realizată cu un grup comparativ de 288 subiecți, cu aceleași
caracteristici demografice și profil medical, care nu au primit combinația celor patru agenți
19 farmacologici: Eplerenonă, Ivabradină, Rosuvastatină și Clopidogrel, fiind tratați cu medicație
state-of-the-science. Pentru a testa eficiența terapeutică, respectiv, siguranța și tolerabilita-
21 tea combinației celor patru medicamente, au fost studiate două grupuri de pacienți, utilizând
o proporție standard între ele, 144 pacienți și 288 pacienți. Această potrivire de propensitate
23 2:1 a permis efectuarea analizei statistice în condiții adecvate. Analiza statistică va fi dezvoltată
după prezentarea rezultatelor.

25 *Rezultatele* studiului nostru se exprimă în termeni de eficiență terapeutică, tolerabilitate
și siguranță în administrare.

27 *Eficiența terapeutică.* Aceste rezultate se bazează pe faptul că toți subiecții au beneficiat de:

- 29 - trei înregistrări ECG, la vizitele de inițiere, 3 luni și, respectiv, 6 luni;
- două examinări ecocardiografice standard, efectuate de specialiști acreditați și
31 experimentați cu aparatul HP Agilent 4500, la inițiere și, respectiv, la 6 luni;
- trei lipidograme, la vizitele de inițiere, 3 luni și, respectiv, 6 luni, efectuate la labora-
33 toare acreditate, la standarde superioare de calitate;
- administrarea chestionarului de calitate a vieții EQ-5D cu scală termometrică de la
35 1 la 100, la inițiere și, respectiv, la 6 luni.

Rezultatele studiului nostru sunt prezentate sintetic în tabelul 7.

37 Tabelul 7

Variabila/Vizita	0 (inițiere)	3 luni	6 luni
39 Tensiunea arterială sistolică	126 ± 12 mm Hg	118 ± 11 mm Hg	111 ± 10 mm Hg
Tensiunea arterială diastolică	79 ± 7 mm Hg	71 ± 6 mm Hg	70 ± 6 mm Hg
41 Presiunea pulsului	47 ± 4 mm Hg	47 ± 4 mm Hg	41 ± 3 mm Hg
Frecvența cardiacă	108 ± 11 bătăi/min	90 ± 9 bătăi/min	78 ± 8 bătăi/min

Tabelul 7 (continuare)

Variabila/Vizita	0 (inițiere)	3 luni	6 luni
Fracția de ejeție a ventriculului stâng	41,38%	-	46,77%
Colesterol seric total	271±25 mg/dL	229±20 mg/dL	192±mg/dL
LDL-colesterol	149±12 mg/dL	116±10 mg/dL	108±9 mg/dL
HDL-colesterol	35±5 mg/dL	38±5 mg/dL	37±5 mg/dL
Trigliceride serice	202±17 mg/dL	188±16 mg/dL	181±16 mg/dL
Numărul accidentelor vasculare	-	0	1
Scorul de calitate a vieții	54,72%	-	71,14%
Scăderea edemelor	+++	0/+	0/+

Evoluția valorilor tensionale este interpretată în contextul clinic de insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică severă. Combinația prezervă capacitatea homeostatică a organismului de a reacționa adecvat la diverse situații. Observăm scăderea lentă și constantă a tensiunii arteriale sistolice, pe parcursul celor 6 luni de studiu, scăderea lentă, în primele 3 luni, și menținerea cvasiconstantă, în următoarele 3 luni, a tensiunii arteriale diastolice, respectiv, menținerea constantă a presiunii pulsului, pe parcursul primelor 3 luni, urmată de scădere, în următoarele 3 luni. Este important faptul că această combinație medicamentoasă asigură o scădere moderată a tensiunii arteriale sistolice, cu menținerea tensiunii arteriale diastolice la valori suficiente, pentru a asigura o perfuzie coronariană adecvată.

De asemenea, un rezultat remarcabil este scăderea constantă și substanțială a frecvenței cardiace, pe parcursul studiului, documentată pe electrocardiograma standard cu 12 derivații, rezultat atribuit în cea mai mare măsură Ivabradinei.

