

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 069**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09773926 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2306971**

54 Título: **Unidad de dosificación de Apadenosón**

30 Prioridad:

**03.07.2008 US 78169**

**27.02.2009 US 155937**

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

**02.06.2015**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION  
(100.0%)**

**250 West Main Street Suite 300  
Charlottesville, VA 22902, US**

72 Inventor/es:

**HENDEL, ROBERT;  
STILLEY, WILLIAM, B. y  
WILLIAMS, SHANNON, P.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 537 069 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

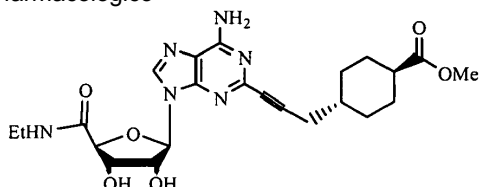
Unidad de dosificación de Apadenosón

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una unidad de dosificación de Apadenosón, un agente de estrés farmacológico, y al uso del mismo como un agente farmacológico para imagenología de la perfusión miocárdica.

10 **Antecedentes de la invención**

El Apadenosón, que se muestra a continuación, se describió por primera vez como un agente de estrés farmacológico



15 que se puede utilizar en técnicas clínicas de imagenología de la perfusión (por ej., para diagnosticar y evaluar la magnitud de una coronariopatía) en US 6,322,771. Este agente se incluyó desde entonces en ensayos clínicos de fase I y II. En 2005, Dr. Hendel et al informaron a la American Heart Association sobre los resultados preliminares del estudio de imagenología por TC de emisión de fotón simple (SPECT) con sestamibi marcada con Tc<sup>99m</sup> en 127  
20 pacientes, que comparaba adenosina con Apadenosón empleando bolos intravenosos de 1 µg/kg o 2 µg/kg de Apadenosón. El informe concluyó que el Apadenosón era seguro y bien tolerado y que merecía una evaluación de fase III. In 2006, Dr. Kern et al informaron a la American Heart Association los resultados de un estudio de fase II de Apadenosón, uno de cuyos objetivos era determinar una dosis apropiada para ensayos clínicos de fase III. Se estudiaron dosis en bolo intravenoso de 0.5, 1.0, 2.0 y 2.5 µg/kg. Para un paciente, se demostró que la velocidad máxima promedio para el flujo sanguíneo coronario aumentaba con un aumento correspondiente en la dosis de 0.5 a 2 µg/kg (véase Figura 1). A la luz de estos datos, se creyó que el Apadenosón debería ser administrado basado en  
25 el peso y no basado en la dosis.

Existen limitaciones y oportunidades inherentes para el error del operador cuando se administra un agente farmacológico por vía parenteral en basado en el peso. Este tipo de dosificación requiere calcular la cantidad de  
30 agente a administrar basándose en el peso del paciente, administrar la cantidad calculada a partir de una dosis mayor y desechar todo el agente en exceso. Por lo tanto, es deseable y beneficioso que un agente farmacológico se proporcione en una dosis unitaria.

WO 00/78774 y Cerqueira, Current Cardiology Reports 2006, 8:119-122, dan a conocer el uso de dosis en bolo de Apadenosón en imagenología de perfusión con estrés farmacológico. US 2003/162742 da a conocer un compuesto de una fórmula general, que puede estar en una forma farmacéutica, para tratar la respuesta inflamatoria. Se puede elegir que el compuesto sea Apadenosón.

40 **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona una dosis unitaria de Apadenosón, que contiene: (a) Apadenosón y (b) un portador farmacéuticamente aceptable, donde la dosis unitaria es adecuada para la administración parenteral y se debe administrar a un paciente en una dosis única que sea independiente del peso del paciente, y en la que la cantidad de Apadenosón presente se elige entre 76-175 µg.

45 También se da a conocer un método nuevo para diagnosticar la disfunción miocárdica utilizando una dosis de Apadenosón como un agente de estrés farmacológico.

