

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 475**

51 Int. Cl.:

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2009 E 09736485 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2328593**

54 Título: **Preparado cardiopléjico**

30 Prioridad:

22.08.2008 WO PCT/IB2008/053377

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

10.04.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT BERN (100.0%)
Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 4
3012 Bern , CH**

72 Inventor/es:

**GYGAX, ERICH;
CARREL, THIERRY y
TEVAEARAI, HENDRIK**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 533 475 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

Preparado cardiopléjico.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la cirugía cardiaca. Más exactamente, se refiere a un preparado cardiopléjico que puede utilizarse en una intervención de cirugía cardiaca.

10 Estado de la técnica

Se han utilizado diversas técnicas en el ámbito clínico para detener y proteger el corazón, lo que permite, a continuación, operar sobre y dentro del corazón. Aunque el potasio y el frío se consideran vías estándar para alcanzar este objetivo, en las últimas décadas se han propuesto varias implementaciones. Curiosamente, sin embargo, no hay un único método que haya sido aceptado unánimemente por la comunidad de cirujanos cardiacos y, a pesar de que hoy la cirugía cardiaca se considera mucho más segura que hace unas décadas, todas las técnicas de cardioplejia han mostrado desventajas. De hecho, a pesar de que se utilizan estrategias cardioplégicas para proteger el miocardio durante las intervenciones a corazón abierto, puede considerarse que el tejido cardiaco sigue sufriendo lesiones por isquemia y reperfusión.

20 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una dosis de un preparado cardiopléjico, que contiene, por lo menos, magnesio y potasio, y más exactamente se refiere a una dosis tal como se define en las reivindicaciones.

De forma ventajosa, el preparado está compuesto, inicialmente, por dos soluciones separadas, conteniendo la primera dicho componente de magnesio y la segunda anestésicos locales, por ejemplo, procaína. Las dos soluciones separadas contienen los siguientes componentes:

30 Solución A: - Magnesio
- Potasio
- Xilitol

35 Solución B: - Procaína

Las soluciones se tamponan para que el pH después de mezclar las dos soluciones esté comprendido entre 5,5 y 7,0.

Ventajosamente, se utilizan las siguientes moléculas:

40 Solución A: - Sulfato de magnesio heptahidrato
- Cloruro de potasio
- Xilitol

45 Solución B: - Clorhidrato de procaína

Algunas variaciones pueden incluir el siguiente componente añadido:

50 - Adenosina

Otras variaciones también pueden utilizar:

55 - En lugar de procaína, xilocaína y/o novocaína y/o cualquier otro anestésico local compatible con los componentes utilizados en el preparado;

- En lugar de xilitol, manitol y/o cualquier sacárido compatible con los demás componentes utilizados en el preparado;

60 - Cloruro de magnesio en lugar de sulfato de magnesio.

Más específicamente, la dosis según la presente invención se define del siguiente modo:

65 Solución A: - Sulfato de magnesio heptahidrato 3-5 g
- Cloruro de potasio 0,1-1,0 g
- Xilitol 1-10 g

Solución B: - Clorhidrato de procaína 0,1-1,0 g

Se utiliza agua hasta un volumen final (solución A + solución B) comprendido entre 20 ml y 250 ml.

5 La solución A se tampona con ácido cítrico monohidrato hasta un pH comprendido entre 5,5 y 7,0.

En una forma de realización preferida, la dosis se define del siguiente modo:

10 *Solución A:* Sulfato de magnesio heptahidrato 4 g 16,2 mmol
 Cloruro de potasio 0,746 g 10,0 mmol
 Xilitol 4,5 g 29,6 mmol
 Ácido cítrico monohidrato 1,061 g 5,0 mmol
 Agua para inyección hasta un volumen final de 95 ml

15 *Solución B:* Clorhidrato de procaína 0,3 g 1,1 mmol
 Agua para inyección hasta un volumen final de 5 ml

El pH de la solución mezclada, lista para ser utilizada, es de 6,0.

20 El preparado es hiperosmótico, con una osmolaridad de la solución mezclada, lista para ser utilizada, de aproximadamente 850 mosmol/l.

Ensayos farmacológicos

25 Se han llevado a cabo diversos ensayos farmacológicos que han conducido al preparado según la presente invención. Tras algunos intentos fallidos, ha sido posible obtener un preparado estable y estéril durante varios meses. Además, el preparado según la presente invención presenta la ventaja de que evita la conocida incompatibilidad entre la procaína y el sulfato. Es importante destacar que dichos ensayos también han puesto de manifiesto que, a 2-8°C y dentro de los primeros 60 minutos tras el mezclado de las soluciones A y B, esta
 30 incompatibilidad no es relevante.

En comparación con las soluciones cardioplégicas anteriores, el preparado según la presente invención tiene una concentración más alta de potasio. Los ensayos experimentales y clínicos han confirmado una menor biodisponibilidad de iones potasio cuando están presentes el xilitol y/o el ácido cítrico. De este modo, aumentando el
 35 contenido inicial de potasio en la solución cardioplégica, se garantiza la concentración necesaria para alcanzar el efecto cardioplégico. Además, los ensayos clínicos han confirmado que no se produce ninguna sobredosis de potasio.

