

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 546 287**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/64 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09747740 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2288373**

(54) Título: **Relaxina para uso en el tratamiento de la disnea asociada con la insuficiencia cardiaca aguda**

(30) Prioridad:

08.12.2008 US 201240 P
28.08.2008 US 190545 P
16.05.2008 US 127889 P
27.03.2009 US 164333 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.09.2015

(73) Titular/es:

CORTHERA, INC. (100.0%)
150 Industrial Road
San Carlos, CA 94070, US

(72) Inventor/es:

UNEMORI, ELAINE;
TEICHMAN, SAM L.;
COTTER, GAD;
STEWART, DENNIS R. y
WHITEHOUSE, MARTHA JO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 287 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

Relaxina para uso en el tratamiento de la disnea asociada con la insuficiencia cardiaca aguda

Campo

La presente descripción se refiere a la relaxina para uso en el tratamiento de la disnea asociada con la insuficiencia cardiaca aguda.

Antecedentes

La insuficiencia cardiaca aguda (AHF) o la insuficiencia cardiaca descompensada aguda (ADHF) abarca un grupo heterogéneo de trastornos que típicamente incluyen disnea (dificultad para respirar), edema (retención de fluidos) y fatiga. Por ejemplo, un paciente que presente dificultad para respirar a partir de una exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva caería dentro del grupo de pacientes de AHF. Sin embargo, el diagnóstico de la AHF puede ser difícil y el tratamiento óptimo sigue definiéndose mal a pesar de la alta incidencia de esta afección y su asociación con una importante morbilidad y mortalidad. Las dificultades que rodean al tratamiento comienzan con la falta de una definición clara de la enfermedad. El término "insuficiencia cardiaca descompensada aguda" representa ampliamente síntomas o signos nuevos o empeorados de disnea, fatiga o edema que conducen al ingreso hospitalario o a cuidados médicos no programados. Estos síntomas son consistentes con una función ventricular izquierda empeorada subyacente. La "insuficiencia cardiaca aguda" algunas veces se define como el inicio de síntomas o signos de insuficiencia cardiaca en un paciente sin antecedentes de insuficiencia cardiaca y una función normal anteriormente. Esta es una causa poco común de la insuficiencia cardiaca aguda, particularmente en pacientes sin síndromes coronarios agudos concomitantes. Más frecuentemente, la AHF ocurre en pacientes con disfunción del miocardio previamente establecida (sistólica o diastólica) tal como en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) quienes presentan una exacerbación de los síntomas o signos después de un periodo de relativa estabilidad (Allen y O'Connor, *CMAJ* 176(6):797-805, 2007). En consecuencia, la AHF puede resultar sin antecedentes de CHF, ya sea basada en un origen patofisiológico en pacientes con CHF anterior (funcional), o sea el resultado de causas anatómicas en pacientes con CHF anterior (estructural). Así, la AHF puede ser una enfermedad funcional y/o estructural.

La identificación de los desencadenantes agudos para la descompensación, así como la caracterización no invasiva de las presiones de llenado cardiaco y frecuencia cardiaca es crucial para el control. Se pueden usar diuréticos, vasodilatadores, presión de vías aéreas positiva continua e inotropos para aliviar los síntomas. Sin embargo, actualmente no hay agentes disponibles para el tratamiento de la AHF que hayan demostrado (en grandes ensayos clínicos aleatorios prospectivos) proporcionar mejoras significativas en los resultados clínicos a medio plazo.

La AHF es el único diagnóstico de ingreso hospitalario más costoso de acuerdo con el Center for Medicare and Medicaid Administration. La AHF cuenta más de un millón de hospitalizaciones al año y las readmisiones en los seis meses posteriores son tan altas como del cincuenta por ciento. La tasa de mortalidad anual alcanza el cincuenta por ciento (para los pacientes con síntomas de clase III o IV de la New York Heart Association). Generalmente, la atención médica no agresiva durante la hospitalización inicial, el tratamiento sub-óptimo antes del re%, y la falta de cooperación del paciente contribuyen en gran medida a la alta tasa de re%. El cincuenta por ciento de los pacientes con síntomas clásicos de AHF antes del% no reciben modificación de su tratamiento en la consulta inicial con su proveedor de atención médica (McBride et al., *Pharmacotherapy* 23(8):997-1020, 2003).

Aunque la AHF tradicionalmente se ve como un trastorno asociado con la retención de sodio y agua y la disfunción del ventrículo izquierdo (LV), también se entiende que se asocia con la activación neurohormonal (Schrier y colaboradores, *The New England Journal of Medicine* 341(8):577-585, 1999). Como se indica anteriormente, el síndrome clínico de la AHF se caracteriza por el desarrollo de disnea asociada con la rápida acumulación de fluido dentro de los espacios intersticiales y alveolares de los pulmones, que es resultado de las presiones de relleno cardiaco agudamente elevadas (edema pulmonar cardiogénico). Más específicamente, la AHF también puede presentar presiones de relleno ventricular izquierdo elevadas y disnea sin edema pulmonar. Es más común debido a la disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda, con o sin patología cardiaca adicional, tal como enfermedad de la arteria coronaria o anormalidades de la válvula. Adicionalmente, una variedad de afecciones o sucesos puede causar edema pulmonar cardiogénico debido a una presión capilar pulmonar en cuña elevada en ausencia de enfermedad cardiaca, incluyendo hipertensión severa, particularmente hipertensión renovascular, y enfermedad renal severa.

Los ingresos hospitalarios por AHF han aumentado durante las últimas décadas y se proyecta que continúen aumentando en el futuro. La AHF se diagnostica y gestiona habitualmente basándose en la tradición en vez de en la evidencia. Con el fin de reducir los costes asociados con este trastorno y optimizar los resultados del paciente, son esenciales nuevos enfoques y mejores opciones de tratamiento. La terapia con diurético ha sido el principal tratamiento para alivio de los síntomas para la congestión pulmonar y la retención de fluidos. Las infusiones continuas de la terapia de diurético en ciclos en vez de la dosificación de bolo pueden realizar la eficacia y reducir el grado de resistencia del diurético. Las terapias inotrópicas basadas en catecolamina y fosfodiesterasa son eficaces, pero el riesgo aumentado de arritmogénesis y el poder para efectos negativos en la supervivencia limitan su uso. El

NATROCOR (nesiritida comercializada por Scios), usado en terapia vasodilatadora, es un reductor precarga y postcarga farmacológico, pero en base a la evidencia de ensayos clínicos deberá reservarse a aquéllos con resistencia a la terapia de nitrato intravenosa (McBride et al., *supra*). Los antagonistas de receptores de vasopresina y los antagonistas de receptores de adenosina ofrecen alguna conservación renal mejorada durante diuresis agresiva (Tang et al., *Current Cardiology Reviews* 1(1):1-5, 2005).

El estado del volumen y la perfusión proporcionan claves útiles para un desempeño cardíaco del paciente y ayudan a conformar el plan de tratamiento para los pacientes con AHF. Los médicos frecuentemente vuelven a valorar el estado hemodinámico del paciente para determinar el estado del volumen y la perfusión. El estado del volumen se determina valorando si el paciente está húmedo, seco, o tiene un nivel de fluidos equilibrado (hipervolemia, 5 hipovolemia, o euovolemia, respectivamente), y se valora la perfusión determinando si el paciente está frío, tibio o caliente (tiene perfusión que es muy baja, ligeramente baja o normal, respectivamente). La evidencia de congestión incluye los signos de distensión de la vena del cuello, presión elevada en la vena yugular interna derecha, reflejo 10 positivo de la vena del cuello abdominal-yugular, edema, ascitis, y estertores (raramente), así como los síntomas de disnea, ortopnea, y disnea nocturna paroxismal. Adicionalmente, se pueden realizar varias pruebas en el momento del% incluyendo radiografías de tórax, niveles de gas en la sangre arterial, pruebas de función hepática, pruebas 15 hematológicas, electrocardiogramas, y perfil metabólico básico. Se pueden usar los hallazgos en el examen físico y los resultados de las pruebas de niveles en suero de los péptidos natriuréticos para guiar el tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada aguda. El péptido natriurético del cerebro o péptido natriurético tipo B (BNP) es secretado principalmente del miocardio ventricular como respuesta a las elevaciones en la presión 20 diastólica final y la expansión del volumen ventricular. La medición del péptido natriurético tipo B puede ayudar en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca congestiva como insuficiencia cardiaca aguda, y también se pueden usar los niveles de péptido natriurético tipo B para valorar el estado clínico y la efectividad de las terapias durante un% por descompensación aguda (Albert y colaboradores, *Critical Care Nurse* 24(6):14-29,2004).

Aunque se han hecho avances significativos en el campo del manejo de la insuficiencia cardiaca crónica, los 25 médicos continúan batallando con estrategias óptimas para el tratamiento a los pacientes agudamente descompensados incluyendo a los pacientes afectados de AHF. Ahora hay una conciencia creciente del complejo interacción que ocurre entre el corazón y los riñones entre los pacientes con insuficiencia cardiaca. Como tal, muchas de las terapias tradicionales usadas para el tratamiento a esta población de pacientes pueden alterar 30 significativamente la función renal y por lo tanto, ya no se consideran opciones de tratamiento óptimas. Se desea un enfoque más amplio y la presente invención aborda esta necesidad.

Un protocolo de ensayos clínicos, con el identificador NCT00520806, publicado el 23 de Abril de 2008, describe el uso de relaxina recombinante intravenosa para el tratamiento de signos y síntomas en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada, en donde el criterio de inclusión comprende insuficiencia cardiaca aguda y disnea en reposo o con esfuerzo mínimo.

35 Bani revisa el campo de la investigación de la hormona de relaxina desde 1997 y describe el efecto antiasmático, por ejemplo, la reducción de apnea, de la relaxina en cerdos de guinea (Bani, *Gen. Pharmac.* Vol. 28. No. 1, pp. 13-22 1997).

40 Un comunicado de Corthera publicado el 10 de Noviembre de 2008 describe un análisis provisional o datos del estudio Pre-RELAX-AHF que investiga el uso de relaxina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. El comunicado describe que pacientes seleccionados para el estudio se presentaban en el hospital con disnea debida a AHF y con presión sanguínea elevada y disfunción renal.

45 Teichman et al. se refiere a estudios de insuficiencia cardiaca terapéuticos de fase II/III en un artículo publicado en 20 de Diciembre de 2009. Los autores describen que los ensayos RELAX-AHF incluyen pacientes de edad > 18. Hospitalizados por AHF, (presión sanguínea sistólica > 125 mm Hg. El artículo describe la disnea final y la evaluación de mortalidad y re-hospitalizaciones cardiorrenales (Teichman et al.. *Heart Fail Rev*, 14:321-329, 2009).

Teerlink et al. describe los resultados del estudio de fase II-b de búsqueda de la dosis (Pre-RELAX-AHF) con relación a la relaxina para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en un artículo publicado online el 29 de Marzo de 2009 (Teerlink et al., *Lancet*, 373: 1429-39. 2009).

Breve sumario de las realizaciones preferidas

50 La invención es tal como se define en la reivindicación 1. La presente descripción proporciona relaxina para uso en el tratamiento de la disnea asociada con la insuficiencia cardiaca aguda, que comprende administrar a un sujeto humano una relaxina H2 farmacéuticamente activa para reducir la disnea en el sujeto, en donde el sujeto tiene disnea asociada con insuficiencia cardiaca aguda y está en estado hipertenso o normotensio en el comienzo de la administración. Los métodos descritos además comprenden seleccionar el sujeto humano que tiene disnea asociada con insuficiencia cardiaca aguda y en un estado hipertenso o normotensio, antes de la etapa de administración. En 55 algunos métodos, la relaxina H2 se administra durante 48 horas. En algunos métodos la relaxina H2 se administra en una infusión intravenosa a 30 µg/kg/día. En algunos métodos, la reducción de la disnea es estadísticamente significativa a las 6 horas después del comienzo del tratamiento en comparación con el tratamiento sin relaxina H2, a

las 12 horas después del comienzo del tratamiento en comparación con el tratamiento sin relaxina H2 o a las 6, 12 y 24 horas después del comienzo del tratamiento en comparación con el placebo. En algunos métodos, la reducción de la disnea dura al menos aproximadamente dos veces la duración del tratamiento, al menos 4 veces la duración del tratamiento o al menos 7 veces la duración del tratamiento. Los métodos además comprenden reducir el peso corporal del sujeto en al menos aproximadamente 0,5 kg durante un periodo de 14-días en comparación al tratamiento sin relaxina H2 o al menos aproximadamente 1 kg durante un periodo de 14-días en comparación al tratamiento sin relaxina H2. En algunos métodos, el sujeto tiene un problema de riñón. En un subconjunto de estos métodos, el sujeto tiene un aclaramiento de creatinina en el intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 75 mL/min. Los métodos comprenden además reducir el riesgo de 180-días de mortalidad por cualquier causa del sujeto en comparación con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada aguda sin relaxina H2. En algunos métodos preferidos, el riesgo de 180-días de mortalidad por cualquier causa se reduce en al menos aproximadamente 25%. En algunos métodos preferidos, el sujeto es un hombre o una mujer no embarazada. En algunos métodos preferidos, el sujeto tiene una presión sanguínea sistólica de al menos 125 mm Hg.

Breve descripción de los dibujos

15 La presente invención se entiende mejor cuando se lee junto con las figuras acompañantes, las cuales sirven para ilustrar las realizaciones preferidas. Sin embargo, se entiende que la invención no se limita a las realizaciones específicas descritas en las figuras.

20 La Figura 1A representa la hormona péptido relaxina H2 la cual es similar en tamaño y forma a la insulina. La Figura 1B proporciona la secuencia de aminoácidos de la cadena B (SEQ ID NO:1) y la cadena A (SEQ ID NO:2 con X representando el ácido glutámico [E] o glutamina [Q]) de la relaxina humana 2 (H2).

25 La Figura 2 es una ilustración de un mecanismo posible de acción para la relaxina. Los receptores de relaxina LGR7 y LGR8 enlazan la relaxina la cual activa las metaloproteínasas en matriz MMP-2 y MMP-9 para convertir la endotelina-1 en endotelina-1 truncada (1-32) la cual a su vez se enlaza al receptor B de endotelina (receptor ET_B). Esto dispara la sintasa de óxido nítrico (NOS) para producir óxido nítrico (NO) el cual aumenta la vasodilatación.

30 La Figura 3 es una ilustración del lumen de un vaso sanguíneo. Las flechas muestran las células de músculo liso (SM) y el endotelio (E). Los receptores de relaxina se localizan en las células de músculo liso de los vasos sanguíneos (vasculatura sistémica y renal).