Estos y otros aspectos de la presente invención se llevaron a cabo a la vista del descubrimiento de que no se observa curva de respuesta a la dosis cuando se administran 1 µg/kg o 2 µg/kg de Apadenosón .

50 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra la velocidad máxima promedio del flujo con alambre para un paciente de un ensayo clínico de fase II. En este estudio de fase II en 100 pacientes, conducido por el Dr. Morton Kern, un investigador independiente en UC Irvine, se administró adenosina por inyección intracoronaria, y se siguió la velocidad del flujo sanguíneo coronario con un alambre para flujo. A la izquierda, las tres inyecciones de adenosina aumentaron la velocidad del flujo sanguíneo coherentemente con la farmacología bien caracterizada de la adenosina. A la derecha, dosis en bolo

crecientes de Apadenosón, en dosis que se demostró que eran seguras, lograron un flujo máximo equivalente al de la adenosina.

5 La figura 2 muestra la velocidad máxima promedio del flujo con alambre de 33 pacientes del estudio descrito en la figura 1.

### Descripción detallada de la invención

10 El aumento informado previamente en la velocidad del flujo sanguíneo coronario (CBFV, en inglés) correspondiente a un aumento en la dosis de Apadenosón de 0.5 a 2 µg/kg se basó en el aumento de CBFV en un número limitado de pacientes (véase la figura 1). Sin embargo, se encontró en la actualidad que si se considera toda la muestra de pacientes, como se muestra en la figura 2, entonces a una dosis  $\geq 1$  µg/kg y en particular entre 1 y 2.5 µg/kg no se observa respuesta a la dosis. A la luz de esto, el solicitante descubrió sorprendentemente que en vez de la dosificación basada en el peso prevista por los resultados informados en la figura 1, el Apadenosón puede en realidad ser administrado mediante una dosis unitaria.

15 En una realización, la dosis unitaria es adecuada para la administración intravenosa.

20 En otra realización, la cantidad de Apadenosón presente en la dosis unitaria se elige entre 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174 y 175 µg. Otros ejemplos del peso de Apadenosón presente incluyen (a) 100, 110, 120, 130, 140, and 150 µg; (b) 100 µg; y (c) 150 µg.

25 En otra realización la cantidad de Apadenosón presente en la dosis unitaria se encuentra en el rango elegido entre 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 y 125 µg. Otros ejemplos del peso de Apadenosón presente incluyen (a) 115, 120, y 125 µg y (b) 120 µg.

30 En otra realización, el portador farmacéutico, comprende: una ciclodextrina. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen  $\alpha$ -CD o sus derivados (por ej.,  $\alpha$ -hidroxipropil-CD (HP- $\alpha$ -CD)),  $\beta$ -CD o sus derivados (por ej.,  $\beta$ -hidroxipropil CD (HP- $\beta$ -CD),  $\beta$ -ciclodextrina metilada, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, y sulfobutiléter  $\beta$ -CD), y  $\gamma$ -CD o sus derivados (por ej.,  $\gamma$ -hidroxipropil-CD (HP- $\gamma$ -CD)).

35 Los ejemplos de la concentración de CD (por ej., hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina) incluyen las que se encuentran en el rango elegido entre (a) aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10% p/v; (b) aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3 y 4% p/v; (c) aproximadamente 1% p/v; y, (d) aproximadamente 2% p/v de la formulación final.

40 En otra realización, el portador farmacéutico, comprende: solución salina tamponada. Un tampón útil es un tampón de citrato (por ej., citrato de sodio). El ácido cítrico puede ser útil para ajustar el pH de la dosis unitaria. Como un ejemplo, el portador farmacéutico, comprende: solución salina tamponada, que contiene: solución salina, citrato de sodio y ácido cítrico. Se debe reconocer que el ácido cítrico podría no estar presente en la dosis unitaria final debido a ionización.

