

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 675**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2008 E 08732776 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2170333**

54 Título: **Ranolazina para el péptido natriurético de tipo cerebral a niveles elevados**

30 Prioridad:

**31.05.2007 US 941210 P**

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

**07.05.2013**

73 Titular/es:

**GILEAD PALO ALTO, INC. (100.0%)**

**333 LAKESIDE DRIVE**

**FOSTER CITY CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BLACKBURN, BRENT;**

**JERLING, MARCUS y**

**WOLFF, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 402 675 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

Ranolazina para el péptido natriurético de tipo cerebral a niveles elevados.

5 **Campo de la invención**

Se describe la identificación de la concentración de péptidos natriuréticos, tales como el péptido natriurético de tipo cerebral (PNB) y el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proPNB), en el plasma sanguíneo de un paciente mamífero y, si la concentración de PNB es  $\geq 80$  pg/ml de sangre, administrando ranolazina al paciente. La invención se refiere a la utilización de ranolazina en un procedimiento para reducir el riesgo de efectos adversos coronarios incluyendo, la arteriopatía coronaria (CAD), muerte cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, síndrome coronario agudo y disfunción diastólica en un paciente mamífero con un PNB en el plasma de 80 pg/ml de sangre o más.

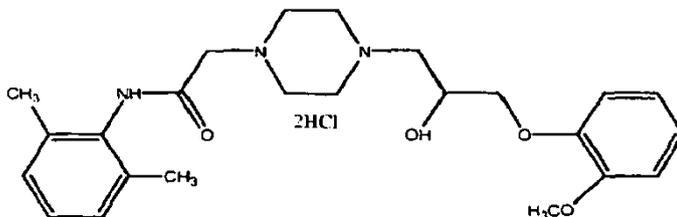
15 **Antecedentes de la invención**

El sistema de péptido natriurético consta de péptidos natriuréticos estructuralmente similares que compensa los cambios de volumen y presión estimulando la eliminación de los iones de sodio de la sangre. Las concentraciones elevadas de péptido natriurético arterial (PNA) y de PNB pueden encontrarse en pacientes con enfermedad coronaria. Los estudios clínicos han indicado que la prueba para concentraciones elevadas de PNB o NT-proPNB facilita el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca y se valida con biomarcador para el aumento de riesgo. Persson, *et al.* "Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Preserved Systolic Function: Need for Object Evidence" *JACC*, 49(6):687-694 (2007); Bibbins-Domingo *et al.* "N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proPNB), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease" *JAMA*, 297(2):169-176(2007).

La Ranolazina, inhibidor  $I_{Na}$  tardío, actualmente disponible en los EE.UU. bajo la denominación comercial Ranexa® para la angina de pecho, es adecuada para su administración en forma de una dosis oral, tal como un comprimido, o una dosis intravenosa.

La patente US nº 4.567.264, da a conocer la ranolazina, ( $\pm$ )-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y su utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo las arritmias, variable y angina provocada por el ejercicio e infarto de miocardio. En su forma de sal de dihidrocloruro, la ranolazina está representada por la fórmula:

35



La patente US nº 5.506.229, da a conocer la utilización de ranolazina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de tejidos que experimentan una agresión física o química, incluyendo cardioplejía, lesión hipóxica o por reperfusión al músculo cardíaco o esquelético o al tejido cerebral, y para su utilización en trasplantes. Se describen formulaciones orales y parenterales, incluyendo formulaciones de liberación controlada. En particular, el ejemplo 7D de la patente US nº 5.506.229 describe una formulación de liberación controlada en forma de cápsula que comprende microesferas de ranolazina y celulosa microcristalina recubierta con polímeros que controlan la liberación. Esta patente describe también formulaciones IV de ranolazina que en el extremo inferior comprenden 5 mg de ranolazina por mililitro de una solución IV que contiene 5% en peso de dextrosa.

La vía actualmente preferida de administración de ranolazina y sus sales farmacéuticamente aceptables es la oral. Una forma típica de dosificación oral es un comprimido, una cápsula de gelatina dura rellena con una mezcla de polvo o granulado, o una cápsula de gelatina blanda (cápsulas blandas) rellena con una solución o suspensión. La patente US nº 5.472.707, da a conocer una formulación oral de dosis alta que emplea ranolazina líquida subenfriada como solución de relleno para una cápsula de gelatina dura o de gelatina blanda.

La publicación de solicitud de patente US número 2006/0177502, da a conocer formas farmacéuticas de dosificación de liberación lenta en la que la ranolazina está presente en 35-50%, preferentemente 40-45% de ranolazina. En una forma de realización, las formulaciones de ranolazina de liberación lenta de la invención incluyen un aglutinante dependiente del pH; un aglutinante independiente del pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes dependientes del pH adecuados incluyen, un copolímero de ácido metacrílico, por ejemplo Eudragit® (Eudragit® L100-55, pseudolátex de Eudragit® L100-55) parcialmente neutralizado con una base

fuerte, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de amonio, en una cantidad suficiente para neutralizar el copolímero de ácido metacrílico en una proporción del 1-20%, por ejemplo 3-6%. Los aglutinantes adecuados independientes del pH incluyen, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo Methocel<sup>®</sup> E10M Premium CR calidad HPMC o Methocel<sup>®</sup> E4M Premium HPMC. Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen estearato de magnesio y celulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup> pH101).

### Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los objetos de la invención que no están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Se ha descubierto que la ranolazina, inhibidor actual I<sub>Na</sub> tardío, es capaz de reducir el riesgo de un efecto adverso coronario, incluyendo la arteriopatía coronaria (CAD), la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el síndrome coronario agudo y la disfunción diastólica, en un paciente que presenta concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos. Al identificar la concentración de PNB en un paciente que padece una enfermedad coronaria, y, si la concentración de PNB es de 80 pg/ml o mayor, se ha descubierto que la administración de ranolazina reduce el riesgo de aparición de un efecto adverso coronario en dicho paciente. Además, al administrar ranolazina a un paciente con una concentración de PNB de 80 pg/ml o mayor, se ha descubierto que los efectos adversos coronarios relacionados con la disfunción diastólica y/o el síndrome coronario agudo se reducen.

Una forma de realización de la invención se refiere a ranolazina en un procedimiento para reducir el riesgo de un efecto adverso coronario, incluyendo, la arteriopatía coronaria (CAD), la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el síndrome coronario agudo y la disfunción diastólica, en un paciente mamífero que presenta 80 pg/ml o más de un péptido natriurético en la sangre, comprendiendo el método la identificación de un paciente que presenta concentraciones elevadas de un péptido natriurético; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de ranolazina. La ranolazina se puede administrar en forma de una dosis oral o en forma de una solución IV. En algunos casos, se puede administrar al paciente una solución IV seguido de una dosis oral. Preferentemente, cuando se administra en forma de dosis oral, la ranolazina se administra en un comprimido de liberación lenta.

En una forma de realización, las concentraciones elevadas de péptido natriurético se correlacionan con mayores riesgos de efectos adversos coronarios en un paciente con las enfermedades que incluyen, la arteriopatía coronaria (CAD), la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el síndrome coronario agudo y la disfunción diastólica.

En una forma de realización, el péptido natriurético es el PNB o NT-proPNB y las elevadas concentraciones son de 80 picogramos o superiores de péptido natriurético por mililitro de sangre.

En otra forma de realización, la invención se refiere a kits de componentes que comprenden un ensayo que detecta las concentraciones de péptidos natriuréticos en el plasma sanguíneo y/o en el tejido cardíaco de un paciente mamífero y una dosis farmacéutica de ranolazina. La dosis farmacéutica puede estar en forma de una solución IV y/o de una dosis oral. La dosis oral pueden estar en forma de uno o más comprimidos de liberación lenta.

### Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la frecuencia acumulada (%) de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o isquemia recurrente en pacientes con PNB positivo en placebo (curva A), con PNB positivo en ranolazina (curva B), o PNB negativo y placebo o ranolazina administrada (2 curvas C) frente a los días aleatorios.

### Descripción detallada de la invención

Como se expuso anteriormente, se describen procedimientos para reducir el riesgo de un efecto adverso coronario, incluyendo, la arteriopatía coronaria (CAD), la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el síndrome coronario agudo y la disfunción diastólica, en un paciente que presenta concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos que comprenden la administración de ranolazina a estos pacientes. Sin embargo, antes de describir esta invención con mayor detalle, los siguientes términos se definen en primer lugar.

### 1. Definiciones

En la presente memoria y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a un número de términos que se definirán por tener los significados siguientes.

La expresión "péptido natriurético" se refiere a péptidos que producen natriuresis, excreción de una cantidad sumamente grande de sodio en la orina. Los péptidos natriuréticos son producidos por el corazón y los vasos sanguíneos:

- 5 Un péptido natriurético de tipo A (o "PNA") es segregada en gran medida por el miocardio auricular en respuesta a la dilatación.

El péptido natriurético de tipo B (o "PNB") es producido principalmente por el miocardio ventricular.

- 10 El péptido natriurético de tipo C (o "PNC") es producido por células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos.

Preferentemente el péptido natriurético es "PNB" y "NT-proPNB". Ambos se originan a partir de una proforma de 108 aminoácidos sintetizada en los ventrículos. En respuesta a la sobrecarga de presión, la proforma se escinde en PNB (32 aminoácidos) y NT-proPNB (78 aminoácidos). Una vez liberado en la circulación, PNB desempeña una función homeostática como vasodilatador general y diurético. NT-proPNB parece ser un subproducto. De especial interés para la medicina de laboratorio, el PNB tiene una vida media más corta que NT-proPNB. Así pues, PNB fluctúa en una escala de tiempo más rápido, mientras que NT-proPNB permanece más estable en muestras de sangre. Las concentraciones de PNB y NT-proPNB se pueden analizar utilizando ensayos disponibles en el mercado como se expone a continuación.

- 20 "Concentraciones elevadas de péptido natriurético" se refiere a una concentración de péptido natriurético endógeno que es pronóstico de un futuro efecto adverso coronario en el paciente. Por ejemplo, en el caso de PNB, concentraciones elevadas se refiere a 80 picogramos (pg) o más por mililitro de sangre, preferentemente, 100 picogramos o más de péptido natriurético por mililitro de sangre. En otro ejemplo, la concentración de PNB está comprendida entre 100 y 300 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre. En otro ejemplo, la concentración de PNB está comprendida entre 300 y 600 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre. En otro ejemplo, la concentración de PNB está comprendida entre 600 y 900 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre. En otro ejemplo, la concentración de PNB es mayor de 900 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre. Se ha descubierto que la identificación de una concentración elevada de péptido natriurético en un paciente coronario y la administración de ranolazina al paciente reducen el riesgo de un futuro efecto adverso coronario en el paciente.

- 35 Un "efecto adverso coronario" o "efecto adverso cardíaco" se refiere a una disminución no gradual en el rendimiento coronario del paciente debido a una enfermedad coronaria o cardíaca cuyo efecto puede implicar morbilidad u hospitalización. Dichos efectos adversos coronarios/cardíacos incluyen, a título de ejemplo, la arteriopatía coronaria ("CAD"), la muerte cardiovascular (CD), el infarto de miocardio (IM), la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente (IR), el síndrome coronario agudo (SCA) y la disfunción diastólica.