35 La Figura 4 representa disminuciones estables en la presión sanguínea sistólica (SBP) en sujetos hipertensos y normotensos en el ensayo clínico de relaxina en pacientes con esclerosis sistémica. La disminución en la presión sanguínea en pacientes que eran hipertensos al entrar al estudio fue mayor que la disminución en la presión sanguínea en pacientes que eran normotensos al entrar al estudio. Las disminuciones de la presión sanguínea fueron estables durante los seis meses de dosificación continua. Ninguno de los pacientes desarrolló hipotensión durante la aplicación de la dosis.

40 La Figura 5 representa una mejora estable en la función renal, medida como eliminación predicha de la creatinina (CrCl), durante seis meses de aplicación continua de la dosis con relaxina pero no con placebo en pacientes con esclerosis sistémica.

45 La Figura 6 representa una gráfica de Likert de mejora porcentual moderado o marcado en disnea en la insuficiencia cardiaca aguda en pacientes tratados con varias dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día) como un promedio de todos los puntos en el tiempo.

50 La Figura 7 representa un gráfico de Likert de mejora moderada o marcada en la disnea cuando los pacientes que padecen AHF con una presión sanguínea sistólica (SBP) mayor que la mediana fueron tratados con distintas dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día). Un efecto benéfico se vio primero a las 6 horas de tratamiento y la relaxina administrada a 30 µg/kg/día mostró un efecto sostenido con aproximadamente 90% de mejora que duró 14 días. En comparación, los pacientes tratados con placebo continuaron empeorando después de que el efecto del placebo pasó.

55 La Figura 8 representa una gráfica de Likert de mejora porcentual moderada o marcada en la disnea cuando los pacientes que padecen AHF con una eliminación de creatinina (CrCl) de menos que la mediana fueron tratados con distintas dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día) durante un periodo de 48 horas. Primero se vio un efecto benéfico a las 6 horas de tratamiento y la relaxina mostró un efecto sostenido a través de varias dosificaciones que duró un periodo de 14 días. En comparación, los pacientes tratados con placebo continuaron empeorando después de que el efecto del placebo pasó.

60 La Figura 9 muestra una gráfica VAS de mejora de la disnea cuando los pacientes con AHF con niveles NT-pro-BNP mayores que 2000 fueron tratados con varias dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día) durante un periodo de 48 horas. Se vio una mejora marcada en pacientes tratados con dosificaciones de relaxina de 30 µg/kg/día y mayores en comparación con los pacientes tratados con placebo.

65 La Figura 10 muestra una gráfica VAS de mejora de la disnea cuando los pacientes con AHF con niveles de presión

sanguínea sistólica (SBP) mayores que la mediana fueron tratados con varias dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día) durante un periodo de 48 horas. Una mejora particularmente marcada se vio en pacientes tratados con relaxina a 30 µg/kg/día comparándose con pacientes tratados con placebo.

- 5 La Figura 11 muestra una gráfica VAS de mejora de la disnea cuando los pacientes con AHF con eliminación de creatinina (CrCl) menor que la mediana fueron tratados con varias dosificaciones de relaxina (es decir, 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día) durante un periodo de 48 horas. Una mejora marcada se vio en pacientes tratados con varias dosificaciones de relaxina. A 30 µg/kg/día de relaxina los pacientes experimentaron un efecto benéfico sostenido comparándose con los pacientes tratados con placebo.
- 10 La Figura 12 representa una gráfica que muestra que el tratamiento de relaxina causó un alivio rápido de la disnea en pacientes con AHF dentro de las 6, 12 y 24 horas de administración. En particular la administración de 30 µg/kg/día de rhRlx dio como resultado una mejora estadísticamente significativa en la disnea.
- 15 La Figura 13 representa una gráfica que muestra que el tratamiento con relaxina causó alivio sostenido de la disnea en pacientes con AHF que duró hasta 14 días (es decir, el máximo periodo medido).
- 20 La Figura 14 representa una gráfica que el grupo de pacientes tratados con placebo experimentó un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca aguda comparándose con los grupos tratados con relaxina.
- 25 La Figura 15 muestra que más pacientes con AHF en el grupo de placebo recibieron nitroglicerina IV por el día 5 del estudio, que los pacientes de insuficiencia cardiaca aguda en los grupos tratados con relaxina. La administración de nitroglicerina es una medida de hospital en el estudio clínico descrito en la presente.
- 30 Las Figuras 16A y 16B, respectivamente, muestran que los pacientes con AHF en varios de los grupos tratados con relaxina tuvieron una reducción mayor en el peso corporal reflejando diuresis, mientras recibieron menos diurético (por ejemplo, medidas y puntos finales de hospital). Este resultado indica que el tratamiento con relaxina dio como resultado una vasodilatación renal.
- 35 Las Figuras 17A y 17B, respectivamente, muestran que el tratamiento de relaxina se asoció con una reducción en la extensión de la estancia en el hospital y un aumento en la longevidad fuera del hospital.
- 40 La Figura 18 representa una gráfica que muestra el porcentaje de muerte cardiovascular (CV) o re-hospitalización el día 60 en pacientes con AHF tratados con relaxina en comparación con los pacientes de insuficiencia cardiaca aguda tratados con placebo. Fue menor la proporción menor de pacientes tratados con relaxina que murieron como resultado de empeoramiento de la enfermedad cardiovascular. Igualmente, fue menor la proporción de pacientes tratados con relaxina que requirieron rehospitalización.
- 45 La Figura 19A y 19B, respectivamente, muestran el porcentaje de muerte cardiovascular (CV) y mortalidad por todas las causas en los pacientes con AHF tratados con relaxina en comparación con los pacientes de insuficiencia cardiaca aguda tratados con placebo dentro de un periodo de tiempo de 180 días post tratamiento. Como se ilustra en las gráficas, los pacientes tratados con relaxina les fue mucho mejor con una reducción significativa tanto en el número de muertes relacionadas con la enfermedad cardiovascular como en la muerte por todas las causas en comparación con los pacientes que recibieron placebo.
- 50 La Figura 20 muestra la media del cambio en el pulso de la línea de base en los pacientes con AHF tratados con relaxina y con placebo a lo largo del día 14. Las diferencias entre los grupos no son significativas, viéndose en todos los grupos una pequeña reducción en el pulso después del% en el hospital, lo que indica que el tratamiento de relaxina no fue cronotrópico.
- 55 La Figura 21 muestra el cambio medio en la presión sanguínea sistólica () desde la línea de base en pacientes con AHF tratados con relaxina y con placebo durante la infusión. La disminución promedio en la presión sanguínea durante todos los puntos de tiempo no difirió entre ninguno de los grupos de tratamiento y el grupo de placebo.
- 60 Las Figuras 22A y 22B muestran que el tratamiento con relaxina reduce la presión sanguínea en pacientes de insuficiencia cardiaca aguda en el estudio que tienen una presión sanguínea sistólica de línea de base (SBP) por encima de la mediana del grupo, pero no en pacientes con AHF que tienen una línea de base SBP por debajo de la mediana del grupo. Esto indica que el tratamiento con relaxina de preferencia vasodilata las arterias vasoconstricidas, y no causa hipotensión perjudicial cuando se administra en pacientes normotensos.
- 65 La Figura 23 muestra que la mejora mediada por relaxina en la disnea se correlaciona con una presión sanguínea sistólica (SBP) de línea de base normal o elevada.

Descripción detallada

Visión general

La presente invención se refiere a métodos para reducir la descompensación en poblaciones de sujetos que son específicamente propensos a los síntomas y sucesos de insuficiencia cardiaca descompensada aguda (AHF) tales como la disnea y la retención de líquidos. Debido a que la AHF es la razón más común por la que los pacientes mayores de 65 años de edad son ingresados en el hospital, se asocia con costes muy importantes para el sistema sanitario. El pronóstico para los pacientes que ingresan con AHF o síntomas de la misma tiene es bastante descorazonador ya que se asocia con altas tasas de reingreso y mortalidad dentro de seis meses del ingreso. Como se describe en la presente memoria, cuando los pacientes que previamente han sido diagnosticados con AHF y/o insuficiencia vascular aguda o presentan síntomas que son típicos de la AHF y/o insuficiencia vascular aguda son tratados con relaxina, su afección mejora notablemente y se estabiliza durante un corto periodo de tiempo. Más específicamente, cuando se administra relaxina a sujetos que padecen descompensación aguda asociada con AHF, se ven mejoras significativas cardiovasculares y renales en estos sujetos. Por ejemplo, cuando se administró a los pacientes relaxina durante tan solo 48 horas, las mejoras duraron durante 14 días. Las mejoras incluyen reducciones significativas en los sucesos de descompensación cardiaca aguda que incluye una notable reducción de la disnea (dificultad para respirar), una reducción del peso corporal excesivo debido a la retención de fluidos (por ejemplo, los pacientes perdieron en promedio aproximadamente 1 kg de peso corporal), estancias más cortas en el hospital (por ejemplo, en tanto como 2,5 días), una disminución en la probabilidad de reingreso en el hospital, una necesidad más baja de ciclos diuréticos, una necesidad más baja de nitroglicerina intravenosa y una incidencia disminuida de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Estos cambios mejoraron significativamente el bienestar del paciente y tienen fuertes implicaciones futuras en farmacoeconomía que incluye reducciones en los costes de la atención médica.

Sin desear estar obligado por la teoría, se contempla que la relaxina actúa a través de los receptores específicos que se encuentran en las células del músculo liso que conforman la vasculatura (Figura 3). Como tal, la relaxina es un vasodilatador sistémico y renal específico, moderado, que mejora la función cardiaca y renal vía una vasodilatación específica y equilibrada. Ya que la AHF es una enfermedad cardio-renal, la relaxina beneficia a los pacientes afectados de AHF y/o insuficiencia vascular aguda y/o los síntomas de los mismos.

Definiciones

El término "relaxina" se refiere a una hormona péptido que es muy conocida en la técnica (véase la Figura 1). El término "relaxina", como se usa en la presente, abarca relaxina humana, que incluye relaxina humana intacta de longitud completa o una porción de la molécula de relaxina que retiene la actividad biológica. El término "relaxina" abarca pre-pro-relaxina, pro-relaxina, y relaxina humana H1; preprorelaxina, prorelaxina, y relaxina H2; y preprorelaxina, prorelaxina, y relaxina H3. El término "relaxina" además incluye relaxina biológicamente activa (también referida en la presente como "farmacéuticamente activa") a partir de fuentes recombinantes, sintéticas o naturales así como variantes de relaxina, tales como variantes de secuencias de aminoácidos. Como tal, el término contempla la relaxina humana sintética y la relaxina humana recombinante, que incluye relaxina humana H1, H2 y H3 sintética y relaxina humana H1, H2 y H3 recombinante. El término además abarca agentes activos con actividad parecida a la relaxina, tales como los agonistas de relaxina y/o los análogos de relaxina y porciones de los mismos que conservan la actividad biológica, que incluye todos los agentes que competitivamente desplazan el enlace de relaxina de un receptor de relaxina (por ejemplo, receptor LGR7, receptor LGR8, GPCR135, GPCR142, etc). De este modo, un agonista de relaxina farmacéuticamente efectivo es cualquier agente con actividad parecida a la relaxina que es capaz de enlazarse con un receptor de relaxina para provocar una respuesta parecida a relaxina. Adicionalmente, la secuencia de ácidos nucleicos de la relaxina humana como se usa en la presente no debe ser 100% idéntica a la secuencia de ácidos nucleicos de la relaxina humana (por ejemplo, H1, H2 y/o H3) sino que puede ser al menos aproximadamente 40%, 50%, 60%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de ácidos nucleicos de la relaxina humana. La relaxina, como se usa en la presente, puede hacerse mediante cualquier método conocido para los expertos en la técnica. Los ejemplos de estos métodos se ilustran, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de América Número 5,759,807 así como en Büllesbach *et al.* (1991) *The Journal of Biological Chemistry* 266(17):10754-10761. Los ejemplos de moléculas de relaxina y análogos se ilustran, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.166.191. La relaxina biológicamente activa que se presenta naturalmente se puede derivar de fuentes humanas, murinas (es decir, rata o ratón), porcinas, o de otros mamíferos. También se abarca la relaxina modificada para aumentar su vida media in vivo, por ejemplo, relaxina PEGilada (es decir, relaxina conjugada a un polietilenglicol), modificaciones de la aminoácidos en la relaxina que se someten a disociación mediante enzimas degradantes, y similares. El término también abarca la relaxina que comprende las cadenas A y B que tienen truncamientos en el extremo N y/o C. En general, en la relaxina H2, la cadena A se puede variar de A(1-24) a A(10-24) y la cadena B de B(1-33) a B(10-22); y en la relaxina H1, la cadena A se puede variar de A(1-24) a A(10-24) y la cadena B de B(1-32) a B(10-22). También se incluyen dentro del alcance del término "relaxina" otras inserciones, sustituciones, o supresiones de uno o más residuos de residuos de aminoácidos, variantes de glicosilación, relaxina no-glicosilada, sales orgánicas e inorgánicas, derivados de relaxina covalentemente modificados, pre-pro-relaxina, y pro-relaxina. También se abarca en el término un análogo de relaxina que tenga una secuencia de aminoácidos la cual difiere de una secuencia de

tipo natural (por ejemplo, que se presenta naturalmente), que incluye, pero no se limita a, los análogos de relaxina descritos en la Patente de EE.UU. Nº 5.811.395. Las modificaciones posibles a los residuos de aminoácidos de relaxina incluyen la acetilación, formilación o protección similar de los grupos amino libres, que incluyen los N-terminales, la amidación de los grupos C-terminales, o la formación de ésteres de grupos hidroxilo o carboxílicos, por ejemplo, la modificación del residuo triptófano (Trp) en B2 por la adición de un grupo formilo. El grupo formilo es un ejemplo típico de un grupo de protección fácilmente removible. Otras modificaciones posibles incluyen el reemplazo de uno o más de los aminoácidos naturales en las cadenas B y/o A con un aminoácido diferente (que incluye la forma D de un aminoácido natural), que incluye, pero no se limita a, el reemplazo de la fracción Met en B24 con norleucina (Nle), valina (Val), alanina (Ala), glicina (Gly), serina (Ser), u homoserina (HomoSer). Otras modificaciones posibles incluyen la supresión de un aminoácido natural de la cadena o la adición de uno o más aminoácidos extra a la cadena. Las modificaciones adicionales incluyen sustituciones de aminoácidos en las uniones B/C y C/A de pro-relaxina, las cuales facilitan la disociación de la cadena C de la pro-relaxina; y la relaxina variante que comprende un péptido C que se presenta no-naturalmente, por ejemplo, como se describe en la Patente de EE.UU. Nº 5.759.807. También abarcado por el término "relaxina" están los polipéptidos de fusión que comprenden la relaxina y un polipéptido heterólogo. Un polipéptido heterólogo (por ejemplo, un polipéptido no-relaxina) el compañero de fusión puede ser C-terminal o N-terminal a la porción relaxina de la proteína de fusión. Los polipéptidos heterólogos incluyen polipéptidos inmunológicamente detectables (por ejemplo, "marbetes epítopos"); polipéptidos capaces de generar una señal detectable (por ejemplo, proteína fluorescente verde, enzimas tales como fosfatasa alcalina, y otras conocidas en la técnica); polipéptidos terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a, citoquinas, quimiocinas, y factores de crecimiento. Todas estas variaciones o alteraciones en la estructura de la molécula de relaxina dan como resultado variantes que están incluidas dentro del alcance de esta invención en tanto se mantenga la actividad funcional (biológica) de la relaxina. De preferencia, cualquier modificación de la secuencia de aminoácidos o estructura de la relaxina es una que no aumente su inmunogenicidad en el individuo que está siendo tratado con la variante de relaxina. Aquellas variantes de relaxina que tienen la actividad funcional descrita se pueden identificar fácilmente usando ensayos *in vitro* y *en vivo* conocidos en la técnica.