45 En otra realización, el pH de la dosis unitaria se elige entre 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 y 5.0. Otro ejemplo del pH de la dosis unitaria es 4.8.

50 En otra realización, el volumen de la dosis unitaria se elige entre 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 y 5 mL. Otro ejemplo del volumen es entre 2, 3, 4 y 5 mL.

En otra realización, la dosis unitaria, contiene:

- 55 (a) 100 µg de Apadenosón;  
 (b) un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende:  
 (b<sub>i</sub>) 2% p/v de HP- $\beta$ -CD;  
 (b<sub>ii</sub>) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y,  
 (b<sub>iii</sub>) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.

60 En otra realización, la dosis unitaria, contiene:

- (a) 100 µg de Apadenosón;  
 (b) un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende:

- (b<sub>i</sub>) 1% p/v de HP-β-CD;
- (b<sub>ii</sub>) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y,
- (b<sub>iii</sub>) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.

5 En otra realización, la dosis unitaria, contiene:

- (a) 150 µg de Apadenosón;
- (b) un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende:

- (b<sub>i</sub>) 2% p/v de HP-β-CD;
- (b<sub>ii</sub>) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y,
- (b<sub>iii</sub>) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.

En otra realización, la dosis unitaria, contiene:

- 15 (a) 150 µg de Apadenosón;
- (b) un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende:
  - (b<sub>i</sub>) 2% p/v de HP-β-CD;
  - (b<sub>ii</sub>) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y,
  - (b<sub>iii</sub>) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.

La dosis unitaria de la presente invención se puede acondicionar en cualquier recipiente útil para su almacenamiento, transporte y uso. Un ejemplo de un recipiente adecuado es un cuerpo de jeringa.

La presente invención también proporciona una dosis unitaria de Apadenosón según se definió antes, para emplear en un método de diagnóstico que comprende:

- (a) administrar por vía parenteral a un mamífero una dosis unitaria de Apadenosón; y
- (b) llevar a cabo una técnica para detectar la presencia de estenosis de la arteria coronaria en un mamífero, para evaluar la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria en el mamífero, o una combinación de éstas.

En otra realización, el paciente pesa al menos 40 kg.

En otra realización, la administración es administración intravenosa.

35 En otra realización, la técnica es una técnica de imagenología elegida entre: tomografía computarizada planar o de emisión de fotón único (SPECT), cintigrafía en cámara gamma, tomografía de emisión de positrones (PET), imagenología por resonancia magnética nuclear (NMR), imagenología por resonancia magnética (MRI), ecocardiografía de contraste para perfusión, angiografía de sustracción digital (DSA) y tomografía computarizada de rayos X ultra rápida (CINE CT).

40 En otra realización, la presente invención proporciona una jeringa prellenada que consiste en: una jeringa y una dosis unitaria de Apadenosón según se definió antes. La jeringa puede ser cualquier jeringa conocida, útil para la administración parenteral. Por ejemplo, la jeringa puede estar compuesta por: un cuerpo y un émbolo móvil dispuesto dentro del cuerpo. El cuerpo puede ser cilíndrico con un primer extremo abierto para recibir el émbolo y un segundo extremo opuesto al primero, con el segundo extremo modificado con una abertura suficiente para que pase la dosis unitaria a través de ella. La jeringa puede comprender además: una aguja (por ej., una aguja para inyección. La aguja puede estar conectada al cuerpo de manera desmontable o fijada permanentemente al mismo. También puede haber presente un protector de la aguja.