- 40 La "ranolazina" es el compuesto ( $\pm$ )-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazina-acetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario las concentraciones de ranolazina en el plasma utilizadas en la memoria y los ejemplos se refieren a ranolazina base libre. A un pH de 4, en una solución acuosa valorada con cloruro de hidrógeno, la ranolazina estará presente en gran parte, como su sal dihidrocloruro.

- 45 "pH fisiológicamente aceptable" se refiere al pH de una solución intravenosa que es compatible para la administración en un paciente humano. Preferentemente, el intervalo de pH fisiológicamente aceptable es de 4 a 8,5 y preferentemente de 4 a 7. Sin estar limitado por ninguna teoría, la utilización de soluciones intravenosas que tienen un pH de 4 a 6 se considera fisiológicamente aceptable ya que el gran volumen de sangre en el cuerpo tampona eficazmente estas soluciones intravenosas.

- 50 "Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a las enfermedades del sistema cardiovascular que aparecen en alguno o más de uno de, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el infarto de miocardio, las arritmias, la angina de pecho (incluyendo la angina provocada por el ejercicio, la angina variable, la angina estable y la angina inestable), el síndrome coronario agudo, la diabetes, y la claudicación intermitente. El tratamiento de dichas enfermedades se da a conocer en varias patentes y solicitudes de patentes US, incluyendo las patentes US nº 6.503.911 y nº 6.528.511, las solicitudes de patente US nº de serie 2003/0220344 y nº 2004/0063717.

- 60 "Síndrome coronario agudo" o "SCA" se refiere a una serie de estados isquémicos miocárdicos agudos. Comprende la angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI), y el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI).

- 65 El término "disfunción diastólica" se refiere a un aumento en la presión diastólica de relleno que puede ser responsable de la aparición de la disnea. Los síntomas pueden ocurrir durante el ejercicio (disfunción diastólica "latente") o pueden presentarse también en descanso (disfunción diastólica "manifiesta").

"Opcional" y "opcionalmente" significan que el episodio o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde el episodio o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "excipientes farmacéuticos opcionales" indica que una formulación así descrita puede incluir o no otros excipientes farmacéuticos aparte de los indicados específicamente que están presentes, y que la formulación así descrita incluye casos en los que los excipientes opcionales se encuentran presentes y casos en los que no.

"Tratar" y "Tratamiento" se refieren a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, e incluye: evitar que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero cuyo diagnóstico no se ha producido aún; inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo posterior; inhibir los síntomas de la enfermedad; aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o aliviar los síntomas de la enfermedad. El "paciente" es un mamífero, preferentemente un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de ranolazina que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se definió anteriormente, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y de la enfermedad que se está tratando, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad, de la forma de administración, que puede determinarse fácilmente por cualquier experto en la materia.

"Liberación inmediata" ("IR") se refiere a formulaciones o dosis unitarias que se disuelven rápidamente *in vitro* y se pretende que se disuelvan completamente y se absorban en el estómago o en el aparato digestivo superior. Convencionalmente, dichas formulaciones liberan por lo menos el 90% del principio activo a los 30 minutos de su administración.

"Liberación lenta" ("SR") se refiere a formulaciones o dosis unitarias utilizadas en la presente memoria que se disuelven y se absorben lenta y continuamente en el estómago y en el tracto gastrointestinal durante un periodo de seis horas o superior. Las formulaciones de liberación lenta preferidas son las que presentan concentraciones de ranolazina en el plasma adecuadas para no más de dos veces de administración diaria con dos o menos comprimidos por dosis como se describe a continuación.

"Infusión intravenosa (IV)" o "administración intravenosa" se refiere a soluciones o dosis unitarias utilizados en la presente memoria que se proporcionan al paciente por vía intravenosa. Dichas infusiones IV se pueden proporcionar al paciente hasta que durante 96 horas como máximo con el fin de estabilizar el estado cardiovascular del paciente. El procedimiento y el tiempo de administración de una infusión IV resultarán evidentes para el médico especialista cualificado.

## 2. Procedimientos de la invención

En los pacientes con una enfermedad coronaria, tales como insuficiencia cardíaca, se cree que el aumento del volumen cardíaco y el aumento de presión en el corazón dan como resultado un aumento de las concentraciones de péptidos natriuréticos. Como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a un procedimiento para identificar la concentración de péptidos natriuréticos, tales como el péptido natriurético de tipo cerebral (PNB) y pro-péptido N-terminal natriurético cerebral (NT-proPNB), en el plasma sanguíneo de un paciente mamífero y, si la concentración de PNB se eleva, a la administración de ranolazina al paciente. Se dan a conocer procedimientos para reducir el riesgo de efectos adversos coronarios incluyendo la arteriopatía coronaria (CAD), la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la isquemia, la isquemia recurrente, el síndrome coronario agudo y la disfunción diastólica en pacientes con un PNB en el plasma de 80 pg/ml o superior que comprende la administración de ranolazina.

En la primera etapa, se identifica que un paciente tiene concentraciones elevadas de un péptido natriurético. Preferentemente, se analizan las concentraciones de PNB y/o NT-proPNB. Preferentemente, las concentraciones de NT-proPNB se analizan ya que tiende a tener una vida media en plasma más larga y mejor estabilidad *in vitro* que el PNB químicamente activo.