El término "insuficiencia cardiaca" generalmente significa que el corazón no está trabajando tan eficientemente como debería. La insuficiencia cardiaca se presenta cuando el músculo del corazón no puede mantener las necesidades que tenga el cuerpo para el flujo sanguíneo. Es un síndrome, es decir, una colección de hallazgos que pueden surgir de varias causas. La insuficiencia cardiaca puede ser causada por debilitamiento del músculo del corazón (es decir, cardiomiopatía), dejándolo incapaz de bombear suficiente sangre. Insuficiencia cardiaca también se denomina insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) porque típicamente se acumulan fluidos en el cuerpo, el cual se dice entonces que está congestionado. Adicionalmente a la insuficiencia cardiaca causada de un corazón debilitado, también hay otras variedades de insuficiencia cardiaca. Éstas son CHF debido a que el cuerpo tiene necesidades que son demasiado altas aún para un corazón normal para satisfacerlas, por ejemplo, en algunos casos de enfermedad de la tiroides en la cual se produce demasiada hormona tiroidea, en pacientes con anemia, o muchas otras condiciones; y CHF debida a desequilibrios neurohormonales que finalmente conducen a episodios de disnea aguda o a otros sucesos agudos tales como hipertensión, alta presión sanguínea, arritmia, flujo sanguíneo renal reducido, insuficiencia renal y en casos graves mortalidad, cambiando al paciente de CHF compensada a insuficiencia cardiaca descompensada aguda (AHF) y/o insuficiencia vascular aguda.

Los términos "descompensación cardiaca aguda" y "descompensación aguda" se usan intercambiablemente en la presente, y significan para los fines de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, una incapacidad del músculo cardíaco para compensar la vasoconstricción sistémica y renal debida a desequilibrios neurohormonales en el cuerpo. La descompensación cardiaca aguda se caracteriza por una función cardíaca y regulación de fluidos alteradas, conduciendo al inicio de inestabilidad hemodinámica y cambios fisiológicos (particularmente congestión y edema), y síntomas de insuficiencia cardiaca (más comúnmente disnea). Esta forma de descompensación funcional podría ser mal diagnosticada como causada por un defecto valvular o del miocardio (es decir, un defecto estructural) aunque no se asocia usualmente con la hipotensión. Sin embargo, la "descompensación cardiaca aguda" como se usa en la presente, es una descompensación funcional que frecuentemente se asocia con cualquiera de uno o más de ciertos sucesos de descompensación, incluyendo pero sin limitarse a, disnea, hipertensión, presión sanguínea alta, arritmia, flujo sanguíneo renal reducido, insuficiencia renal y mortalidad. Los pacientes que presentan "descompensación cardiaca aguda", como se usa en la presente, típicamente tienen, pero pueden no haber sido previamente diagnosticados con insuficiencia cardiaca crónica (CHF). Estos pacientes pueden tener antecedentes de enfermedad cardíaca o una ausencia completa de la misma.

"Administrar" se refiere a dar o aplicar a un sujeto un remedio o formulación farmacéutica vía una ruta específica, incluyendo pero sin limitarse a, intravenosamente, subcutáneamente, intra-muscularmente, sublingualmente y mediante inhalación.

El término "vasculatura" se refiere a la red de vasos sanguíneos en un órgano o parte del cuerpo, que incluye arterias y capilares.

El término "vasodilatación equilibrada" significa, para fines de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, una vasodilatación dual que se presenta en la vasculatura sistémica (mayormente arterial) y renal como resultado del enlace de relaxina o un agonista de relaxina con los receptores específicos de relaxina.

- Los términos “desequilibrio neurohormonal” y “desbalance neurohumoral” se usan intercambiablemente en la presente, y se refieren a una perturbación hormonal en el cuerpo que puede conducir a la insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, una señalización excesiva a través de las sendas adrenérgica acoplada Gs o angiotensina acoplada Gq pueden causar desequilibrios neurohormonales. En ambos casos, la señalización neurohormonal excesiva puede causar, así como acelerar, la descompensación funcional (véase Schrier *et al.*, *supra*). Adicionalmente, la señalización neurohormonal excesiva puede causar, así como acelerar, la insuficiencia vascular aguda.
- El término “sobrecarga de fluido”, como se usa en la presente, se refiere a una afección que ocurre cuando la sangre contiene demasiada agua. La sobrecarga de fluido (hipervolemia) comúnmente se ve con la insuficiencia cardiaca que puede causar sobrecarga de fluido por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este fluido, principalmente sal y agua, se acumula en varios lugares en el cuerpo y conduce a un aumento en el peso, hinchamiento en las piernas y brazos (edema periférico), y/o en el abdomen (ascitis). Eventualmente, el fluido entra a los espacios de aire en los pulmones, reduce la cantidad de oxígeno que entra en la sangre, y causa dificultad para respirar (disnea). El fluido también se puede acumular en los pulmones al acostarse en la noche y puede hacer difícil la respiración y el sueño nocturno (disnea nocturna paroxismal). La sobrecarga de fluidos es uno de las 5 características más prominentes de la insuficiencia cardiaca aguda y/o la insuficiencia vascular aguda.
- El término “arritmia cardiaca” significa una afección donde la contracción muscular del corazón se vuelve irregular. Un ritmo inusualmente rápido (más de 100 latidos por minuto) se llama taquicardia. Un ritmo inusualmente lento (menor de 60 latidos por minuto) se llama bradicardia.
- La “isquemia cardiaca” se presenta cuando el flujo de sangre que fluye al músculo cardiaco (miocardio) es obstruido por un bloqueo parcial o completo de una arteria coronaria. Un bloqueo severo, súbito, puede conducir a un ataque cardiaco (infarto al miocardio). La isquemia cardiaca también puede causar un ritmo cardiaco anormal serio (arritmia), la cual puede causar desmayos y en casos severos la muerte.
- El término “patofisiológico” se refiere a una perturbación de cualquier función mecánica, física o bioquímica normal, ya sea causada por una enfermedad, o resultante de una enfermedad o síndrome o afección anormal que puede no 10 calificar para ser llamada enfermedad. La “Patofisiología” es el estudio de las manifestaciones biológicas y físicas de enfermedad conforme se correlacionan con las anormalidades y perturbaciones fisiológicas subyacentes.
- El término “óxido nítrico” y “NO” se usan intercambiablemente en la presente memoria y se refieren a una molécula de señalización importante implicada en muchos procesos fisiológicos y patológicos dentro del cuerpo del mamífero, incluyendo los humanos. El óxido nítrico puede actuar como un vasodilatador que relaja el músculo liso en los vasos 15 sanguíneos, lo cual causa su dilatación. La dilatación de los vasos sanguíneos arteriales (principalmente arteriolas) conduce a una disminución en la presión sanguínea. Se cree que la relaxina provoca al menos alguna vasodilatación a través del óxido nítrico. Como tal, la relaxina se enlaza con receptores específicos de relaxina tales como los receptores LGR7 y LGR8 en las células de músculo liso de la vasculatura lo cual a su vez activa la cascada de endotelina para activar la sintasa de óxido nítrico (NOS) para producir óxido nítrico (Figura 2).
- 30 Los términos “AHF,” “insuficiencia cardiaca aguda” e “insuficiencia cardiaca descompensada aguda” como se usan en la presente se definen por la presencia de todo lo siguiente en análisis: disnea en reposo o con ejercicio mínimo, congestión pulmonar en radiografía de tórax y niveles elevados de péptido natriurético [péptido natriurético del cerebro (BNP) ≥ 350 pg/mL o NT-pro-BNP ≥ 1400 pg/mL].
- 35 El término “disnea” se refiere a la respiración difícil o laboriosa. Es un signo de una variedad de trastornos y es principalmente una indicación de ventilación inadecuada o de insuficientes cantidades de oxígeno en la sangre circulante. El término “ortopnea” se refiere a la respiración difícil o laboriosa cuando se yace acostado, la cual se 40 alivia en una posición vertical (sentada o de pie en oposición a reclinada).
- 45 Los estudios clínicos y los lineamientos prácticos típicamente definen la hipertensión como una presión sanguínea sistólica (SBP) mayor que aproximadamente 140, y la presión sanguínea normal como una presión sanguínea sistólica por debajo de aproximadamente 140, 130 o 120, dependiendo de estudio o lineamiento particular. En el contexto de insuficiencia cardiaca aguda u otra enfermedad cardiaca, la hipotensión se puede caracterizar como una presión sanguínea sistólica por debajo de aproximadamente 110, 100, o 90. En algunas realizaciones preferidas, la frase un “estado normotensor o hipertenso” se refiere a una presión sanguínea sistólica mayor que 125 en el momento del análisis del estudio o de la administración de relaxina.
- 50 Como se usa en la presente, la frase “función renal deteriorada” se define como una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 30 y 75 mL/min/1,73 m², calculada usando la ecuación simplificada de Modificación de Dieta en Enfermedad Renal (sMDRD).
- 55 El término “placebo” se refiere a un tratamiento fisiológicamente inerte que frecuentemente se compara en ensayos de investigación clínica con un tratamiento fisiológicamente activo. Estos ensayos usualmente se llevan a cabo como estudios ciegos dobles y ni el médico tratante ni los pacientes saben si están tomando el fármaco activo o la sustancia sin ningún efecto farmacéutico aparente (placebo). Se ha observado que un paciente que recibe un tratamiento fisiológicamente inerte puede demostrar mejora de su afección si cree que está recibiendo el tratamiento fisiológicamente activo (efecto placebo). Por lo tanto, la inclusión de un placebo en un ensayo asegura que el efecto

estadísticamente significativo se relaciona con el tratamiento fisiológicamente activo y no simplemente un resultado de un efecto placebo.

La definición de “rehospitalización” es un reingreso en el hospital durante un cierto periodo de tiempo después del tratamiento inicial. El periodo de tiempo generalmente depende de la clase de tratamiento y la afección del paciente.

5 Como se usa en la presente el término “muerte cardiovascular” se refiere a la muerte que se debe principalmente a una causa cardiovascular, tal como la muerte debida a un ataque, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva refractaria y cualquier repentino.

10 Un “diurético en asa” significa un fármaco usado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal para reducir los síntomas de hipertensión y edema. Un diurético en asa pertenece a una clase de agentes diuréticos que reducen la reabsorción de sodio y cloro por el riñón conduciendo a una secreción de orina aumentada.

15 El término “aproximadamente” cuando se usa en el contexto de un valor establecido, abarca un intervalo de variación de hasta 10% por encima o abajo del valor establecido (por ejemplo, 90-110% del valor establecido). Por ejemplo, una velocidad de infusión intravenosa (IV) de aproximadamente 30 µg/kg/día, abarca velocidades de infusión intravenosa IV de 27 µg/kg/día a 33 µg/kg/día.

“Terapéuticamente efectivo” se refiere a la cantidad de relaxina farmacéuticamente activa que resultará en un beneficio médico o clínico deseado medible para un paciente, en comparación con el estado de la línea de base del paciente o al estatus de un sujeto no tratado o tratado con placebo (por ejemplo, no tratado con relaxina).

Relaxina

20 La relaxina es una hormona polipéptido que es similar en tamaño y forma a la insulina (véase la Figura 1). Más específicamente, la relaxina es una hormona endocrina y autocrina/paracrina que pertenece a la superfamilia del gen de la insulina. La forma activa de la proteína codificada consiste en una cadena A y una cadena B, unidas entre sí por enlaces disulfuro, dos intercadenas, y una intercadena. De este modo, la estructura se parece mucho a la insulina en la disposición de enlaces disulfuro. En los seres humanos, hay tres genes de relaxina no alélicos conocidos, relaxina-1 (RLN-1 o H1), relaxina-2 (RLN-2 o H2) y relaxina-3 (RLN-3 o H3). H1 y H2 comparten alta homología de secuencias. Hay dos variantes de transcripciones divididas alternativamente que codifican isoformas diferentes descritas para este gen. H1 y H2 se expresan diferencialmente en los órganos reproductivos (Patente de EE.UU. N° 5.023.321 y Garibay-Tupas *et al.*, *Molecular and Cellular Endocrinology* 219:115-125, 2004), mientras que H3 se encuentra principalmente en el cerebro. La evolución de la familia de péptidos de relaxina en sus receptores generalmente es muy conocido en la técnica (Wilkinson *et al.*, *BMC Evolutionary Biology* 5(14):1-17, 2005; y Wilkinson y Bathgate, Capítulo 1, Relaxin and Related Peptides, *Landes Bioscience and Springer Science + Business Media*, 2007).

35 La relaxina activa dos receptores específicos de relaxina, es decir, LGR7 (RXFP1) y LGR8 (RXFP2) así como GPCR135 y GPCR142. LGR7 y LGR8 son receptores acoplados a la proteína G, que contienen repetida leucina enriquecida (LGRs) los cuales representan un subgrupo exclusivo de receptores acoplados a la proteína G. Contienen un dominio de transmembrana heptahelicoidal y un ectodominio glicosilado grande, distamente relacionado con los receptores para las glico-proteo-hormonas, tales como el receptor LH o el receptor FSH. Estos receptores de relaxina se encuentran en el corazón, en el músculo liso, en el tejido conectivo, y en el sistema nervioso central y autónomo. Las relaxinas potentes tales como H1, H2, porcina y la relaxina de ballena poseen ciertas secuencias en común, por ejemplo, la secuencia Arg-Glu-Leu-Val-Arg-X-X-Ile (SEQ ID NO: 3) o casete de enlace. Estas relaxinas activan a los receptores LGR7 y LGR8. Las relaxinas que se desvían de esta secuencia de homología tales como las relaxinas de rata, tiburón, perro y caballo muestran una reducción en la bioactividad a través de los receptores LGR7 y LGR8 (véase Bathgate *et al.* (2005) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1041:61-76; *Receptors for Relaxin Family Peptides*). Sin embargo, similar a la relaxina H2, la relaxina H3 activa al receptor LGR7 (véase Satoko *et al.* (2003) *The Journal of Biological Chemistry* 278(10):7855-7862). Adicionalmente, H3 ha mostrado activar al receptor GPCR135 (véase Van der Westhuizen (2005) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1041:332-337) y al receptor GPCR142. GPCR135 y GPCR142 son dos receptores acoplados a la proteína G relacionados estructuralmente. Los GPCR135 de ratón y de rata exhibe alta homología (es decir, mayor del 85%) con el GPCR135 humano y tienen propiedades farmacológicas muy similares a las del GPCR135 humano. La relaxina-3 humana y de ratón así como de rata se enlaza y activa al receptor GPCR135 de ratón, rata y humano a alta afinidad. En cambio, el GPCR142 de ratón se conserva menos bien (es decir, homología del 74%) con los GPCR142 humano. Los genes GPCR142 de mono, vaca y cerdo fueron clonados y mostraron ser muy homólogos (es decir, mayor que el 84%) al GPCR142 humano. La caracterización farmacológica de GPCR142 de diferentes especies ha mostrado que la relaxina-3 se enlaza al GPCR142 de diferentes especies con alta afinidad (véase Chen *et al.* (2005) *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(1):83-95).