50 La dosis unitaria de Apadenosón de la presente invención se puede administrar como un agente de estrés farmacológico y emplear conjuntamente con cualquiera de varios procedimientos de diagnóstico no invasivos para medir aspectos de la perfusión miocárdica, coronaria y/o ventricular. Los aspectos que se pueden medir incluyen estenosis de la arteria coronaria, disfunción miocárdica (por ej., isquemia miocárdica, coronariopatía, disfunción ventricular y diferencias en el flujo sanguíneo a través de vasos coronarios sanos y/o vasos coronarios estenóticos), disfunción contráctil miocárdica, presencia de anomalías del movimiento regional de la pared, significación funcional de los vasos coronarios estenóticos, coronariopatía, disfunción isquémica ventricular, capacidad vasodilatadora (capacidad de reserva) de las arterias coronarias en humanos. Los radiofármacos se utilizan habitualmente en métodos de diagnóstico. El radiofármaco puede consistir, por ejemplo, en un radionúclido elegido del grupo que consiste en talio-201, tecnecio-99m, nitrógeno-13, rubidio-82, yodo-123 y oxígeno-15.

60 Una realización o una particularidad de la presente invención caracterizada como preferida o no caracterizada como preferida se puede combinar con cualquier otro aspecto o particularidad de la invención, ya sea que dicha otra particularidad se caracterice como preferida o no se caracterice como preferida, todas comprendidas por el alcance de las reivindicaciones.

Definiciones

5 Los ejemplos provistos en esta solicitud son no inclusivos a menos que se indique lo contrario. Incluyen pero no están limitados a los grupos enumerados.

10 Dosis unitaria significa la cantidad de un medicamento administrada a un paciente en una sola dosis. Una dosis unitaria es habitualmente independiente del peso del paciente o puede estar asociada a un rango de peso especificado (por ej.,  $\geq 40$ kg).

10 Los artículos indefinidos "un" y "una" significan "al menos uno(a)" o "uno(a) o más" cuando se utilizan en esta solicitud, incluso en las reivindicaciones, a menos que específicamente se indique lo contrario.

15 Mamífero y paciente abarca a todos los mamíferos de sangre caliente que están generalmente bajo atención médica (por ej., humanos y animales domésticos). Los ejemplos de mamíferos incluyen (a) felinos, caninos, equinos y bovinos, y (b) humanos.