En comparación con las soluciones cardioplégicas anteriores, el pH también se reduce a 6,0, lo que permite, de
 40 forma interesante y ventajosa, aumentar el efecto de la procaína.

Preparación

45 La solución A se prepara de modo estéril y se reserva en un vial hasta 95 ml. La solución B también se prepara de modo estéril y se reserva por separado en una jeringa de 5 ml protegida de la luz.

Entorno quirúrgico

50 Por lo menos 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico, las soluciones se mantienen a 2-8°C. La solución lista para usar (100 ml) se obtiene inyectando el contenido de la jeringa (solución B, 5 ml) en el vial (solución A, 95 ml). Esta mezcla resultante se administra dentro de los 60 minutos posteriores al mezclado, preferentemente dentro de los 15 minutos posteriores al mezclado.

Ensayos clínicos

55 El preparado según la presente invención se ensayó en varios pacientes. La combinación de los compuestos se ensayó incluso en más de 3.000 pacientes y mostró claras ventajas con respecto a las soluciones cardioplégicas tradicionales. No sólo se simplifica la administración, sino que el paro cardíaco es casi instantáneo, lo que permite que el cirujano se concentre inmediatamente en el procedimiento quirúrgico. De hecho, en la mayoría de las demás
 60 estrategias cardioplégicas, el cirujano tiene que administrar una cantidad mucho mayor de solución y esperar hasta 5 minutos hasta que el corazón se considera listo para ser operado. Además, habitualmente, la presente solución permite el paro y la protección durante más de 45-60 minutos, mientras que, tradicionalmente, otras soluciones necesitan volver a administrarse cada 20 minutos. Los resultados clínicos son significativamente superiores, ya que pueden reducirse varias complicaciones postoperatorias, tales como el índice de arritmias cardíacas postoperatorias.
 65 Y lo que es más importante, el preparado según la presente invención puede integrarse dentro del concepto de las nuevas máquinas de circulación extracorpórea (ECC), destinadas a reducir o eliminar el traumatismo de estos

dispositivos. Este hecho ha sido confirmado recientemente en un estudio que ha demostrado, en particular, una reducción significativa de las reacciones inflamatorias post-ECC. Se ha observado una reducción significativa del nivel postoperatorio de enzimas cardíacas. Este hecho confirma una mejor protección miocárdica.

5 Ventajas aportadas por la invención

En comparación con otras soluciones cardioplégicas según el estado de la técnica, el preparado cardiopléjico según la presente invención presenta diversas ventajas significativas, en particular:

- 10 1. La presentación en dos soluciones separadas permite evitar las consecuencias de la conocida incompatibilidad entre el sulfato y la procaína.
- 15 2. El mezclado de las dos soluciones a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C permite evitar la formación anómala de micropartículas, por lo menos, durante una hora.
- 20 3. La preparación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente antes de la esterilización. A continuación, las dos soluciones pueden considerarse estables durante más de 9 meses a temperatura ambiente. Esto puede considerarse una ventaja significativa, ya que la preparación se puede amplificar y los productos se pueden almacenar, facilitándose todos los aspectos logísticos.
- 25 4. La inyección inmediata del preparado recién mezclado en las arterias coronarias permite el paro cardíaco inmediato.
- 5. Dado que la solución se concentra en un volumen pequeño (sólo 100 ml), se evita la hemodilución.
- 30 6. El efecto cardiopléjico se prolonga y, habitualmente, se mantiene durante por lo menos 60 minutos.
- 7. La administración se simplifica, ya que el mismo cirujano puede inyectar el preparado en la aorta de forma rápida y directa.
- 35 8. El preparado está particularmente adaptado a las operaciones de baipás de la arteria coronaria. Se han llevado a cabo diversos estudios en hospitales, con inclusión de miles de pacientes. Todos ellos han confirmado que se puede alcanzar una protección miocárdica significativamente mayor. De hecho, la experiencia muestra que el nivel de enzimas cardíacas postoperatorias, es decir, de marcadores de lesiones celulares cardíacas, se reduce con respecto a otras soluciones cardioplégicas.

REIVINDICACIONES

1. Dosis de un preparado cardiopléjico, que comprende:

- | | | | |
|----|---------------|------------------------------------|-----------|
| 5 | - Solución A: | - Sulfato de magnesio heptahidrato | 3-5 g |
| | | - Cloruro de potasio | 0,1-1,0 g |
| | | - Xilitol | 1-10 g |
| 10 | - Solución B: | - Clorhidrato de procaína | 0,1-1,0 g |
| | - agua, | | |

en la que el volumen final de dicha dosis está comprendido entre 20 y 250 ml, y en la que la solución A se tampona con ácido cítrico monohidrato a un pH comprendido entre 5,5 y 7,0.

15

2. Dosis de un preparado cardiopléjico según la reivindicación 1, en la que se utiliza el siguiente preparado:

- | | | | |
|----|---------------|--|---------|
| 20 | - Solución A: | - Sulfato de magnesio heptahidrato | 4 g |
| | | - Cloruro de potasio | 0,746 g |
| | | - Xilitol | 4,5 g |
| | | - Ácido cítrico monohidrato | 1,061 g |
| | | - Agua hasta un volumen final de 95 ml | |
| 25 | - Solución B: | - Clorhidrato de procaína | 0,3 g |
| | | - Agua hasta un volumen final de 5 ml. | |