50 La relaxina se encuentra tanto en mujeres como en hombres (véase Tregear *et al.*; Relaxin 2000, *Proceedings of the Third International Conference on Relaxin & Related Peptides* (22-27 Octubre 2000, Broome, Australia). En las mujeres, la relaxina es producida por el cuerpo lúteo del ovario, el pecho, y durante el embarazo, también por la

placenta, el corión, y la decidua. En los hombres, la relaxina se produce en los testículos. Los niveles de relaxina aumentan después de la ovulación como resultado de su producción por el cuerpo lúteo y su máximo se alcanza durante el primer trimestre, no hacia el final del embarazo. En ausencia del embarazo su nivel declina. En los seres humanos, la relaxina representa un papel en el embarazo, al aumentar la motilidad del esperma, regular la presión

5 sanguínea, controlar la frecuencia cardíaca y liberar oxitocina y vasopresina. En los animales, la relaxina amplía el hueso púbico, facilita el trabajo de parto, ablanda el cérvix (maduración cervical), y relaja la musculatura uterina. En los animales, la relaxina también afecta el metabolismo de colágeno, inhibiendo la síntesis de colágeno y aumentando su descomposición al aumentar las metaloproteinasas de la matriz. También aumenta la angiogénesis y es un vasodilatador renal.

10 La relaxina tiene las propiedades generales de un factor de crecimiento y es capaz de alterar la naturaleza del tejido conectivo e influenciar la contracción del músculo liso. Se cree que H1 y H2 se expresan principalmente en el tejido reproductivo, mientras que se sabe que H3 se expresa principalmente en el cerebro (*supra*). Como se describe en la presente, H2 representa un papel importante en la función cardiovascular y cardio-renal y de este modo se puede usar para el tratamiento de enfermedades asociadas. H1 y H3, debido a su homología con H2, se considera que son 15 convenientes para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Adicionalmente, los agonistas de relaxina farmacéuticamente efectivos con actividad parecida a la relaxina serían capaces de activar los receptores de relaxina y provocar una respuesta parecida a relaxina.

Pacientes con Insuficiencia cardiaca aguda (AHF)

20 La AHF es la causa más común para el ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años y por morbilidad relacionada con insuficiencia cardiaca congestiva (Cotter *et al.*, *American Heart Journal* 155(1):9-18, 2008). A pesar del avance hecho en reducir la mortalidad, las terapias de fármacos para la insuficiencia cardiaca crónica (sistólica), que incluyen inhibidores de enzima que convierte la angiotensina, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, β -bloqueadores, y antagonistas de aldosterona, no se ha hecho un avance comparable en la técnica para la AHT, en donde tanto la terapia como la mortalidad no han cambiado significativamente durante los pasados 30 años (Allen 25 *et al.*, *CMAJ* 176:797-805, 2007). Los fármacos clásicos para la insuficiencia cardiaca aguda tales como los diuréticos de asa, nitroglicerina/nitroprusida, dobutamina, o milrinona no han sido capaces de mejorar los resultados de la insuficiencia cardiaca aguda (Allen *et al.*, *supra*). Lo mismo es cierto para las estrategias terapéuticas que incluyen el bloqueo del receptor de endotelina-1 con TEZOSENTAN, el antagonismo del receptor vasopresina V2 usando TOLVAPTAN, el péptido natriurético NESIRITIDA, y LEVOSIMENDAN los cuales combinan las propiedades 30 de sensibilización al calcio y vasodilatadoras. La disfunción renal crónica frecuentemente es una parte de la compleja morbilidad de la AHF, particularmente en pacientes más ancianos con insuficiencia cardiaca aguda. El deterioro de la función renal puede inducir o empeorar la insuficiencia cardiaca aguda (es decir, el síndrome cardiorrenal) y se relaciona con morbilidad significativa en la población con AHF. De acuerdo con el registro de 35 ADHERE (Heywood, *Heart Fail. Rev.* 9:195-201, 2004), el deterioro de la función renal se correlaciona con un pronóstico peor para la AHF. Por lo tanto, el tratamiento con relaxina proporciona a terapia novedosa para la insuficiencia cardiaca aguda con efectos renales favorables, la cual mejora significativamente el pronóstico para los pacientes que son parte de la población con insuficiencia cardiaca aguda. De conformidad, se puede usar la relaxina farmacéuticamente activa para el tratamiento de estos pacientes de insuficiencia cardiaca aguda, o sujetos 40 afectados con sucesos o síntomas de descompensación cardiaca aguda, o sujetos afectados con descompensación cardiaca aguda que se asocia con la AHF.

Los pacientes con AHF se pueden clasificar en tres grupos basándose en su presión sanguínea sistólica en el momento de la presentación (véase, por ejemplo, Gheorghiade *et al.*, *JAMA*, 296: 2217-2226, 2006; y Shin *et al.*, *Am J Cardiol*, 99 [suplemento]:4A-23A. 2007). Los tres grupos incluyen: 1) el grupo hipotensivo (presión sanguínea baja); 2) el grupo normotensivo (presión sanguínea normal) y 3) el grupo hipertenso (presión sanguínea alta).

45 Los pacientes hipotensos con AHF que tienen una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (LVEF) muy baja se describen como que tienen "gasto cardíaco bajo" o "choque cardiogénico". Estos pacientes hipotensos de insuficiencia cardiaca aguda tienen corazones que fallan en bombear adecuadamente la sangre, lo que significa que se reduce el porcentaje de sangre en el ventrículo que es bombeada hacia afuera con cada contracción.

50 Los pacientes normotensos con AHF tienen presión sanguínea más alta y típicamente una LVEF mayor que los pacientes hipotensos con AHF y algunas veces se describen como que tienen "insuficiencia cardíaca". La causa de la AHF en estos pacientes es una combinación tanto de una función cardíaca deprimida como vasoconstricción.

55 Los pacientes hipertensos con AHF tienen una mayor presión sanguínea y típicamente una mayor LVEF que los pacientes normotensos con AHF y generalmente se describen como que tienen "insuficiencia vascular". Aunque estos pacientes tienen algún grado de función cardíaca anormal, la causa predominante de su AHF es la vasoconstricción.

Los datos actuales indican que la insuficiencia vascular y la insuficiencia cardíaca pueden ser los tipos más comunes de AHF, en oposición con el bajo gasto cardíaco (ADHERE Scientific Advisory Committee, Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) (Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca Descompensada Aguda) Core Module Q1 2006 Final Cumulative National Benchmark Report, Scios, Inc. pp. 1-19, 2006). Muchos pacientes

que presentan signos y síntomas de insuficiencia cardiaca aguda, que incluye congestión pulmonar en rayos X, dificultad de respiración (disnea) y presión sanguínea normal (normotenso) o alta (hipertenso) han presentado función ventricular izquierda preservada (generalmente >40% EF). Estos pacientes de insuficiencia cardiaca aguda exhiben problemas con excesiva vasoconstricción y con llenar el ventrículo con sangre, en vez de la capacidad del ventrículo para bombear la sangre. Estos pacientes claramente son distinguibles de los pacientes hipotensos con AHF.

El tratamiento tradicional del gasto cardíaco bajo o choque cardiogénico (AHF hipotensa) implica agentes farmacológicos que causan que el corazón se contraiga más fuerte (inotrópico) y/o más rápido (cronotrópico) para mantener la perfusión de los órganos vitales (véase, por ejemplo, Nieminen *et al.*, *Eur Heart J*, 26:384-416, 2005; y Shin *et al.*, *Am J Cardiol*, 99 [suplemento]:4A-23A, 2007). Sin embargo, los pacientes normotensos (insuficiencia vascular) e hipotensos (insuficiencia cardiaca) con HF son extremadamente sensibles a los cambios en la frecuencia cardíaca ya que un aumento en la frecuencia cardíaca reduce el tiempo de llenado entre las contracciones vasculares, y entonces baja el volumen de sangre llenando el ventrículo (Satpathy *et al.*, *American Family Physician*, 73:841-846, 2006). Por esta razón, los tratamientos para la insuficiencia cardiaca aguda que aumentan la frecuencia cardíaca serían perjudiciales a los pacientes hipotensos con insuficiencia cardiaca aguda, si no contraindicados (Satpathy *et al.*, *supra*).

Generalmente, la relaxina farmacéuticamente efectiva se debería administrar a una elocidad constante para proporcionar alivio seguro y conseguir un estado estacionario en el paciente. Por ejemplo se describe administrar relaxina intravenosamente para mantener una concentración en suero de relaxina de desde aproximadamente 1 a 500 ng/mL. Más específicamente, la administración de relaxina se continúa para mantener una concentración en suero de relaxina de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 500 ng/mL, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 300 ng/mL, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 75 ng/mL. La relaxina farmacéuticamente efectiva se administra a aproximadamente 30 µg/kg/día. Particularmente, las situaciones agudas se tratan normalmente con una dosis de carga (bolo) debido a que el paciente es "agudo" y necesita alivio al instante. Sin embargo, esto puede conducir a una situación donde el paciente es sobrecompensado, así, conduciendo al empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca síntomas o incluso la muerte. Como se describe en la presente memoria, la administración de relaxina a una velocidad constante en situaciones agudas es una forma de administración segura y efectiva.

El tratamiento con relaxina da como resultado una vasodilatación equilibrada

Sin desear estar obligado por la teoría, el efecto benéfico de la relaxina se cree que es un resultado directo de la relaxina actuando como un vasodilatador específico de receptor en la vasculatura renal y sistémica al enlazarse a receptores específicos de relaxina que se encuentran en el tejido de músculo liso de la vasculatura. Esto a su vez da como resultado una vasodilatación equilibrada ya que tanto las arterias sistémicas como renales se vasodilatan de una manera moderada pero efectiva sin causar hipotensión en el paciente tratado. Esta propiedad de la relaxina como un vasodilatador específico de receptor y equilibrador es particularmente ventajoso en el contexto en el cual es deseable obtener una vasodilatación aumentada en áreas específicas del cuerpo donde la vasoconstricción causa un serio efecto de enfermedad tal como en las arterias que suministran sangre al corazón y a los riñones. Notablemente, la vasodilatación equilibrada ocurre sin causar ningún efecto secundario perjudicial durante el proceso de tratamiento. Un problema común con el tratamiento con vasodilatadores no específicos es que es esos fármacos frecuentemente conducen a efectos secundarios serios en los pacientes tratados, principalmente debido a que los agonistas generales actúan demasiado potente y no-específicamente. En cambio, el efecto moderado de la relaxina lentamente aumenta la vasodilatación en áreas del cuerpo donde más se necesita. Es importante notar que el tratamiento con relaxina no causa hipotensión como es el caso con muchos fármacos que sobrecompensan la vasoconstricción. En particular, los vasodilatadores no-específicos pueden causar que las arterias y venas grandes y pequeñas en todo el cuerpo se dilaten excesivamente, causando hipotensión. De este modo, cuando el paciente recibe una composición farmacéutica con relaxina farmacéuticamente activa o un agonista de relaxina farmacéuticamente efectivo el cual se dirige a los vasos sanguíneos sistémicos y renales vía los receptores específicos localizados de relaxina (por ejemplo, los receptores LRG7, LGR8, GPCR135, GPCR142) el resultado es una vasodilatación equilibrada sin hipotensión.

En consecuencia, se puede usar la relaxina para reducir los sucesos de descompensación cardiaca al seleccionar sujetos humanos que incluyen pacientes de insuficiencia cardiaca aguda y/o individuos con síntomas de insuficiencia cardiaca aguda y/o individuos que padecen insuficiencia vascular aguda quienes se presentan con descompensación cardiaca aguda, y administrar a esos sujetos una formulación farmacéutica con relaxina farmacéuticamente activa. La relaxina reduce los sucesos de la descompensación cardiaca aguda al enlazarse a los receptores de relaxina (por ejemplo, los receptores LRG7, LGR8, GPCR135, GPCR142) dando como resultado una vasodilatación equilibrada, es decir, una vasodilatación dual tanto en la vasculatura sistémica como la renal. Basado en esos mismos principios, se puede usar la relaxina para el tratamiento de la descompensación cardiaca en sujetos humanos que incluyen pacientes con AHF y/o individuos asociados con síntomas de AHF y/o individuos que padecen insuficiencia vascular aguda. Se describe que la administración de relaxina es continua hasta mantener una concentración en suero de relaxina de aproximadamente 10 ng/mL o mayor. La relaxina también ha mostrado que es completamente eficaz a una concentración en suero de 3-6 ng/mL. Así, los métodos de la presente descripción incluyen administraciones que dan como resultado estas concentraciones en suero de relaxina. Estas

concentraciones de relaxina pueden mejorar o reducir los sucesos de descompensación tales como la disnea, hipertensión, arritmia, flujo sanguíneo renal reducido e insuficiencia renal. Además, estas concentraciones de relaxina pueden mejorar o reducir el desequilibrio neurohormonal, la sobrecarga de fluidos, la arritmia cardiaca, la isquemia carciada, el riesgo de mortalidad, tensión cardiaca, resistencia vascular, y similares.

- 5 La duración del tratamiento con relaxina puede ser indefinidamente para algunos sujetos, o de preferencia estar en el intervalo de variación de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas dependiendo del paciente, y uno o más tratamientos repetidos opcionales conforme sea necesario. Por ejemplo, con respecto a la frecuencia de administración, la administración de relaxina puede ser una infusión continua que dure desde aproximadamente 8 horas a 48 horas de tratamiento. La relaxina se puede dar continuamente o intermitentemente vía intravenosa o por administración subcutánea (o intradérmica, sublingual, por inhalación, o mediante una bomba de infusión utilizable). Para la administración intravenosa, la relaxina se puede administrar mediante bomba de jeringa o a través de una bolsa IV. La bolsa IV puede ser una solución salina estándar, una solución salina mitad normal, dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer lactada o una solución similar en una bolsa IV de 100, 250, 500 ó 1000 mL. Para la infusión subcutánea, la relaxina se puede administrar mediante un conjunto de infusión subcutáneo conectado a una bomba de infusión utilizable. Dependiendo del sujeto, la administración de relaxina se mantiene durante un periodo específico de tiempo o durante tanto tiempo como sea necesario para alcanzar la estabilidad en el sujeto.