Parenteral incluye las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

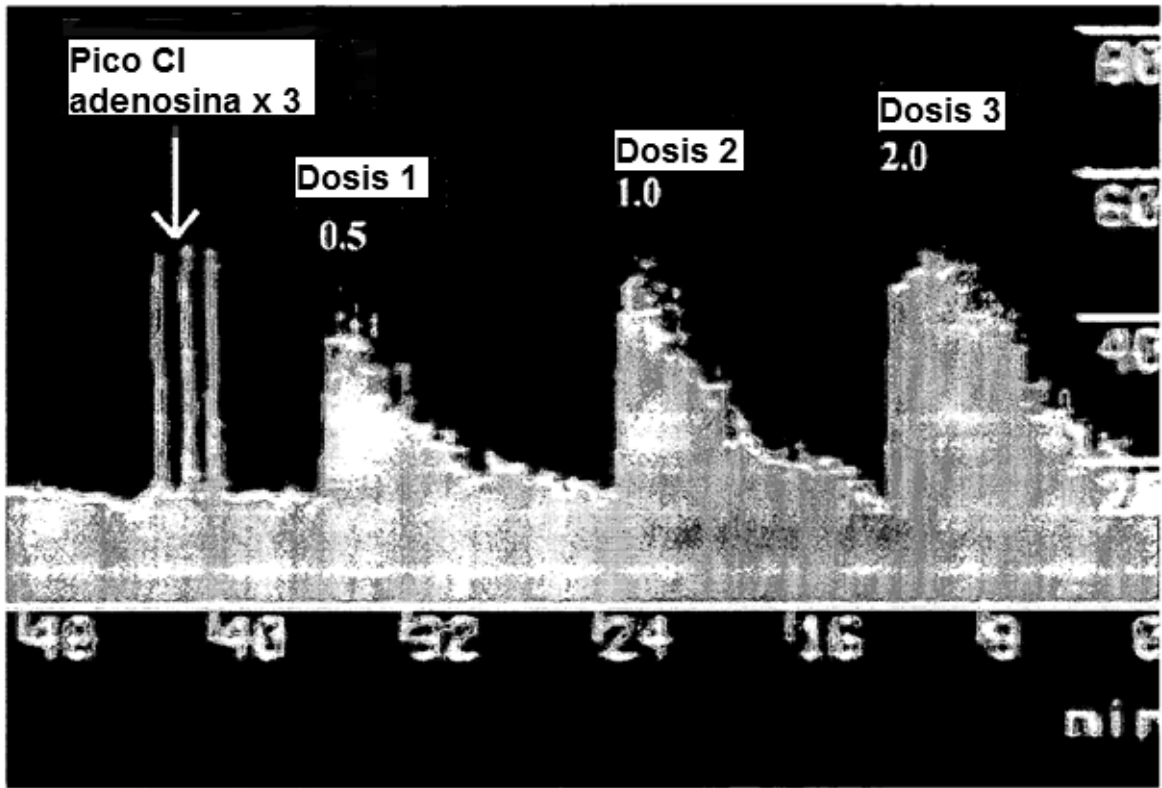
20 Dosis y formulación

25 Las soluciones inyectables estériles se preparan generalmente incorporando el principio activo en la cantidad requerida en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes indicados antes, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración (o alguna otra forma de esterilización). En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen técnicas de secado al vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier otro ingrediente deseado que esté presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

30 Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto se debe entender que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede practicar de una manera diferente a la específicamente descrita en este documento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una dosis unitaria de Apadenosón, que contiene: (a) Apadenosón y (b) un portador farmacéuticamente aceptable, donde la dosis unitaria es adecuada para la administración parenteral y se debe administrar a un paciente en una dosis única que sea independiente del peso del paciente, y en la que la cantidad de Apadenosón presente se elige entre 76-175 µg.
2. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que la cantidad de Apadenosón presente es de 100 µg.
- 10 3. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que la cantidad de Apadenosón presente es de 150 µg.
4. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el portador farmacéutico incluye β-hidroxipropil-ciclodextrina.
- 15 5. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el pH de la dosis unitaria se elige entre 4.6 y 5.0.
6. La dosis unitaria de la reivindicación 5, en la que el pH es 4.8.
7. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el volumen de la dosis unitaria se elige entre 1 y 5 mL.
- 20 8. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el volumen de la dosis unitaria es 2 mL, 3 mL, 4 mL o 5 mL.
9. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el Apadenosón es 100 µg de Apadenosón y en la que el portador farmacéuticamente aceptable incluye (i) 2% p/v de HP-β-CD; (ii) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y (iii) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.
- 25 10. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que el Apadenosón es 150 µg de Apadenosón y en la que el portador farmacéuticamente aceptable incluye (i) 2% p/v de HP-β-CD; (ii) tampón de citrato de sodio en una cantidad para tamponar la dosis unitaria a pH 4.8; y (iii) solución salina en una cantidad para formar una dosis unitaria de 1-5 mL.
- 30 11. La dosis unitaria de la reivindicación 9 o 10, en la que el volumen de la dosis unitaria es 2 mL, 3 mL, 4 mL o 5 mL.
- 35 12. La dosis unitaria de la reivindicación 1, que se proporciona en una jeringa prellenada.
13. Una dosis unitaria de Apadenosón de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizar en un método de diagnóstico de anomalías en la perfusión miocárdica que comprende:
- 40 (a) administrar por vía parenteral a un mamífero una dosis unitaria de Apadenosón; y  
(b) llevar a cabo una técnica para detectar la presencia de estenosis de la arteria coronaria en un mamífero, para evaluar la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria del mamífero, o una combinación de estas.
14. La dosis unitaria para utilizar de acuerdo con la reivindicación 13, donde el paciente pesa al menos 40 kg.