Los análisis de los péptidos puede llevarse a cabo en el hospital, el consultorio del médico o en otro entorno adecuado habitual en el sector para la atención de los pacientes. Normalmente, se le pide a un paciente que descansa de 10 a 15 minutos antes de extraerle entre 5 cc y 25 cc de sangre. Para la mayoría de las análisis de péptidos natriuréticos, la sangre se coloca en un tubo con un agente quelante, tal como EDTA, y a continuación se centrifuga a temperaturas inferiores a la del ambiente. Se separa a continuación el plasma sanguíneo y se realiza un inmunoanálisis. El ensayo proporciona datos relativos a la concentración de péptido natriurético en el plasma sanguíneo.

Un paciente es adecuado para el tratamiento por los procedimientos de la presente invención si el paciente presenta concentraciones elevadas de péptido natriurético como se definió anteriormente. Para la insuficiencia cardíaca normalmente, el siguiente programa dicta la gravedad de la cardiopatía del paciente:

- Concentraciones de PNB inferiores a 100 pg/ml indican poco o ningún riesgo de insuficiencia cardíaca.
- Concentraciones de PNB de 100 a 300 pg/ml sugieren que existe riesgo de insuficiencia cardíaca.
- Concentraciones de PNB superiores a 300 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca leve.
- Concentraciones de PNB superiores a 600 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca moderada.
- Concentraciones de PNB superiores a 900 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Existen varias análisis disponibles para un experto en la materia para medir estas concentraciones. Por ejemplo, el análisis Elecsys® proBNP (Roche, Basilea, Suiza) puede analizar rápidamente las concentraciones de PNB. Otro ejemplo de análisis es el análisis ADVIA® Centaur PNB (Bayer Diagnostics Corporation, Tarrytown, Nueva York), que puede analizar rápidamente las concentraciones de PNB. Incluso, otro ejemplo de análisis de PNB es el Triage® PNB Test (Biosite Inc., San Diego, California).

Una vez se identifica que el paciente tiene concentraciones elevadas de péptido natriurético, el médico puede administrar entonces ranolazina según la exposición siguiente.

### 3. Composiciones de la invención

Como se mencionó anteriormente, los procedimientos de la presente invención emplean ya sea una solución IV de ranolazina y/o una dosis oral de ranolazina. Ambas formulaciones se exponen a continuación.

#### Dosis oral

En una forma de realización, se administra una dosis oral de ranolazina. En una forma de realización, una formulación oral de ranolazina es un comprimido. El comprimido puede formularse en forma de un comprimido de liberación instantánea o un comprimido de liberación lenta. En una forma de realización, el comprimido de ranolazina es de hasta 750 mg de ranolazina. En otra forma de realización, el comprimido de ranolazina es de hasta 1.000 mg de ranolazina. En una forma de realización preferida, el comprimido de ranolazina es 375 mg de ranolazina, y/o 500 mg de ranolazina. En otra forma de realización preferida, el comprimido de ranolazina es 250 mg de ranolazina.

La formulación oral de ranolazina está expuesta de manera rigurosa en la patente US nº 6.303.607 y en la publicación US nº 2003/0220344.

Las formulaciones de dosis oral de liberación lenta de ranolazina de la presente invención se administran una, dos o tres veces en un período de 24 horas a fin de mantener una concentración de ranolazina en el plasma superior a la concentración de umbral terapéutico e inferior a las concentraciones máximas toleradas, que preferentemente es una concentración en plasma de 550 a 7.500 ng de base/ml en un paciente.

En una forma de realización preferida, la concentración de ranolazina en el plasma oscila entre de 1.500 y 3.500 ng base/ml en un paciente.

A fin de conseguir la concentración preferida de ranolazina en el plasma, se prefiere que las formas farmacéuticas orales de ranolazina descritas en la presente memoria se administren una o dos veces al día. Si las formas farmacéuticas se administran dos veces al día, entonces se prefiere que las formas farmacéuticas orales de ranolazina se administren a intervalos de doce horas.

Además de la formulación y administración de formas farmacéuticas orales de liberación lenta de la presente invención de manera que controla las concentraciones en el plasma de ranolazina, también es importante minimizar la diferencia entre las concentraciones de ranolazina máxima y en el plasma. Las concentraciones máximas de ranolazina en el plasma de principio a fin se consiguen por lo general desde 30 minutos hasta ocho horas o más después de la ingestión inicial de la forma farmacéutica, mientras que las concentraciones en el plasma de ranolazina de principio a fin se consiguen en el momento de la ingestión de la siguiente forma farmacéutica programada. Es preferible que las formas farmacéuticas de liberación lenta de la presente invención se administren de manera que permitan una concentración máxima de ranolazina no más de 8 veces mayor que la concentración de ranolazina de principio a fin, preferentemente no más de 4 veces mayor que la concentración de ranolazina de principio a fin, preferentemente no más de 3 veces mayor que la concentración de ranolazina de principio a fin, y aún más preferentemente no más de 2 veces la concentración de ranolazina de principio a fin.

Las formulaciones de ranolazina de liberación lenta de la presente invención proporcionan la ventaja terapéutica de minimizar las variaciones en la concentración de ranolazina en el plasma permitiendo al mismo tiempo, como máximo, el doble de la administración diaria. La formulación se puede administrar sola, o (al menos inicialmente) combinada con una formulación de liberación inmediata si se desea conseguir rápidamente una concentración de ranolazina en el plasma terapéuticamente eficaz o mediante formulaciones IV solubles y formas farmacéuticas orales.