Algunos sujetos son tratados indefinidamente mientras que otros se tratan por periodos específicos de tiempo. También es posible tratar a un sujeto una vez y no otra con relaxina como sea necesario. De este modo, la administración se puede continuar durante un periodo de tiempo suficiente para mantener una insuficiencia cardiaca crónica compensada estable dando como resultado una mejora o la reducción de los sucesos de descompensación cardiaca agudos, incluyendo pero sin limitarse a, disnea, hipertensión, alta presión arterial, arritmia, flujo sanguíneo renal reducido y la insuficiencia renal. La relaxina se puede administrar en dosis más altas si es necesario para prevenir la muerte debido a la insuficiencia cardiaca aguda y/o insuficiencia vascular aguda asociada con complicaciones tales como un súbito paro cardiaco.

25 **El tratamiento con relaxina no causa toxicidad renal y tiene diurético reducido**

La disfunción renal es una complicación común y progresiva de la insuficiencia cardiaca crónica. El curso clínico típicamente fluctúa por el estado clínico del paciente y su tratamiento. A pesar del reconocimiento creciente de la frecuente presentación de la disfunción cardiaca y renal combinada, también llamada el "Síndrome cardiorrenal", es una pato-fisiología subyacente que no está bien entendida. No se ha logrado en la técnica consenso respecto a su manejo apropiado. Debido a que los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica están sobreviviendo más tiempo y mueren menos frecuentemente de arritmia cardiaca, el síndrome cardiorrenal es cada vez más importante y se necesita un manejo apropiado (Gary Francis (2006) *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 73(2):1-13). La descripción resuelve esta necesidad. Describe un método para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada aguda (AHF) y/o la insuficiencia vascular aguda en un sujeto humano quien también padece insuficiencia renal. Este método incluye seleccionar un sujeto humano con síntomas de descompensación cardiaca aguda e insuficiencia renal, en donde el sujeto tiene una vasculatura sistémica y renal que comprende receptores de relaxina. La relaxina se administra al sujeto y realiza una acción dual al enlazarse a los receptores de relaxina en la vasculatura sistémica y renal, dando como resultado una vasodilatación equilibrada. Como se notó anteriormente, estos sujetos reciben relaxina humana farmacéuticamente activa (por ejemplo, sintética, recombinante) o un agonista de relaxina farmacéuticamente efectivo en una cantidad de 30 pg/kg/día. Lo más preferiblemente, se describe que la administración de relaxina se continúa hasta mantener una concentración en suero de 10 ng/ml o mayor. Dependiendo del sujeto, la administración de relaxina se mantiene durante un periodo de tiempo específico o tanto como se necesite para alcanzar la estabilidad del sujeto. Por ejemplo, la duración del tratamiento de relaxina se mantiene preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas, más preferiblemente de aproximadamente 8 h a aproximadamente 72 h, dependiendo del paciente, y uno o más repeticiones del tratamiento según se necesite.

Los sujetos que sufren de insuficiencia renal asociada con AHF frecuentemente también experimentan elevados niveles de péptido natriurético cerebral (BNP). El péptido natriurético cerebral se sintetiza en los ventrículos cardíacos como respuesta a la insuficiencia cardiaca y a la disfunción del ventrículo izquierdo. Se usa como un marcador diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. Sus efectos incluyen la vasodilatación sistémica y la vasodilatación desequilibrada en el riñón, es decir, la constricción arteriolar eferente y la vasodilatación de arteriola aferente. Como se describe en la presente, los niveles del péptido natriurético del cerebro (BNP) se reducen cuando se administra relaxina a los pacientes con AHF y/o a los pacientes con insuficiencia vascular aguda. Esto hace al BNP un marcador conveniente de la AHF ya que se reduce conforme la gravedad de la ahf se reduce. El monitoreo de los niveles de péptido natriurético del cerebro (BNP) en pacientes que son tratados con relaxina es, así, una manera conveniente para valorar el riesgo de mortalidad asociada con la AHF y/o la insuficiencia vascular aguda. Así, la invención proporciona un método para reducir el riesgo de mortalidad en un sujeto humano con síntomas de descompensación cardiaca aguda. La relaxina se administra en una cantidad efectiva para reducir la descompensación cardiaca aguda en el sujeto al enlazarse a los receptores de relaxina en la vasculatura del sujeto, mediante lo cual da como resultado niveles reducidos de BNP. Los niveles reducidos de BNP se pueden medir físicamente para predecir riesgo de mortalidad en el paciente de AHF y/o insuficiencia vascular aguda. Generalmente, los niveles reducidos de BNP se deben a estrés cardiaco reducido consecuente de una reducción en

la resistencia vascular. La reducción en la resistencia vascular se debe a su vez a la vasodilatación equilibrada la cual es el resultado del enlace de la relaxina a los receptores de relaxina que se encuentran en las células del músculo liso de la vasculatura.

5 La relaxina causa toxicidad renal baja o ninguna cuando se da a pacientes con AHF y/o insuficiencia vascular aguda en comparación con la mayoría de los fármacos disponibles. Aún con concentraciones en suero mayores de aproximadamente 75 ng/mL, la relaxina es mucho menos tóxica que los medicamentos actualmente disponibles (por ejemplo, diuréticos de asa tales como furosamida, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina tales como el captopril, bloqueadores del receptor de angiotensina tal como el candesartan, y similares). Una característica importante de esta invención es que la relaxina conserva la función renal al mismo tiempo que causa de poca a ninguna toxicidad renal durante el tratamiento. Aunque los fármacos existentes pueden preservar algo de la función renal también aumentan la toxicidad renal en los pacientes. Esta toxicidad renal deteriora adicionalmente la afección del corazón. En comparación, la administración de relaxina logrará un mantenimiento de estado estable en la mayoría de los pacientes debido a la ausencia de toxicidad renal. Esto permite que la población con AHF inestable y/o insuficiencia vascular aguda reviertan de nuevo a una población más estable de CHF o alcanzar una 10 afección estable donde la probabilidad de exacerbar la insuficiencia cardiaca se reduce significativamente.

15

Composiciones y formulaciones de relaxina

20 La relaxina se formula como un producto farmacéutico para usarse según la reivindicación 1. Los detalles generales de las técnicas para la formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton Pa.). Las formulaciones farmacéuticas que contienen relaxina farmacéuticamente activa se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de productos farmacéuticos. Las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa usada según la reivindicación 1 están formuladas para administración intravenosa.

25 En la presente memoria hay fármacos que se administran por inyección intravenosa. Las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes convenientes y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijados estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, se pueden igualmente usar ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

30

35 Como se describe en la presente memoria, las formulaciones farmacéuticas para la administración oral se pueden formular usando vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica en dosificaciones convenientes para la administración oral. Estos vehículos permiten que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pasta aguada, suspensiones, etc., convenientes para la ingestión por el paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de la combinación de compuestos de relaxina con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales convenientes, si se desea, para obtener comprimidos o píldoras. Los excipientes sólidos convenientes son rellenos de carbohidrato o proteínas que incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidones de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo la arábiga y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes o solubilizantes, tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar, ácido algínico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las preparaciones farmacéuticas de la descripción que también se pueden usar oralmente son, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas hechas de gelatina y un recubrimiento como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener relaxina mezclada con un relleno o aglutinante tal como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos de relaxina se pueden disolver o suspender en líquidos convenientes, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

40

45 Las suspensiones acuosas de la invención contienen relaxina en mezcla con excipientes convenientes para la elaboración de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboxi-metil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatina que se presenta naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de la condensación del óxido de alquíleno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de la condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol), un producto de la condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietilen-sorbitol), o un producto de la condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y de hexitol anhídrido (por ejemplo, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más

50

55

60

conservadores tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tal como sacarosa, aspartame o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar por la osmolaridad.

- 5 Las suspensiones de aceite se pueden formular suspendiendo relaxina en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.
- 10 Los polvos dispersables y los gránulos de la descripción convenientes para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua se pueden formular a partir de relaxina en mezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquís, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes convenientes incluyen gomas que se presentan naturalmente, tales como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfatidas que se presentan naturalmente, tales como lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán, y productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes.
- 20 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un agente de demulcente, un conservador, un agente saborizante o un colorante.

Administración y régimen de dosificación de las formulaciones de relaxina

- 25 Las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa se administran tal como se define en la reivindicación 1. La administración variará con la farmacocinética y otras propiedades de los fármacos y del estado de salud del paciente. Las directrices generales se presentan a continuación.
- 30 Los métodos de la invención reducen los sucesos de la descompensación cardiaca aguda en sujetos quienes padecen descompensación cardiaca aguda asociada con AHF y/o insuficiencia vascular aguda, y/o afecciones relacionadas. Adicionalmente, los métodos de la descripción tratan la descompensación cardiaca aguda en sujetos quienes padecen descompensación cardiaca aguda asociada con AHF, que incluye pacientes con AHF y/o pacientes con insuficiencia vascular aguda. La cantidad de relaxina sola o en combinación con otro agente o fármaco (por ejemplo, diurético) que sea adecuado para lograr esto, se considera la dosis terapéuticamente efectiva. El programa de dosificación y las cantidades efectivas para este uso, es decir, el "régimen de dosificación", dependerá de una variedad de factores, que incluyen la etapa de la enfermedad o afección, la gravedad de la enfermedad o afección, la gravedad de los efectos secundarios adversos, el estado general de salud del paciente, el estado físico del paciente, su edad y similares. Para calcular el régimen de dosificación para un paciente, también se toma en consideración el modo de administración. El régimen de dosificación también toma en consideración la farmacocinética, es decir, la tasa de absorción, la biodisponibilidad, el metabolismo, la eliminación, y similares.
- 35 40 Basado en estos principios, se puede usar la relaxina para el tratamiento de la descompensación cardiaca en sujetos humanos que incluyen a los pacientes con AHF y/o los individuos asociados con síntomas de AHF y/o individuos que padecen insuficiencia vascular aguda.
- 45 La descripción proporciona relaxina y un diurético para su administración simultánea, separada o secuencial. La invención también proporciona relaxina y un diurético para el uso combinado en terapia. La invención también proporciona la combinación de relaxina y un diurético para su uso en terapia. La invención también proporciona el uso de relaxina y un diurético en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda. La invención también proporciona el uso de relaxina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sucesos de la descompensación cardiaca aguda, en donde el medicamento se prepara para la administración con un diurético. La invención también proporciona el uso de un diurético en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde el medicamento se prepara para su administración con relaxina. La invención también proporciona relaxina y un diurético para su uso en un método para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda.
- 50 55 La invención además proporciona relaxina para su uso en un método para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde se prepara la relaxina para su administración con un diurético. La invención también proporciona un diurético para su uso en un método para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde la relaxina se prepara para la administración con relaxina. La invención también proporciona relaxina para su uso en un método para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde se administra la relaxina con un diurético. La invención también proporciona un diurético para su uso en un método para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde se

administra la relaxina con relaxina.

Además se contempla el uso de relaxina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde el paciente previamente (por ejemplo, algunas horas antes, uno o más días antes, etcétera) ha sido tratado con un diurético. En una realización, el diurético está todavía activo en vivo en el paciente. La invención también proporciona el uso de un diurético en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sucesos de descompensación cardiaca aguda, en donde el paciente previamente ha sido tratado con relaxina.

El estado de la técnica permite que el médico determine el régimen de dosificación de relaxina para cada paciente individual. Como un ejemplo ilustrativo, las directrices proporcionadas más adelante para la relaxina se pueden usar como una guía para determinar el régimen de dosificación, es decir, el programa de dosis y los niveles de dosificación, de las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa administrada cuando se practican los métodos de la descripción. Como una directriz general, se espera que la dosis diaria de relaxina humana H2 farmacéuticamente activa (por ejemplo, sintética, recombinante) se administre a 30 µg/kg/día. Lo más preferiblemente, la administración de relaxina se continúa para mantener una concentración en suero de relaxina de 10 ng/mL o mayor. La relaxina también ha mostrado ser completamente efectiva a una concentración en suero de 3-6 ng/mL (véase la Figura 6, *vide infra*). De este modo, los métodos de la presente descripción incluyen administraciones que dan como resultado estas concentraciones en suero de relaxina. Estas concentraciones de relaxina pueden mejorar o reducir los sucesos de descompensación tales como disnea, hipertensión, presión sanguínea alta, arritmia, flujo sanguíneo renal reducido, insuficiencia renal y mortalidad. Además, estas concentraciones de relaxina pueden mejorar o reducir el desequilibrio neurohormonal, la sobrecarga de fluido, la arritmia cardiaca, la isquemia cardiaca, el riesgo de mortalidad, el estrés cardiaco, la resistencia vascular, y similares. Dependiendo del sujeto, la administración de relaxina se mantiene durante un periodo de tiempo específico o tanto tiempo como sea necesario para lograr la estabilidad en el sujeto.

Se pueden administrar una sola o múltiples administraciones de formulaciones de relaxina dependiendo de la dosificación y frecuencia conforme sea requerido y tolerado por el paciente que padece descompensación cardiaca aguda, AHF y/o afecciones relacionadas con la AHF y/o los individuos que padecen insuficiencia vascular aguda. Las formulaciones deberán proporcionar una cantidad suficiente de relaxina para efectivamente mejorar la afección. Una formulación farmacéutica típica para la administración intravenosa de relaxina dependería de la terapia específica. Por ejemplo, la relaxina se puede administrar a un paciente a través de monoterapia (es decir, con ningún otro medicamento concomitante) o en terapia de combinación con otro medicamento tal como un diurético u otro fármaco. En una realización, la relaxina se administra a un paciente diariamente como monoterapia. En otra realización, la relaxina se administra a un paciente diariamente como terapia de combinación con otro fármaco. Particularmente, las dosificaciones y las frecuencias de la relaxina administrada a un paciente pueden variar dependiendo de la edad, el grado de enfermedad, la tolerancia al fármaco, y las medicaciones y condiciones concomitantes.

En algunas realizaciones, se proporciona la relaxina como una solución a 1 mg/mL (3.5 mL en frascos de vidrio de 5 mL). El placebo, que es idéntico al diluyente para la relaxina, se proporciona en frascos idénticos. La relaxina o el placebo se administran intravenosamente al paciente en volúmenes pequeños usando una bomba de jeringa en combinación con solución salina normal en una configuración a cuestas. Tubos compatibles y una llave de paso de 3 vías, los cuales se han probado y calificado para su uso con relaxina, se usan para administrar la formulación de relaxina. Se administran las dosis con base en el peso y se ajustan para cada paciente ajustando la velocidad del fármaco de relaxina administrada por la bomba de infusión. En algunas realizaciones, cada sujeto es dosificado hasta por 48 horas con el fármaco de estudio.

PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos específicos pretenden ilustrar la invención y no deberán considerarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

Abreviaturas: AHF (insuficiencia cardiaca aguda o insuficiencia cardiaca descompensada aguda); AUC (área bajo la curva); BNP (péptido natriurético del cerebro); (BP) presión sanguínea; BUN (nitrógeno de urea en sangre); CHF (insuficiencia cardiaca congestiva); CI (índice cardiaco); CO (gasto cardiaco); CrCl (eliminación de creatinina); DBP (presión sanguínea diastólica); dL (decilitros); eGFR (tasa de filtración glomerular estimada); h (hora); HR (frecuencia cardiaca); ICU (unidad de cuidados intensivos); IV (intravenosa); IVCD (retarde de conducción intraventricular); kg (kilogramo); L (litro); LAHB (semibloque anterior izquierdo); LBBB (bloque de rama de haz izquierdo); LVEDP (presión diastólica extrema ventricular izquierda); LVEF (fracción de eyeción ventricular izquierda); mcg o µg (microgramos); mEq (miliequivalentes); MI (infarto al miocardio); mIU (mili-unidades internacionales); mL (mililitro); NYHA (Asociación Cardiaca de Nueva York); PAH (para-amino-hipurato); PAP (presión arterial pulmonar); PCWP (presión capilar pulmonar en cuña); PD (farmacodinámica); RAP (presión auricular derecha); RBBB (bloque de rama de haz derecho); RBF (flujo de sangre renal); rhRlx o rhRLX (relaxina humana recombinante); Rlx o RLX (relaxina); RR (frecuencia respiratoria); SBP (presión sanguínea sistólica); SI (índice de ataque); sMDRD (Modificación de Dieta en Enfermedad Renal modificada); SQ (SQ subcutánea); SVR (resistencia sistémica vascular); T (temperatura); VAS (escala analógica visual); VF (fibrilación ventricular); VT (taquicardia ventricular); y WHF (empeoramiento de la

insuficiencia cardiaca).

EJEMPLO 1

Estudio de relaxina humana recombinante en pacientes con esclerosis sistémica

Vista general. También se han llevado a cabo ensayos clínicos con relaxina en pacientes con esclerosis sistémica. 257 sujetos humanos quienes padecen esclerosis sistémica, una sería enfermedad fibrótica, han sido tratados con relaxina mediante infusión continua y subcutánea (SQ) durante seis meses. Los resultados, los cuales incluyen información de seguridad extensiva y a largo plazo, han mostrado que estos pacientes no experimentaron ningún suceso hipotensivo serio como resultado de la relaxina (Figura 4), lo que confirma los últimos hallazgos de la CHF. Los ensayos de esclerosis sistémica mostraron que la administración de relaxina fue asociada con disminuciones estables en la presión sanguínea, sin episodios serios de hipotensión, y un aumento estadísticamente significativo en la eliminación de creatinina predicha (véase la Figura 5). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la administración de relaxina fue asociada con una vasodilatación sistémica y renal balanceada.

Adicionalmente, 570 sujetos humanos han sido tratados con relaxina en 19 ensayos terminados. Estos sujetos incluyen pacientes con fibromialgia, mujeres que están pasando por donación de óvulos, mujeres embarazadas a término, voluntarios hombres y mujeres sanas, adultos sanos que pasan por terapia de ortodoncia, y pacientes con esclerosis sistémica.

Resultados y Conclusión. Como se describe en la presente, la relaxina se puede administrar con seguridad en sujetos con una variedad de condiciones subyacentes. En varios de estos ensayos, los datos sugieren que la relaxina causa vasodilatación sistémica y renal balanceada.

EJEMPLO 2

Estudio de relaxina humana recombinante en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

Vista general. Se llevó a cabo un ensayo clínico en múltiples centros, aleatorio, doblemente ciego, controlado con placebo, para determinar la seguridad y la eficacia de la relaxina humana recombinante (rhRLX) en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) descompensada. Los términos CHF descompensada CHF e insuficiencia cardiaca aguda (AHF) se usan intercambiablemente en la presente. Los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda (definido como que incluye todos de disnea en reposo o con ejercicio mínimo, congestión pulmonar como es evidente por edema intersticial en radiografía de tórax, y un BNP o NTproBNP elevado), y que tenga una tasa de filtración glomerular estimada de 30-75 mL/min/1,73m² y a SBP >125 en el momento de la selección fueron elegibles para la selección al azar dentro de 16 horas desde la presentación para el cuidado estándar de la insuficiencia cardiaca aguda más una infusión IV durante 48-hora de placebo o relaxina (RLX; 10, 30, 100 o 250 µg/kg/día) y hubo seguimiento hasta el día 180. Se inscribió un total de 234 pacientes en el estudio.

Criterios de inclusión. Hombres y mujeres de 18 años o más fueron hospitalizados por AHF, con presión sanguínea preservada o elevada y con función renal deteriorada fueron elegibles para su inclusión en el estudio. La insuficiencia cardiaca aguda se definió por la presencia de todo lo siguientes en la selección: disnea en reposo o con ejercicio mínimo, congestión pulmonar en radiografía de tórax y niveles elevados de péptido natriurético [péptido natriurético del cerebro (BNP) ≥ 350 pg/mL o NT-pro-BNP ≥ 1400 pg/mL]. Presión sanguínea sistólica (SBP) tenía que ser >125 en el momento de la selección. La función renal deteriorada se definió como una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 30 y 75 mL/min/1,73 m², calculada usando la ecuación de la Modificación de Dieta en Enfermedad Renal (sMDRD) modificada (Levey y colaboradores, Ann Intern Med, 130:461-470, 1999). La selección al azar se presentó dentro de las 16 horas de presentación inicial. Los pacientes tuvieron que calificar después del recibo de al menos 40 miligramos de furosemida intravenosa (IV) (o una dosis equivalente de diurético de asa).

Criterios de exclusión. Fiebre (temperatura mayor de 38°C); nefropatía aguda inducida por contraste o reciente administración de contraste; tratamiento en curso o planeado IV con agentes inotrópicos positivos, vasopresores, vasodilatadores (con la excepción de nitratos IV infusionados a una dosis ≤0,1 mg/kg/hora si SBP>150), o soporte mecánico (bomba de globo intra-aórtico, intubación endotraqueal, ventilación mecánica o cualquier dispositivo de asistencia ventricular); enfermedad pulmonar severa; enfermedad valvular cardiaca estenótica significativa; trasplante previo de órgano 0% por trasplante cardiaco; diagnóstico clínico de síndrome coronario agudo dentro de 45 días antes de la selección; cirugía mayor dentro de los 30 días de selección; hematocrito menor del 25%; suceso neurológico mayor dentro de 45 días antes de la selección; nivel de troponina en la selección mayor que 3 veces el límite superior de lo normal; insuficiencia cardiaca aguda causada por arritmias importantes; edema pulmonar no cardiaco; o enfermedad del hígado conocida importante.

Fármaco de Estudio. Relaxina humana recombinante (rhRLx) fue producida usando un proceso registrado como un precursor de cadena única, denominado Mini-C-pro-relaxina, en una cepa de *E. coli* recombinante. Los cuerpos de inclusión que contienen el precursor fueron liberados de las células mediante homogenización y se recuperaron por centrifugación. La Mini-C-pro-relaxina se extrajo de los cuerpos de inclusión, se redobló con un regulador de reducción-oxidación (con el fin de construir los puentes disulfuro), y parcialmente se purificó mediante la adsorción

de sílice y cromatografía de intercambio de iones. La secuencia delantera y el péptido que conecta la cadena B a la cadena A fueron removidos entonces enzimáticamente. La relaxina resultante se purificó entonces mediante tres pasos sucesivos de cromatografía (intercambio de iones y fase inversa). La formulación del producto se logró mediante ultra- y diafiltración. La rhRlx se formuló como una solución parenteral regulada con acetato estéril.

5 *Procedimientos del estudio.* El estudio fue aprobado por los comités de ética relevantes, las juntas de revisión institucionales y las autoridades reglamentarias, y se llevó a cabo bajo los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento por escrito antes de su participación. Los pacientes que consintieron y satisficieron todos los criterios de inclusión al estudio y ninguno de los criterios de exclusión se seleccionaron al azar para recibir de manera doblemente ciega, ya sea placebo o relaxina IV a 10, 30, 100 o 250 µg/kg/día durante 48 horas en adición a la terapia estándar para la insuficiencia cardiaca aguda a la discreción del investigador. El placebo usado para el estudio fue la misma solución que el diluyente usado para preparar la dosis de 100 µg/kg/día. La proporción de selección al azar fue de 3:2:2:2:2, respectivamente. La relaxina (Corthera, San Mateo, CA) fue elaborada usando técnicas recombinantes y fue idéntica a la hormona de péptido que se presenta naturalmente. Por protocolo, la infusión del fármaco de estudio iba a ser terminado si la SBP del paciente se redujera a <100 o por >40 en comparación con la línea de base en dos mediciones sucesivas, separadas por 15 minutos. A los investigadores no se les prohibió utilizar ninguna medicación estándar que se creyera necesaria para el tratamiento de a los pacientes inscritos en el estudio, que incluye vasodilatadores adicionales. Después de un periodo de limpieza de 4 horas durante el cual los vasodilatadores IV vasodilatadores, los inotropos puros IV y los alimentos fueron retenidos, se valoraron la hemodinámica, renal, y las respuestas clínicas a las 48 horas de la infusión del fármaco.

20 La disnea reportada por el paciente fue valorada usando tanto una Escala de Likert estándar de 7 puntos como una Escala Analógica Visual (VAS) estándar de 100-mm. Las valoraciones se realizaron en la línea de base (VAS solamente), a las 6h, 12h, 24h, 48h después de la iniciación de la terapia del fármaco y a los Días 3, 4, 5 y 14. Se administraron cuestionarios en el lenguaje local, y los investigadores recibieron entrenamiento en la administración estandarizada de estas evaluaciones. Diariamente, se llevaron a cabo valoraciones en serie reportadas por el médico sobre los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, que incluyen distensión de la vena yugular, estertores, edema, ortopnea, y disnea en ejercicio. La insuficiencia cardiaca empeorada en el hospital se definió como una valoración determinada por el médico basada en el empeoramiento de los síntomas o signos de insuficiencia cardiaca y la necesidad de la adición o institución de medicaciones IV o apoyo mecánico para el tratamiento de la AHF. Se recolectó por teléfono el estado vital y la información de rehospitalización en el Día 30, Día 60 y (estado vital solamente en) el Día 180. Cuando el último paciente inscrito alcanzó el Día 60, se hizo contacto telefónico con todos los quienes estaban entre el Día 60 y el Día 180 de seguimiento para completar el estudio.

25 *Puntos finales del estudio.* Como un estudio exploratorio, para encontrar la dosis, Pre-RELAX-AHF no tuvo un solo punto final primario pre-específico. En vez de eso, se evaluó el efecto global de la relaxina IV sobre siete objetivos primarios de la eficacia del tratamiento. 1.) Alivio de la disnea, valorado con dos instrumentos complementarios: (a) Cambio en la disnea por la escala de Likert, y (b) Cambio de la línea de base por la escala Analógica Visual (VAS). 2.) Insuficiencia cardiaca empeorada en el hospital (WHF) al Día 5. 3.) Deterioro renal, valorado por múltiples medidas, que incluyen: (a) Deterioro renal definido por un aumento del ≥25% en la creatinina en suero desde la línea de base al Día 5, y (b) Deterioro renal persistente como se define por el aumento de la creatinina de 0,3 miligramos/decilitro o arriba tanto al día 5 como al 14 a partir de la selección aleatoria. 4.) Duración de la estancia inicial en el hospital. 5.) Días vivo y fuera del hospital al Día 60. 6.) Muerte debida a causas cardiovasculares o rehospitalización por insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal al Día 60. 7.) Mortalidad debida a causas cardiovasculares al Día 180. Adicionalmente, se realizaron valoraciones de seguridad que incluían signos vitales, exámenes físicos, sucesos adversos y evaluaciones de laboratorio clínico.

30 45 *Métodos Estadísticos.* Los datos se presentan como medias con desviación estándar a menos que se especifique otra cosa. Los datos que faltaban generalmente se imputaron a un enfoque de última observación llevada hacia adelante. La peor puntuación de disnea observada con puntuación Likert o VAS se llevó hacia adelante desde el momento de la muerte o el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. El área bajo la curva que representa el cambio en la puntuación VAS desde la línea de base hasta el Día 5 se calculó por la regla trapezoidal. Para los pacientes quienes murieron durante la hospitalización inicial, se imputó la duración de la estancia como el máximo observado más 1 día (33 días). Cada grupo de relaxina fue comparándose con el placebo, sin ajuste por múltiples comparaciones, usando regresión logística para los resultados binarios, y el ensayo de suma de rangos de Wilcoxon para mediciones continuas (con la extensión de van Elteren para el análisis de la duración de estancia y días vivo fuera del hospital en el Día 60), a menos que se observe otra cosa. Para el control de variaciones regionales en este estudio relativamente pequeño, se pre-específico prospectivamente la región como una variable covariada o de estratificación en el análisis de efecto del tratamiento. Las tasas de rehospitalización y mortalidad hasta el Día 180 se estimaron usando los métodos (producto-límite) de Kaplan-Meier, y se compararon los grupos usando el ensayo de Wald del efecto del tratamiento a partir de los modelos de regresión de Cox, donde el tiempo a suceso se suprimió en el contacto con el último paciente para los pacientes sin el suceso de interés.

40 55 60 El tamaño de la muestra en este estudio de fase 2 se seleccionó empíricamente y el estudio no se potenció prospectivamente por la significación estadística de ninguna medida de resultado específico. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa, mientras que $0.05 \leq p \leq 0.20$ se consideró una tendencia sugestiva del

efecto del fármaco. Las metas principales del estudio fueron identificar una dosis de relaxina que se asoció con múltiples tendencias en los objetivos de tratamiento primario anteriormente mencionados y no se asoció con preocupaciones de seguridad, para determinar cuáles puntos finales demostraron sensibilidad al tratamiento y documentar el tamaño del efecto para además los cálculos de poder estadístico. El jefe de una Junta de Monitoreo y Seguridad independiente, no ciego, revisó los datos de seguridad durante la conducción del estudio.