În tabelul 7, se mai evidențiază o creștere semnificativă, de peste 5 procente, a fracției de ejeție a ventriculului stâng, parametru care reflectă ameliorarea substanțială a funcției cardiace sistolice. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, atribuim această creștere benefică a fracției de ejeție a ventriculului stâng Ivabradinei și Eplerenonei.

Eficiența în scăderea colesterolului total, scăderea LDL-colesterolului, creșterea HDL-colesterolului, scăderea trigliceridelor serice este atribuită Rosuvastatinei. Remarcăm, în cazul colesterolului, total atingerea valorilor din ghidurile internaționale, ceea ce este remarcabil, având în vedere că, în studiu, au participat pacienți cu insuficiență cardiacă. LDL-colesterolul a scăzut semnificativ, foarte aproape de pragul din ghidul european. Scăderea trigliceridelor, deși nu a atins pragul din ghiduri, este importantă. Observăm, de asemenea, creșterea HDL-colesterolului.

Eficiența Clopidogrelului se măsoară direct prin măsurarea agregării plachetare. Deoarece la acea vreme nu dispuneam de un astfel de aparat, apreciem eficiența Clopidogrelului printr-o metodă semicantitativă, exprimată prin numărul de accidente vasculare tromboembolice noi, apărute în orice teritoriu vascular (de exemplu, infarct miocardic, cerebral, mezenteric, renal, sd. de ischemie periferică etc.), la pacienții urmăriți pe durata studiului. Menționăm aici un singur accident ischemic tranzitor, apărut la o pacientă septuagenară, în al doilea trimestru al studiului, care s-a remis fără sechele.

Scorurile de calitate a vieții, înregistrate pe chestionarul EQ-5D, scala termometrică, evidențiază o creștere de peste 16 procente. În interpretarea noastră, toți cei patru agenți farmacologici, utilizați în studiu, contribuie la acest rezultat.

RO 126462 B1

În sfârșit, scăderea edemelor este un parametru care poate fi ușor vizualizat, dar mai greu de măsurat. De aceea, am utilizat o cale semicantitativă, care arată că terapia combinată cu cei patru agenți farmacologici, în principal, Eplerenona, apoi Ivabradina realizează a ameliorare rapidă și cvasitotală a edemelor.

Tolerabilitatea și siguranța în administrare.

Eplerenonă. Din lotul de 144 de pacienți studiați, am consemnat un singur eveniment advers (0,69%), manifestat prin ginecomastie unilaterală ușoară, la doza de 50 mg/zi, reversibilă la întreruperea tratamentului. Aparent surprinzător, deoarece Eplerenona este un blocant mai specific al receptorului aldosteronic decât Spironolactona, la care apare mai frecvent acest efect advers. Interpretăm acest eveniment ca ne semnificativ pentru invenția noastră, deoarece:

- incidența este foarte mică, sub 1%;
- efectul advers a fost reversibil;
- doza utilizată în cadrul invenției este considerabil mai mică decât cea folosită în studiul clinic.

Ivabradină. Pe parcursul studiului, am identificat cinci evenimente adverse (3,47%), manifestate prin bradicardie sinusală asimptomatică, la frecvențe cardiace cuprinse în intervalul 45...49 bătăi pe minut, la doza maximă de 20 mg pe zi, toate rapid reversibile la down-titrarea medicamentului cu 10 mg pe zi. Semnificația acestor evenimente este, în opinia noastră, minoră pentru invenția noastră, deoarece:

- nu au fost prezente simptome;
- efectele adverse au fost rapid reversibile;
- dozele utilizate în studiu sunt duble până la cvadruple față de cele din formularea invenției.

Rosuvastatină. Au fost înregistrate trei evenimente adverse (2,08%), manifestate prin dureri musculare. La unul dintre acești subiecți (0,69%), laboratorul a decelat și creșteri ușoare, tranzitorii, ale valorilor biomarkerilor hepatici (ALAT, ASAT). Semnificația acestor evenimente este, în opinia noastră, minoră, pentru următoarele motive:

- incidența este foarte mică;
- evenimentele au apărut numai la doza maximă de 40 mg, care este de 8 ori mai mare decât doza utilizată în formularea invenției;
- toate evenimentele adverse au fost rapid reversibile după întreruperea medicamentului, la 3...5 zile;
- reluarea tratamentului cu doza de 10 mg nu a mai creat probleme.