## Solución intravenosa

En un aspecto, la invención emplea una solución intravenosa (IV) que comprende una concentración seleccionada de ranolazina. Específicamente, la solución IV comprende preferentemente de 1,5 a 3,0 mg de ranolazina por mililitro de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, más preferentemente de 1,8 a 2,2 mg y aún más preferentemente de 2 mg. A fin de permitir la circulación intravenosa rápida de ranolazina en el paciente, la solución IV preferentemente no contiene componentes viscosos, incluyendo a título de ejemplo propilenglicol o polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 400). Se entiende que pequeñas cantidades de componentes viscosos que no alteren sustancialmente la viscosidad pueden incluirse en las formulaciones intravenosas de esta invención. En una forma de realización particularmente preferida, la viscosidad de la solución IV es preferentemente menor de 10 cSt (centistokes) a 20°C, más preferentemente menos de 5 cSt a 20°C y aún más preferentemente menos de 2 cSt a 20°C.

En una forma de realización, la solución IV comprende 1,5 a 3,0 mg de ranolazina por ml de solución IV; y ya sea 4,8 a 5,0 por ciento en peso de dextrosa o 0,8 a 1,0 por ciento en peso de cloruro de sodio.

En una forma de realización, la solución IV comprende de 1,8 a 2,2 mg de ranolazina por ml de solución IV; y 4,8 a 5,0 por ciento en peso de dextrosa o 0,8 a 1,0 por ciento en peso de cloruro de sodio.

En una forma de realización, la solución IV de esta invención comprende 2 mg de ranolazina por ml de solución IV, y 4,8 a 5,0 por ciento en peso de dextrosa o 0,9 por ciento en peso de cloruro de sodio.

Las soluciones IV descritas en la presente memoria se pueden preparar a partir de una solución madre que comprende un recipiente de 20 ml para administración de un solo uso, cuyo recipiente comprende una solución acuosa estéril de ranolazina a una concentración de 25 mg/ml; bien de 36 mg/ml de dextrosa monohidratada o 0,9 por ciento en peso de cloruro de sodio; y que tiene un pH de 4. Sorprendentemente, emplear dichas altas concentraciones de ranolazina y dextrosa monohidratada o de ranolazina y cloruro de sodio en las soluciones madre proporciona composiciones que son estables y tienen vidas útiles adecuadas, preferentemente de más de 6 meses.

Los procedimientos a título de ejemplo para la preparación de soluciones madre se describen en los ejemplos 1 y 2.

En una configuración típica, dos recipientes de 20 ml descritos en la presente memoria se inyectan en un recipiente IV que contiene 460 ml de solución salina estéril (0,9 por ciento en peso (% p) de cloruro de sodio) o una solución acuosa de dextrosa (agua que contiene 5 por ciento en peso de dextrosa monohidratada) para proporcionar una solución IV de 2 mg/ml de ranolazina mantenida a pH fisiológicamente aceptable. Los recipientes útiles en la presente memoria incluyen viales, jeringas, botellas y bolsas IV.

En otra forma de realización, la formulación intravenosa como se ha expuesto anteriormente, se diluye con un diluyente estéril antes de su utilización. En una forma de realización, el diluyente estéril es dextrosa al 5% o una solución salina al 0,9 por ciento en peso. En una forma de realización, la formulación intravenosa se diluye más en bolsas de diluyente estéril.

#### 4. Kits de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un kit de componentes que comprende un ensayo para detectar concentraciones elevadas de péptido natriurético y una dosificación farmacéutica de ranolazina.

El ensayo puede ser cualquiera de los ensayos expuestos anteriormente. La dosificación farmacéutica de ranolazina puede estar bien en la forma de solución IV o de una dosis oral o de ambas. La solución IV se puede envasar en un recipiente como se ha descrito anteriormente. La dosis oral es preferentemente de uno o dos comprimidos como se ha descrito anteriormente.

#### Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, en los ejemplos se utilizan las siguientes definiciones.

μm = micrómetros  
 cc = centímetros cúbicos  
 EDTA = ácido etilendiamintetraacético  
 g = gramo  
 mg = miligramo  
 ml = mililitro  
 mm = milímetro  
 N = normal  
 rpm = revoluciones por minuto

**Ejemplo 1**

Método de preparación de la solución IV de ranolazina

- 5 Se llena un vial de pedernal tipo 1 de 20 ml de inyección de ranolazina para administrar 20 ml (a 1, 5 ó 25 mg/ml de concentración de ranolazina).

Composiciones

10	Ranolazina	1,0, 5,0, 25,0 mg/ml
	Dextrosa monohidratada	55,0, 52,0, 36,0 mg/ml
	Ácido clorhídrico	csp pH a 4,0 ± 0,2
	Hidróxido de sodio	cs pH a 4,0 ± 0,2
	Agua para inyectables	csp

15 Contenedor/Sistema de cierre

	Vial:	Pedernal de tipo 1, 20-cc, 20 mm acabado
	Tapón:	Caucho, 20 mm, West 4432/50, de butilo gris, recubierto de teflón
20	Sello:	Aluminio, 20 mm, precinto exterior

Método de preparación

- 25 La formulación intravenosa de ranolazina se prepara mediante un proceso de llenado aséptico de la siguiente manera. En un recipiente adecuado, la cantidad requerida de dextrosa monohidratada se disolvió en agua para inyectables (WFI) en aproximadamente 78% del peso final del lote. Con agitación continua, la cantidad requerida de ranolazina se añadió a la solución de dextrosa. Para facilitar la disolución de ranolazina, el pH de la solución se ajustó a un objetivo de 3,88-3,92 con una solución 0,1 N o 1,0 N de HCl. Además, puede haberse utilizado NaOH 1 N para ajustar aún más la solución al pH objetivo de 3,88-3,92. Una vez disuelta la ranolazina, el lote se ajustó hasta el peso final con WFI. Tras la confirmación de que se han cumplido las especificaciones en el proceso, la mayor parte de la solución de ranolazina formulada se esterilizó por filtración estéril a través de dos filtros estériles de 0,2 µm. Posteriormente, la mayor parte de la solución de ranolazina formulada estéril se rellenó asépticamente en viales de vidrio estériles y se taparon asépticamente con tapones estériles. Los viales tapados se sellaron a continuación con precintos de aluminio exteriores limpios. Los viales luego pasaron una inspección final.