Población de estudio. El estudio inscribió 234 pacientes en 54 sitios en 8 países (USA, Bélgica, Italia, Polonia, Israel, Hungría, Rumania y Rusia) de diciembre de 2007 a agosto de 2008 con el contacto del estudio final en octubre de 2008. La población del análisis de seguridad consiste en 230 pacientes quienes recibieron cualquier cantidad del fármaco de estudio. La población del análisis de eficacia consistió en 229 pacientes quienes recibieron el fármaco de estudio, excluyendo un paciente quien violó múltiples criterios de elegibilidad. Los pacientes fueron de $70,3 \pm 10,5$ años de edad y 56% hombres, con una presión sanguínea a la selección de 147 ± 19 y co-morbilidades extensivas (Tabla 3-1). No hubo diferencias clínicamente importantes o estadísticamente significativas en las características entre los cinco grupos de tratamiento. Los pacientes fueron seleccionados al azar a una media de $8,4 \pm 5,4$ horas de presentación [mediana 6,6 horas (Q1-Q3: 4,0-13,4)] y fueron tratados con el fármaco de estudio dentro de $1,0 \pm 1,8$ horas desde la selección al azar. Los pacientes en el grupo de placebo recibieron una duración media de infusión de 44 horas, mientras que aquellos en los grupos de la relaxina de 10, 30, 100 y 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ recibieron un promedio de 39, 41, 41 y 42 horas de fármaco de estudio, respectivamente. Los pacientes recibieron terapia estándar en adición al fármaco de estudio recibiendo el 18,0% del grupo de placebo nitroglicerina intravenosa durante las primeras 24 horas, en comparación con 10,0%, 9,5%, 13,5 y 4,1% en los grupos de la relaxina de 10, 30, 100 y 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente.

Respuestas a la disnea. Se presentan los resultados por medio de la Escala Analógica Visual (VAS) y la Puntuación de Likert. La puntuación VAS mide una característica o actitud que varía a lo largo de un continuo de valores. Por ejemplo, la cantidad de incomodidad en que siente un paciente de insuficiencia cardiaca aguda varía a lo largo de un continuo desde nada hasta una cantidad extrema de incomodidad y/o dolor que incluye disnea, hipertensión, presión sanguínea alta, arritmia y flujo sanguíneo renal reducido. Desde la perspectiva del paciente este espectro parece continuo, que es lo que VAS captura. Operacionalmente una VAS usualmente es una línea horizontal, de 100 milímetros de longitud, anclada por descriptores en palabras en cada extremo (por ejemplo, no incomodidad en un extremo y severa incomodidad en el otro extremo). Los pacientes marcaron en la línea el punto que ellos sintieron que representaba su percepción de su estado actual. La escala VAS se determina midiendo en milímetros desde el extremo de la izquierda de la línea hasta el punto que el paciente marca (Wewers y colaboradores, *Research in Nursing and Health* 13: 227-236, 1990).

La escala de Likert es un método de puntuación unidimensional conocido en la técnica, en donde el conjunto de puntos de la escala están clasificados en una escala numérica (en la presente 7-puntos) de respuestas Desacuerdo - Acuerdo. A cada paciente se le pidió que calificara cada punto en la escala de respuestas. La puntuación final para los respondientes en la escala es la suma de sus calificaciones para todos los puntos.

Los pacientes tratados con relaxina tuvieron una mejora rápida, importante y sostenida de la disnea comparándose con los del grupo de placebo. El grupo combinado de los tratados con relaxina tuvieron una mejora mayor en la severidad de la disnea en comparación con el placebo tan pronto como a las 6 horas después del inicio de la terapia, persistiendo durante todos los puntos de tiempo valorados. La mejor respuesta al tratamiento se observó en los pacientes que recibieron relaxina a la dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Moderadamente o marcadamente mejor disnea en la escala de Likert en todas las valoraciones de las 6 horas, 12 horas y 24 horas ocurridas en el 23,0% de los pacientes en el grupo de placebo comparándose con el 40,5% en el grupo de la relaxina de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ($p = 0,044$; Tabla 3-2). La similitud VAS demostró una tendencia sostenida, positiva del efecto del fármaco en el alivio de la disnea. El área bajo la curva (AUC) para el cambio de la línea de base al Día 5 en la disnea VAS fue 1679 ± 2556 mm*hora en el grupo de placebo comparándose con 2567 ± 2898 mm*hora en el grupo de la relaxina de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ($p = 0,11$; Tabla 3-2), y estos cambios observados corresponden a los promedios de 14, 21, 22, 21 y 18 milímetros de mejora durante los 5 días para los grupos de placebo y relaxina de 10, 30, 100 y 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente. Son evidentes resultados similares para el VAS AUC hasta el Día 14 (Tabla 3-2) donde la media del placebo fue de 4622 ± 9003 mm*hora comparándose con 8214 ± 8712 mm*hora en el grupo de la relaxina de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ($p = 0,053$). Estos cambios corresponden a los promedios de 14, 10, 25, 25 y 21 milímetros durante los 14 días, para los respectivos grupos.

Resultados a corto plazo. Fueron tendencias consistentes ($p < 0,20$) en favor de la terapia de relaxina en comparación con el placebo en valoraciones en hospitales múltiples. En particular, la relaxina a la dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ pareció la más efectiva con tendencias de soporte en los grupos que recibieron 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. La resolución valorada por el médico de la distensión venosa yugular, los estertores, y el edema, todos mejoraron en el grupo de la relaxina de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en comparación con el placebo al Día 5 (Tabla 3-3) y al Día 14, asociada con tendencias hacia mayor disminución en el peso corporal y disminución en el uso de diurético en los pacientes tratados con relaxina. La incidencia acumulativa de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca para el Día 5 fue más baja en los grupos de la relaxina en comparación con el placebo (Tabla 3-2), y la duración media de estancia para el índice de hospitalización tendió a ser 0,9-1,8 días más corta en los grupos de la relaxina que para el placebo (Tabla 3-2; $p = 0,18$ para la relaxina 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ contra el grupo de placebo).

Resultados Post-Descargo. Los pacientes tuvieron un seguimiento por un promedio de 122 ± 53 días. Un total de 15 pacientes murió por el Día 60, y 20 pacientes por el Día 180, 12 por causas cardiovasculares. Cuarenta y tres pacientes fueron rehospitalizados por el Día 60; 15 debido a insuficiencia cardiaca y ninguno debido a insuficiencia renal. Los pacientes tratados con relaxina demostraron tendencias hacia una mejora en los resultados clínicos a más

5 largo plazo (Tabla 3-2). En el Día 60, el número medio de días vivos y fuera del hospital fue de $44,2 \pm 14,2$ en el grupo de placebo, mientras que fue de aproximadamente 4 días mayor en los pacientes tratados con relaxina ($p=0,16$ por $30 \mu\text{g/kg/día}$ contra el grupo de placebo). La estimación de Kaplan-Meier de la incidencia combinada de muerte debida a causas cardiovasculares o rehospitalización debida a insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal en el día 60 fue del 17,2% en el grupo que recibió placebo, pero mucho menos en los pacientes tratados con relaxina con una reducción de riesgo estimado del 87% en el grupo de la relaxina de $30 \mu\text{g/kg/día}$ ($p = 0,053$ contra el placebo). Fueron evidentes hallazgos similares cuando se incluyó la mortalidad por todas las causas (Tabla 3-2). La estimación Kaplan-Meier de mortalidad cardiovascular al Día 180 fue del 14,3% en el grupo de placebo, pero fue considerablemente menor en los grupos tratados con relaxina ($p = 0,046$ para la relaxina de $30 \mu\text{g/kg/día}$ en comparación con el placebo por la prueba exacta de Fisher de las densidades de incidencia). La estimación correspondiente de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas demostró tendencias similares.

Puntos finales de seguridad. Los sucesos adversos y los sucesos adversos serios se distribuyeron uniformemente en todos los grupos de estudio y representaron la historia natural de los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda (Tabla 3-4). No hubo un suceso adverso individual o patrón que sugiera un efecto perjudicial del fármaco de estudio.

20 La relaxina tiene actividad vasodilatadora conocida y en consecuencia, los cambios en la presión sanguínea se monitorearon cuidadosamente. Durante las 48 horas del periodo de infusión, el grupo de placebo tuvo una disminución de 12-20 de la línea de base en la presión sanguínea sistólica (SBP) y los pacientes tratados con relaxina tuvieron reducciones similares (Figura 21). La disminución promedio en la presión sanguínea sobre todos los puntos de tiempo no difirió entre alguno de los grupos de tratamiento y el grupo de placebo por mediciones repetidas ANOVA (valores p para el cambio promedio en la SBP comparando 10, 30, 100, y $250 \mu\text{g/kg/día}$ con el placebo fueron 0,41, 0,16, 0,13, y 0,32, respectivamente), aunque hubo una tendencia en los grupos de 30 y 100 $\mu\text{g/kg/día}$ con una disminución en la media de 3-4 en comparación con el placebo. Hubo 36 sucesos adversos de hipotensión y/o disminuciones en SBP las cuales satisfacían las reglas de detener el fármaco de estudio especificado por el protocolo, dos de las cuales fueron sucesos adversos serios (ambos en el grupo de la relaxina de $250 \mu\text{g/kg/día}$). La discontinuación del fármaco de estudio especificado por el protocolo debido a la reducción en la presión sanguínea ocurrió en el 10,9% de los pacientes a lo largo de todos los grupos, y fue más frecuente en los grupos tratados con relaxina (20,0%, 9,5%, 7,9% y 16,3% con relaxina de 10, 30, 100 y $250 \mu\text{g/kg/día}$, respectivamente) en comparación con el placebo (3,3%) con ninguna respuesta aparente a la dosis. La mayoría de las reducciones en la presión sanguínea ocurrió durante las primeras 6-12 horas de terapia. En ningún caso bajó la SBP a menos de 80. Después de la discontinuación del fármaco de estudio, la SBP se estabilizó o subió en la mayoría de estos pacientes sin terapia (1 de 2 pacientes de placebo con reducciones de SBP; 18 de 23 pacientes tratados con relaxina). En el grupo de placebo, 1 paciente (1,6%) recibió fluidos intravenosos por hipotensión, mientras que 5 pacientes de los cuatro grupos tratados con relaxina (3,0%) recibieron fluidos intravenosos y un paciente asintomático también recibió dobutamina en el grupo de la relaxina de $250 \mu\text{g/kg/día}$. Ninguno de los pacientes en los grupos de 10 o 30 $\mu\text{g/kg/día}$ requirió tratamiento por la reducción de la presión sanguínea.

45 No hubo diferencias en la incidencia de la insuficiencia renal reportadas como un suceso adverso serio entre los grupos de estudio (Tabla 3-4). En el Día 14, la media de los cambios en la creatinina desde la línea de base fueron $0,08 \pm 0,46$, $0,07 \pm 0,24$, $0,13 \pm 0,49$, $0,08 \pm 0,39$ y $0,10 \pm 0,39$ miligramos/decilitro (el valor p para cada grupo vs. placebo $\geq 0,97$). La proporción de pacientes al Día 14 con un aumento de 0,3 miligramos/decilitro o más fue del 16,7%, 19,4%, 26,3%, 24,2% y 37,2% ($p = 0,03$ por $250 \mu\text{g/kg/día}$ contra el placebo). El deterioro renal persistente (0,3 miligramos/decilitro o un aumento mayor en la creatinina tanto al Día 5 como el 14) también tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron relaxina de $250 \mu\text{g/kg/día}$ ($p = 0,19$ contra el placebo).

50 Como con muchos vasodilatadores, hubo una disminución transitoria y clínicamente insignificante en hematocrito en todos los grupos de tratamiento activo que ocurrió durante la administración del fármaco de estudio (cambio de la línea de base en la media del hematocrito a las 48 horas: +0,42% en el grupo de placebo y 0,57%, 1,45%, 0,25%, 0,64% en los grupos de relaxina de 10, 30, 100 y $250 \mu\text{g/kg/día}$, respectivamente; $p = 0,019$ contra el placebo para el grupo de la relaxina de $30 \mu\text{g/kg/día}$), resolviendo por el Día 5. No hubo otros cambios de laboratorio clínico de notarse durante el estudio.

Tabla 3-1 Características de línea de base del paciente

Grupo	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
Número de Sujetos en Análisis de Eficacia	61	40	42	37	49
Hombres, %	65,6	52,5	42,9	51,4	61,2
Edad, años	68,4 (9,9)	72,2 (11,0)	71,6 (9,2)	69,2 (11,6)	70,7 (11,0)
Peso, kg	80,7 (15,6)	80,2 (16,9)	79,9 (13,0)	84,5 (25,0)	80,2 (16,7)
Enfermedad de isquemia cardiaca, %	67,2	62,5	78,6	64,9	73,5
Antecedentes de hipertensión, %	82,0	87,5	90,5	81,1	87,8
Antecedentes de diabetes, %	49,2	32,5	52,4	32,4	40,8
Regurgitación mitral, %	23,0	30,0	31,0	32,4	36,7
Fibrilación/palpitación auricular, %	42,6	60,0	42,9	56,8	38,8
Fracción de eyección <40%, %	44,2	48,4	53,6	68,0	55,6
Hospitalizado por AHF el año anterior, %	29,5	32,5	38,1	43,2	30,6
NYHA clase, %					
I	3,3	0,0	0,0	0,0	4,1
II	26,2	35,0	14,3	21,6	10,2
III	37,7	42,5	40,5	35,1	44,9
IV	19,7	12,5	33,3	37,8	28,6
NT-pro-BNP >2000 pg/mL, %	75,4	70,0	83,3	70,3	71,4
Troponina ≥0,1 ng/mL y <3 x ULN, %	23,3	18,4	10,3	13,9	16,7
SBP en la selección, mm Hg	147,5 (20,3)	145,4 (16,0)	150,3 (19,5)	146,5 (18,7)	145,5 (20,5)
eGFR	53,9 (16,8)	56,5 (15,8)	50,6 (14,1)	53,4 (22,0)	53,4 (15,2)
Creatinina en suero, mg/dL	1,4 (0,5)	1,2 (0,5)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)	1,3 (0,5)

Grupo	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
BUN, mg/dL	28,3 (12,4)	25,2 (11,7)	28,2 (10,7)	25,7 (10,7)	26,7 (10,8)
Sodio, meq/L	140,7 (3,4)	139,9 (3,2)	140,4 (4,0)	140,8 (4,1)	139,9 (4,9)
Tiempo desde la presentación a la aleatorización, h [mediana]	9,0 (5,7) [6,4]	7,5 (4,8) [6,0]	7,6 (4,8) [6,1]	9,0 (5,5) [7,5]	8,4 (5,7) [6,6]
Tiempo desde la aleatorización a la administración del fármaco, h	1,0 (1,1)	0,9 (1,2)	0,6 (0,5)	0,7 (0,4)	1,6 (3,6)
Medicaciones 1 mes antes de la presentación, %					
Inhibidor ACE o ARB	75,4	55,0	73,8	75,7	69,4
Beta-bloqueador	60,7	67,5	69,0	59,5	63,3
Inhibidor de aldosterona	27,9	27,5	28,6	29,7	38,8

Los resultados se expresan como la media (SD), a menos que se señale otra cosa. Clase NYHA (New York Heart Association) cuando permanece en condición estable; eGFR por sMDRD, mL/min/1,73m²; ULN, límite superior del normal.