*Fig. 1*

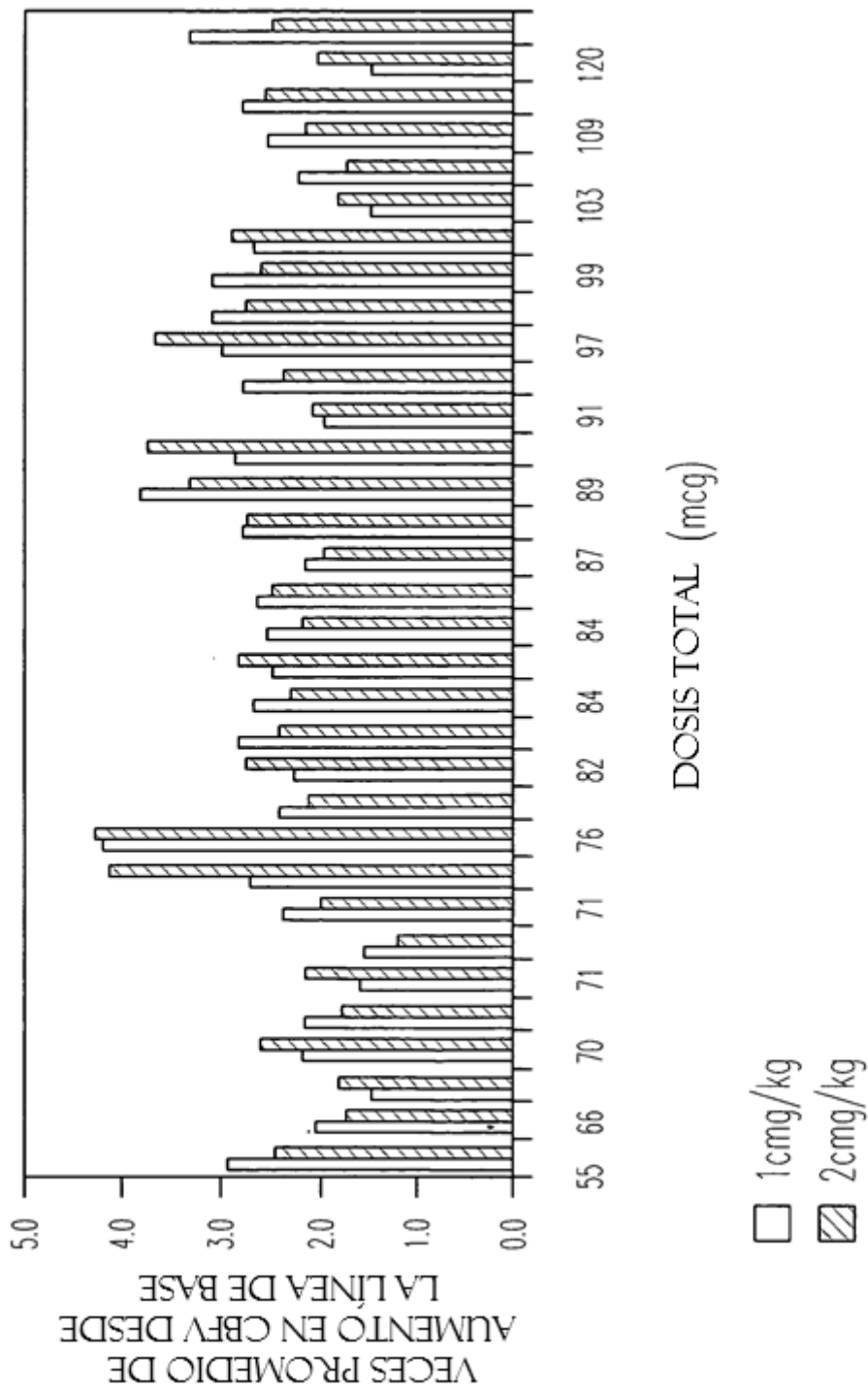


Fig. 2