35 **Ejemplo 2**

Procedimiento de preparación de la solución IV de ranolazina

- 40 Se llena un vial de pedernal tipo 1 de 20 ml de inyección de ranolazina para administrar 20 ml (25 mg/ml de concentración).

Composición

45	Ranolazina	25,0 mg/ml
	Dextrosa monohidratada	36,0 mg/ml
	Ácido clorhídrico	Ajustar el pH a 3,3-4,7
	Agua para inyectables	csp

50 Recipiente/Sistema de cierre

	Vial:	1 Tubería de tipo I, sin tratar, 20 ml, acabado de 20 mm
	Tapón:	caucho, 20 mm, West 4432/50, de butilo gris
55	Sello:	Aluminio, 20-mm , precinto azul externo

Procedimiento de preparación

- 60 Se carga agua para inyectables (WFI) en un recipiente adecuado a aproximadamente 90% del peso final del lote. Se añade aproximadamente 90-95% de la cantidad necesaria de HCl 5 N en el recipiente de mezcla. Con agitación continua, la cantidad requerida de ranolazina se añade lentamente, seguido de la adición de dextrosa monohidratada a la solución de ranolazina. Para disolver la ranolazina, el pH de la solución se ajustó con solución de HCl 5 N a un objetivo de 3,9-4,1. El lote se ajusta posteriormente al peso final con WFI. Tras la confirmación de que se han cumplido las especificaciones en el proceso, la mayor parte de la solución formulada con ranolazina se esteriliza por filtración a través de dos filtros esterilizantes redundantes de 0,22 µm. La mayor parte de la solución estéril formulada con ranolazina se rellena a continuación asépticamente en viales de 20 ml estériles/despirogenados y se tapan asépticamente con tapones estériles/despirogenados. Los viales tapados se

se llaman con precintos de aluminio externos limpios. Los frascos sellados se esterilizan finalmente mediante un ciclo de esterilización terminal validado a 121,1°C durante 30 minutos. Después del proceso de esterilización terminal, los viales pasan una inspección. Para proteger el producto farmacéutico de la luz, los viales se empaquetan individualmente en cajas de cartón.

5

### Ejemplo 3

Método de preparación de un comprimido de liberación lenta

10 Una formulación de liberación lenta de ranolazina utilizado en la presente invención, incluye un aglutinante dependiente del pH y un aglutinante independiente del pH. Esta formulación se preparó combinando ranolazina (7500 g), Eudragit® L 100-55 (1000 g), hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® E5-source) (200 g) y celulosa microcristalina (Avicel®) (1060 g) por mezcla íntima. Los polvos mezclados se granularon con una solución de hidróxido de sodio (40 g) en agua (1900 a 2500 g). El granulado se secó y se tamizó, se mezcló con estearato de magnesio (200 g), y se comprimió por ejemplo en comprimidos que pesaban 667 mg para conseguir una dosis de 15 500 mg de ranolazina base libre por comprimido. Los comprimidos se recubrieron por pulverización en una máquina aplicadora con recipiente cilíndrico Accelacota® de 24 pulgadas con una solución de recubrimiento de película OPADRY hasta un aumento de peso de 2-4%. Las soluciones de recubrimiento de película OPADRY están disponibles en una variedad de colores de Colorcon (West Point, PA).

20

El procedimiento paso a paso para la preparación de esta formulación es el siguiente:

25 a) Mezclar ranolazina, celulosa microcristalina, copolímero de metacrilato (tipo C) e hidroxipropilmetilcelulosa utilizando un mezclador apropiado.

25

b) Disolver el hidróxido de sodio en agua purificada.

30 c) Utilizar el equipo de granulación apropiado, añadir lentamente la solución de hidróxido de sodio a la mezcla con agitación constante. Añadir una alícuota más de agua, si es necesario.

30

d) Continuar mezclando para conseguir mezclado adicional. Añadir una alícuota más de agua, si es necesario

e) Secar el granulado en un secador de lecho fluido.

35

f) Tamizar los gránulos secos mediante un molino apropiado.

g) Añadir estearato de magnesio a los gránulos tamizados y mezclar.

40

h) Pasar el material granulado a través un Chilsonator, si es necesario.

40

i) Comprimir los gránulos en comprimidos utilizando herramientas del tamaño apropiado.

45 j) Dispersar polvo Opadry en agua y película de recubrimiento utilizando equipo de recubrimiento de tamaño apropiado a una concentración típica de 2-4% en peso.

45

k) Pulir con cera de carnauba con una concentración típica de 0,002-0,003% en peso.

### Ejemplo 4

50 Identificación de concentraciones elevadas de PNB

El paciente descansa durante unos 10-15 minutos sentado o acostado. La sangre se extrae en alícuotas de 10 ml y se coloca en tubos que contienen EDTA. Las muestras se centrifugan a de aproximadamente 0°C a 10°C a aproximadamente 1.000 a 2.000 rpm. El plasma se retira a continuación y se analiza utilizando inmunoensayo en sándwich Elecsys® proPNB en un Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Las concentraciones 55 menores de aproximadamente 100 pg/ml sugieren poco o ningún riesgo de que exista insuficiencia cardíaca. Las concentraciones entre 100 pg/ml y 300 pg/ml sugieren un riesgo de que exista insuficiencia cardíaca. Las concentraciones superiores a 300 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca leve. Las concentraciones superiores a 600 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca moderada. Las concentraciones superiores a 900 60 pg/ml indican un riesgo de insuficiencia cardíaca grave. Las concentraciones superiores a 80 pg/ml indican que el paciente puede estar en situación de riesgo de un efecto adverso coronario.