Clopidogrel. Nu s-au înregistrat evenimente adverse la acest agent farmacologic în studiul nostru.

O sinteză a evenimentelor adverse este prezentată în tabelul 8.

Tabelul 8

Medicament	Eveniment	Prevalență	Simptomatic	Reversibil	La ce doză?	Doză invenție
Eplerenonă	Ginecomastie unilaterală	0,69%	nu, indolore	da	50 mg	10...15 mg
Ivabradina	Bradycardie sinusală	3,47%	nu	da	20 mg	4...6 mg
Rosuvastatină	Mialgii Biomarkeri pozitivi	2,08% 0,69%	da nu	da da	40 mg 40 mg	4...6 mg
Clopidogrel	-	0%	-	-	75 mg	60...90 mg

RO 126462 B1

<i>Discuții.</i> Menționăm că, în cadrul acestui studiu clinic, medicamentele Clopidogrel, Ivabradină, Rosuvastatină și Eplerenonă au fost utilizate în scop terapeutic. Clopidogrel, care nu a prezentat în acest studiu evenimente adverse, este utilizat în cadrul invenției noastre, la aceeași doză. Ivabradina, Rosuvastatina și Eplerenona au prezentat în studiul clinic, la doze terapeutice mari, evenimente adverse sporadice și rapid reversibile. Este de remarcat faptul că, în cadrul invenției noastre, Ivabradina, Rosuvastatina și Eplerenona sunt utilizate în scop preventiv, în doze de $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{8}$, respectiv, $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$, față față de cele utilizate în studiul clinic, probabilitatea unor evenimente adverse, la aceste minidoze, fiind nesemnificativă.	1 3 5 7
<i>Concluzii.</i> Potrivit surselor bibliografice de referință, <i>in vitro</i> , există doar interacțiuni minore între Eplerenonă și Clopidogrel. În literatura de specialitate, nu sunt menționate interacțiuni medicamentoase <i>in vivo</i> între Eplerenonă, Ivabradină, Rosuvastatină și Clopidogrel. Pornind de la acest state-of-the-science, am inițiat studiul de față.	9 11
Rezultatele acestui studiu demonstrează eficiența farmacologică și siguranța în administrare a asocierii Eplerenonei, Ivabradinei, Rosuvastatinei și Clopidogrelului în doze terapeutice, la subiecți umani. Pe baza experienței noastre clinice, considerăm că cei patru agenți farmacologici pot fi asociați în cadrul unei combinații fixe. Prin urmare, cele patru molecule, Clopidogrel, Ivabradină, Rosuvastatină și Eplerenonă, pot coabita, din punct de vedere farmacologic, într-o singură capsulă. Mai mult, dozele utilizate în cadrul invenției, în scop preventiv, fiind considerabil mai mici, riscul unor eventuale evenimente adverse sau interacțiuni medicamentoase este practic insignifiant.	13 15 17 19 21

RO 126462 B1

Revendicări

1

3

1. Combinație farmaceutică pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, ce cuprinde Rosuvastatină, ca inhibitor al reductazei HMG-CoA, Ivabradină, ca inhibitor al canalului If, Clopidogrel, ca inhibitor al receptorului ADP P2Y12 plachetar, și Eplerenonă, ca blocant specific al receptorului mineralocorticoid.

7

2. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 4...6 mg Rosuvastatină, 4...6 mg Ivabradină, 60...90 mg Clopidogrel și 10...15 mg Eplerenonă.

9

11

3. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 4...6 mg Rosuvastatină, 8...12 mg Ivabradină, 60...90 mg Clopidogrel și 10... 15 mg Eplerenonă.

13

4. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 4...6 mg Rosuvastatină, 4...6 mg Ivabradină, 60...90 mg Clopidogrel și 20...30 mg Eplerenonă.

15

17

5. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 8...12 mg Rosuvastatină, 4...6 mg Ivabradină, 60...90 mg Clopidogrel și 10...15 mg Eplerenonă.

19

21

6. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 5...8 mg Rosuvastatină, 5...8 mg Ivabradină, 70...110 mg Clopidogrel și 11...17 mg Eplerenonă.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 546/2013