Tratamiento de pacientes con ranolazina

65 Después de la identificación de un paciente con una concentración elevada de NT-proPNB, un médico administra ranolazina según el protocolo descrito anteriormente.

**Ejemplo 5**

Efectos de la ranolazina en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación de ST en el ensayo MERLIN-TIMI 36

5

**Antecedentes**

Se cree que la ranolazina ejerce efectos antisquémicos mediante una reducción en la sobrecarga de sodio y calcio celular del miocardio con la consiguiente reducción en la tensión de la pared. El péptido natriurético de tipo B (PNB) se libera en respuesta al aumento en la tensión de la pared y es un potente indicador de riesgo en los síndromes coronarios agudos (SCA). Este estudio fue una evaluación prospectiva de la interacción entre el PNB y el efecto de la ranolazina como parte de un ensayo al azar, doble a ciegas, controlado con placebo.

10

Pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación de ST (NSTEMACS), se refiere a pacientes con molestias torácicas o equivalentes de angina que se producen en descanso, que duran  $\geq 10$  minutos, y concordantes con la isquemia de miocardio, y la presencia de síntomas isquémicos ( $\geq 5$  minutos) en descanso dentro de las 48 horas del ingreso que pueden incluir episodio inicial, y que tiene por lo menos uno de los siguientes indicadores de riesgo moderado – alto:

15

20

- Troponina cardíaca elevada (superior al límite MI local) o CK-MB ( $>ULN$ )
- Depresión de ST (horizontal o pendiente hacia abajo)  $\geq 0,1$  mV
- Diabetes
- Una puntuación de riesgo de  $\geq 3$  en la que se asigna un punto para cada una de las variables siguientes y una puntuación total calculada como la suma aritmética:

25

- Edad  $\geq 65$  años;
- CAD conocida (antes de MI, CABG, PCI o estenosis angiográfica  $\geq 50\%$ );
- Tres o más factores de riesgo cardíacos (DM, colesterol elevado, hipertensión, antecedentes familiares).

30

- Más de un episodio de molestias isquémicas en descanso en las 24 horas anteriores;
- Utilización crónica de aspirina en los 7 días anteriores al comienzo de los síntomas;
- Depresión del segmento ST  $\geq 0,05$  mV; y
- Troponina cardíaca elevada o CK-MB.

**Procedimientos**

35

Se midieron (ADVIA® BNP) los PNB en el plasma en la referencia (N = 4543), 14 días (N = 4079) y en la visita final (N = 3328) de los pacientes con SCA sin elevación de ST asignados al azar a ranolazina o placebo en el ensayo MERLIN-TIMI 36. Durante la prueba se administraron por vía intravenosa 200 mg de ranolazina (o placebo en contrapartida) durante 1 hora, seguido de una infusión intravenosa de 80 mg/h, que se redujo a 40 mg/h para pacientes con una eliminación de creatinina estimada menor de 30 ml/min ( $<0,50$  ml/s) y se continuó durante 12 a 96 horas. En o próximo a su conclusión (aproximadamente 1 hora antes de la terminación) de la infusión, se produjo la transición desde la solución intravenosa a la liberación prolongada de ranolazina (o placebo en contrapartida) y continuó la liberación prolongada de ranolazina (o placebo en contrapartida) por vía oral a una dosis de 1000 mg dos veces al día hasta el final del estudio. [Morrow, *et al.*, *J. Am. Med. Assoc'n.* 297 (16), 1775-1783, 2007]. Los pacientes se estratificaron utilizando PNB  $> 80$  pg/ml basándose en el trabajo previo con este ensayo. El criterio principal de valoración del estudio fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o isquemia recurrente (MCV/IM/IR).

40

45

**Resultados**

50

Los pacientes con una elevada concentración de PNB (N = 1935) tuvieron un riesgo significativamente mayor de MCV/MK/IR (26,4% frente a 20,4%,  $p < 0,0001$ ), así como MCV/IM (16,2% frente a 7,5%,  $p < 0,0001$ ) y ECV sola (9,0% frente a 2,4%,  $p < 0,0001$ ). En pacientes con PNB  $> 80$  pg/ml, la ranolazina se asoció a una reducción significativa en el criterio principal de valoración (HR 0,79; IC 95% 0.66-0.94,  $p = 0,009$ ) en contraste con la falta de efecto detectable en los que presentan un resultado negativo de PNB (véase la figura 1, interacción con  $p = 0,052$ ). Esto fue impulsado por el componente del criterio de valoración de empeoramiento de la angina (HR 0,55; 0,35-0,84,  $p = 0,005$  para PNB  $> 80$  pg/ml; HR 0,90; 95% IC 0,63-1,28,  $p = 0,55$  para PNB  $\leq 80$  pg/ml, interacción con  $p 0,079$ ).

55

60

**Conclusiones**

Las concentraciones elevadas de PNB se asocian a los peores resultados en pacientes con SCA. Los resultados de este análisis exploratorio planificado sugieren que la ranolazina puede tener una eficacia mejor en la isquemia recurrente en pacientes con concentraciones elevadas de PNB.

65

A partir de la descripción anterior, varias modificaciones y cambios en la composición y el procedimiento resultarán evidentes para los expertos en la materia. Todas estas modificaciones que están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas se prevé que se incluyan en las mismas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para reducir el riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:
- a. identificar un paciente que presenta 80 picogramos o más de un péptido natriurético por mililitro de sangre; y
  - b. administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de ranolazina.
- 10 2. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 1, en la que los efectos adversos coronarios se seleccionan de entre el grupo constituido por arteriopatía coronaria (CAD), muerte cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, síndrome coronario agudo, y disfunción diastólica.
- 15 3. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 2, en la que el efecto adverso coronario es síndrome coronario agudo, muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o isquemia recurrente.
- 20 4. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 1, en la que el péptido natriurético es el péptido natriurético de tipo cerebral (PNB) o el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proPNB).
- 25 5. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 1, en la que el paciente se selecciona mediante la realización de un ensayo con el PNB.
- 30 6. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 1, en la que el paciente presenta entre 100 y 300 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre, o entre 300 y 600 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre, o entre 600 y 900 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre, o más de 900 picogramos de péptido natriurético por mililitro de sangre.
- 35 7. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 1, en la que la ranolazina debe administrarse en una dosis oral o como una solución intravenosa (IV).
- 40 8. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 7, en la que la dosis oral es un comprimido de liberación lenta.
- 45 9. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 8, en la que el comprimido debe administrarse al paciente una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día.
- 50 10. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 8, en la que el comprimido comprende de 350 a 1.000 miligramos de ranolazina.
- 55 11. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 10, en la que el comprimido comprende al menos 50% en peso de ranolazina, un aglutinante dependiente del pH, y un aglutinante independiente del pH, comprende preferentemente por lo menos 50% en peso de ranolazina, de 5 a 12,5% en peso de copolímero de ácido metacrílico, y de 1 a 3% en peso de hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidróxido de sodio, y estearato de magnesio.
- 60 12. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 7, en la que la solución IV comprende de 1,5 a 3 miligramos de ranolazina por mililitro de solución.
13. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 12, en la que la solución IV debe administrarse al paciente durante un tiempo suficiente para reducir el riesgo de efectos adversos coronarios en el paciente.

14. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 13, en la que la solución IV debe administrarse a 200 mg por vía intravenosa durante 1 hora.
- 5 15. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 14, en la que la solución IV debe además administrarse como una infusión de 80 mg/hora.
- 10 16. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 13, en la que la solución IV debe administrarse durante hasta 96 horas.
- 15 17. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 13, en la que (i) después de la administración de la solución IV al paciente o (ii) 1 hora antes de la finalización de la administración de la solución IV, se debe hacer pasar el paciente de la solución IV a una dosis oral administrando una formulación oral de liberación lenta de ranolazina.
- 20 18. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 17, en la que en el tiempo de transición desde la solución IV a la formulación oral de liberación lenta de ranolazina en (i), la solución IV consiste en administrar 60 mg/hora de ranolazina y la dosis oral de ranolazina es de 375 mg dos veces al día, o la solución IV consiste en administrar 80 mg/hora de ranolazina y la dosis oral de ranolazina es de 1.000 mg dos veces al día.
- 25 19. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 13, en la que la solución IV de ranolazina debe administrarse por vía intravenosa a 200 mg durante 1 hora, seguido de una infusión IV de 80 mg/hora durante 12 a 96 horas.
- 30 20. Ranolazina para su utilización en un procedimiento para la reducción del riesgo de aparición de efectos adversos coronarios en un paciente mamífero según la reivindicación 19, en la que el paciente debe pasar de la solución IV a la dosis oral de liberación lenta de ranolazina, y la dosis oral de ranolazina es de 1.000 mg dos veces al día.
- 35 21. Kit de componentes que comprende
- a) un ensayo que detecta los niveles de péptidos natriuréticos en el plasma sanguíneo y/o en el tejido cardíaco de un paciente mamífero, y
- b) una dosificación farmacéutica de ranolazina.
- 40 22. Kit según la reivindicación 21, en el que la dosificación farmacéutica de ranolazina es una solución IV o una dosis oral o es tanto una solución IV como una dosis oral.

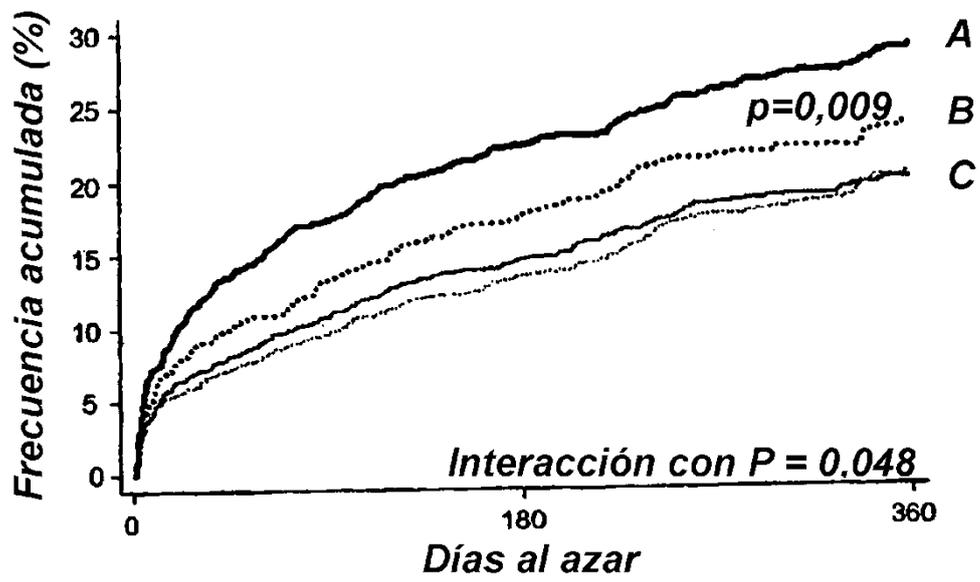


Figura 1