Tabla 3-2 Efecto de la relaxina en objetivos de tratamiento primarios

	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
Número de Sujetos en Análisis de Eficacia	61	40	42	37	49
Resultados a Corto plazo:					
moderadamente/marcadamente mejor % disnea a 6, 12 y 24 h (Likert)	23,0%	27,5% p=0,54	40,5% p=0,044	13,5% p=0,28	22,4% p=0,86
Cambio AUC Disnea de la línea base al Día 5 (VAS; mm*h)	1679 ± 2556	2500 ± 2908 p=0,15	2567 ± 2898 p=0,11	2486 ± 2865 p=0,16	2155 ± 2338 p=0,31
Cambio AUC Disnea de la línea base a I Día 14 (VAS; mm*h)	4621 ± 9003	6366 ± 10078 p=0,37	8214 ± 8712 p=0,053	8227 ± 9707 p=0,064	6856 ± 7923 p=0,16
Empeoramiento HF hasta	21,3%	20,0%	11,9%	13,5%	10,2%

		Relaxina (mcg/kg/día)			
		Placebo	10	30	100
Día 5 (%)*			p=0,75	p=0,29	p=0,40
Duración de la estancia en el hospital (días)		12,0 ± 7,3	10,9 ± 8,5 p=0,36	10,2 ± 6,1 p=0,18	11,1 ± 6,6 p=0,75
Resultados Día 60:					
Días vivo fuera del hospital		44,2 ± 14,2	47,0 ± 13,0 p=0,40	47,9 ± 10,1 p=0,16	48 ± 10,1 p=0,40
Muerte cardiovascular o Rehospitalización (KM%; [HR (95% CI)])†		17,2%	10,1% [0,55 (0,17-1,77)] p=0,32	2,6% [0,13 (0,02-1,03)] p=0,053	8,4% [0,46 (0,13-1,66)] p=0,23
Muerte todas las causas o Rehospitalización (KM%; [HR (95% CI)])†		18,6%	12,5% [0,63 (0,22-1,81)] p=0,39	7,6% [0,36 (0,10-1,29)] p=0,12	10,9% [0,56 (0,18-1,76)] p=0,32
Resultados Día 180:					
Muerte cardiovascular (KM%; [HR (95% CI)])**, †		14,3%	2,5% [0,19 (0,00-1,49)] p=0,15	0,0% [0,00 (0,00-0,98)] p=0,046	2,9% [0,23 (0,01-1,79)] p=0,17
Muerte todas las causas (KM%; [HR (95% CI)])†		15,8%	5,0% [0,34 (0,07-1,62)] p=0,18	8,7% [0,54 (0,14-2,03)] p=0,36	5,5% [0,41 (0,09-1,91)] p=0,25

Los resultados se expresan como la media ± SD; *Para prueba de suma de rango de Wilcoxon del tiempo de empeoramiento de HF hasta el Día 5; a los sujetos sin empeoramiento de HF se les asignó un valor de 6 días; **, por la prueba exacta de Fisher comparando densidades de incidencia; † Análisis realizados sobre población de seguridad que incluyen un paciente adicional (n = 38) en el grupo de 100 µg/kg/día. La rehospitalización incluye hospitalización por insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal; KM, Kaplan-Meier estimaciones de tasa de sucesos en un periodo de tiempo especificado; HR, proporción de riesgo.

5

Tabla 3-3 Mejora en signos de Insuficiencia cardiaca

	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
Número de Sujetos en Población de Eficacia	61	40	42	37	49
% de sujetos al Día 5:					
Sin edema	47,5	55,0	64,3 †	51,4 *	61,2 †
Sin estertores	67,2	65,0	76,2	70,3	71,4
JVP <6 cm	67,2	72,5	78,6	73,0	76,6 +
Mediana total dosis diurético IV de selección al azar al Día 5 [mg; mediana (Q1-Q3)]	170 (80-300)	100 (40-200)	100 (60-360)	90 + (40-200)	140 (60-340)
Mediana cambio en peso corporal de línea de base a Día 14 [kg; mediana (Q1; Q3)]	-2,0 (-4,2-0,0)	-2,0 (-4,5-0,0)	-3,0 (-5,0-0,0)	-2,5 (-4,7-0,8)	-2,0 (-4,0-0,0)

† p<0,001; * 0,001≤p≤0,05; +, 0,05<p≤0,20 para la prueba de suma de rango de Wilcoxon de cambio en puntuación de la línea de base (por signos), extensión de van Elteren de la prueba de Wilcoxon (para dosis de diurético), o ANOVA (por peso corporal). JVP, presión venosa yugular.

5 Tabla 3-4 Sucesos adversos seleccionados

Grupo	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
Número de Sujetos en Grupos de Seguridad	61	40	42	38	49
Sucesos adversos serios (SAEs) al Día 30					
Pacientes con cualquier SAE al Día 30, n (%)	10 (16,4%)	7 (17,5%)	7 (16,7%)	3 (7,9%)	8 (16,3%)
Número total de SAEs	13	8	12	3	11
Insuficiencia cardiaca, n (%)	5 (8,2%)	2 (5,0%)	1 (2,4%)	0	2 (6,1%)
Fibrilación ventricular, n (%)	0	1 (2,5%)	0	0	0
Dolor de pecho no cardiaco, n (%)	0	2 (5,0%)	0	0	1 (2,0%)
Hipotensión, n (%)	0	0	0	0	2 (4,1%)
Insuficiencia respiratoria aguda, n (%)	0	0	0	1 (2,6%)	0

Grupo	Placebo	Relaxina (mcg/kg/día)			
		10	30	100	250
Neumonía, n (%)	1 (1,6%)	0	3 (7,1%)	0	0
Bronquitis, n (%)	0	0	1 (2,4%)	0	1 (2,0%)
Infección en vías urinarias, n (%)	0	0	1 (2,4%)	0	1 (2,0%)
Accidente cerebrovascular, n (%)	1 (1,6%)	0	2 (4,8%)	0	0
Insuficiencia renal, n (%)	1 (1,6%)	0	1 (2,4%)	0	0
Retención urinaria, n (%)	0	0	0	2 (5,3%)	0
Sucesos adversos al Día 30					
Pacientes con cualquier suceso adverso AE al Día 30, n (%)	45 (73,8%)	32 (80,0%)	25 (59,5%)	24 (63,2%)	25 (51,0%)
Pacientes con cualquier AE del Día 15 al Día 30, n (%)	6 (9,8%)	4 (10,0%)	5 (11,9%)	2 (5,3%)	3 (6,1%)
Deterioro renal					
Pacientes con ≥25% aumento de creatinina al Día 5	8 (13,3%)	4 (10,0%)	9 (22,0%)	11 (29,7%) *	12 (25,5%)
Pacientes con ≥0,3 mg/dL aumento de creatinina al Día 5	11 (19,3%)	3 (7,9%)	7 (18,9%)	9 (26,5%)	10 (22,7%)
Pacientes con ≥0,3 mg/dL aumento de creatinina al Día 5 y Día 14	4 (6,8%)	3 (7,5%)	3 (7,3%)	4 (10,8%)	7 (15,2%) +

*, P<0,05; +, p<0,20.

Resultados. Como se muestra en las Figuras 6 a 11 del análisis interino y en las Figuras 12 y 13 del análisis final, el tratamiento con relaxina dio como resultado mejoras medibles en la disnea. Aunque todos los pacientes se beneficiaron con el tratamiento con relaxina, los pacientes con NT-pro-BNP mayor que 2000, los pacientes con presión sanguínea sistólica mayor que la mediana, y los pacientes con eliminación de creatinina menor que la mediana, recibieron el mayor beneficio (Figuras 7 a 11). Sorprendentemente, una dosificación baja de 30 µg/kg/día de relaxina proporcionó el alivio más rápido y marcado de la disnea como se midió usando una puntuación de Likert de 7-puntos (Figura 12).

A lo largo de todos los grupos tratados con relaxina, las tendencias en las mediciones de VAS (Figura 13) de disnea también indican inesperadamente que el efecto benéfico del tratamiento con relaxina fue persistente (por ejemplo, hasta el día 14). Ambos instrumentos (VAS y Likert) son mediciones aceptadas de disnea en los pacientes de insuficiencia cardiaca, aunque la escala categórica (Likert) parece más sensible a los cambios tempranos, mientras que la escala ordinal (VAS) parece más sensible a los cambios tardíos.

El efecto benéfico de la relaxina incluyó una reducción de los sucesos de descompensación cardiaca aguda que incluyen no solamente la disnea, sino peso corporal extra debido a la retención de fluidos, extensión de la estancia en el hospital, probabilidad de re% en el hospital, necesidad de diuréticos de asa, necesidad de nitroglicerina

5

10

15

intravenosa (IV), y una incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (Figuras 14-19). Específicamente se encontró clínicamente relevante una disminución en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con el placebo, mientras que estancias más cortas en el hospital y una incidencia reducida de la rehospitalización prometen un impacto positivo en la farma-economía. Adicionalmente, no hubo aparentes efectos

5 adversos en la función renal, y no hubo problemas de seguridad o tolerabilidad. Es importante notar que en sus ausencias hubo desafortunadas elevaciones de la frecuencia cardiaca e hipotensión sintomática en los pacientes tratados con relaxina (véase, las Figuras 20 y 21), las cuales una persona con experiencia en la técnica puede haber esperado de un agente cronotrópico o un vasodilatador indiscriminado.

10 *Conclusión.* Este es el primer estudio prospectivo para examinar los efectos de la relaxina IV relaxina en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (AHF), que presentan presión sanguínea sistólica mayor que 125 y deterioro renal de ligero a moderado. El tratamiento con relaxina se asocia con una mejora significativa en la disnea que era de magnitud sustancial, rápida en iniciar (dentro de 6 horas), y sostenida hasta 14 días. El tratamiento con relaxina se asocia con las tendencias hacia la mejora en otros puntos finales clínicos importantes, que incluyen los signos de insuficiencia cardiaca, el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en el hospital, la duración de la estancia, la muerte cardiovascular o la rehospitalización a los 60 días, y la mortalidad cardiovascular el día 180 cardiovascular mortalidad. Estos efectos fueron los más marcados en el grupo de 30 µg/kg/día de relaxina, aunque se vieron tendencias menores pero similares con los grupos de 10 y 100 mcg/kg/día de dosis de relaxina. No hubo señales 15 preocupantes de seguridad para la relaxina en los pacientes de AHF identificados en este estudio.

REIVINDICACIONES

1. Una relaxina H2 humana farmacéuticamente activa para uso como un medicamento para tratar la disnea asociada con insuficiencia cardiaca aguda en su sujeto humano, en donde el sujeto tiene una congestión pulmonar en rayos X, BNP elevado, una presión sanguínea sistólica de más de 125 mm Hg en el comienzo del tratamiento, tiene una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de 30-75 mL/min/1,73 m², y en donde la relaxina H2 humana se administra a una velocidad de infusión intravenosa de de 30 µg/kg/día durante 48 horas.
- 5

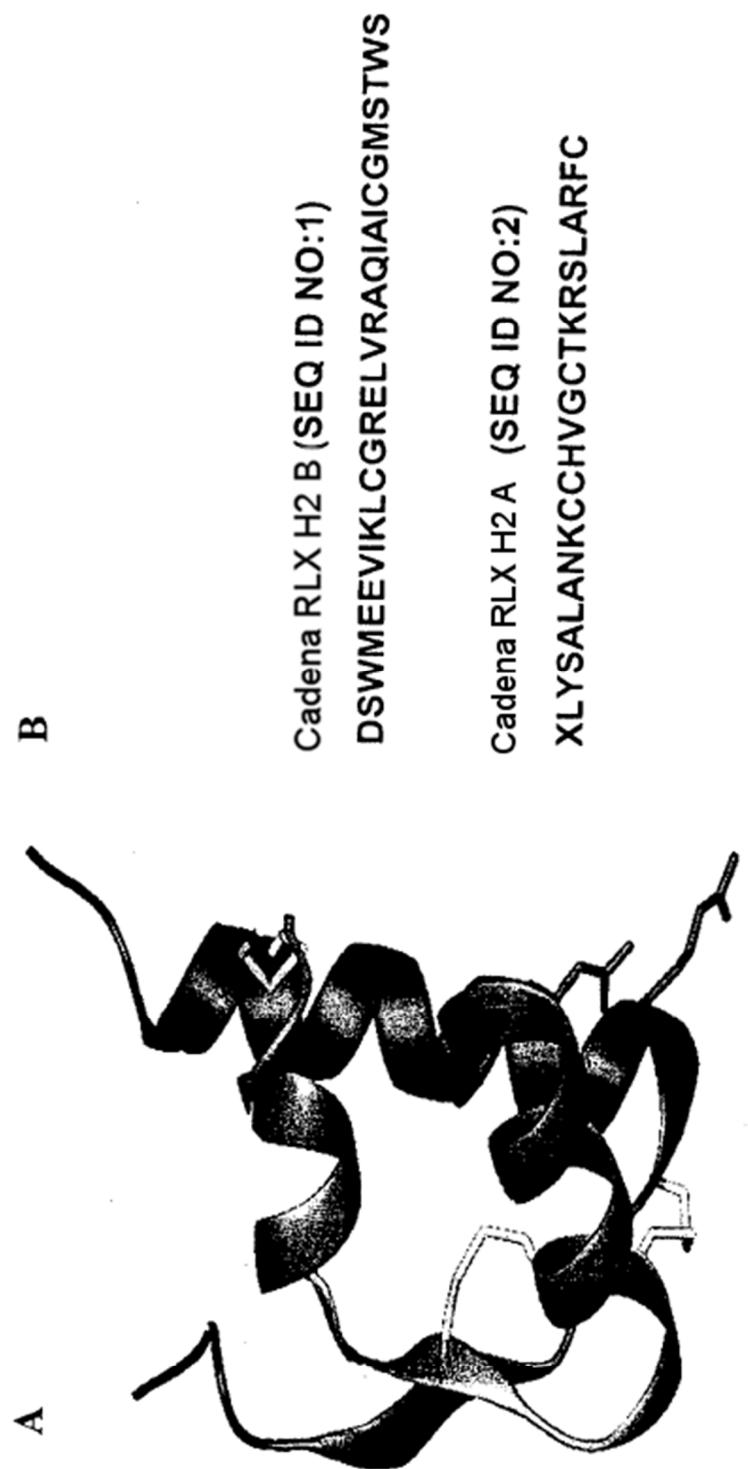


FIGURA 1

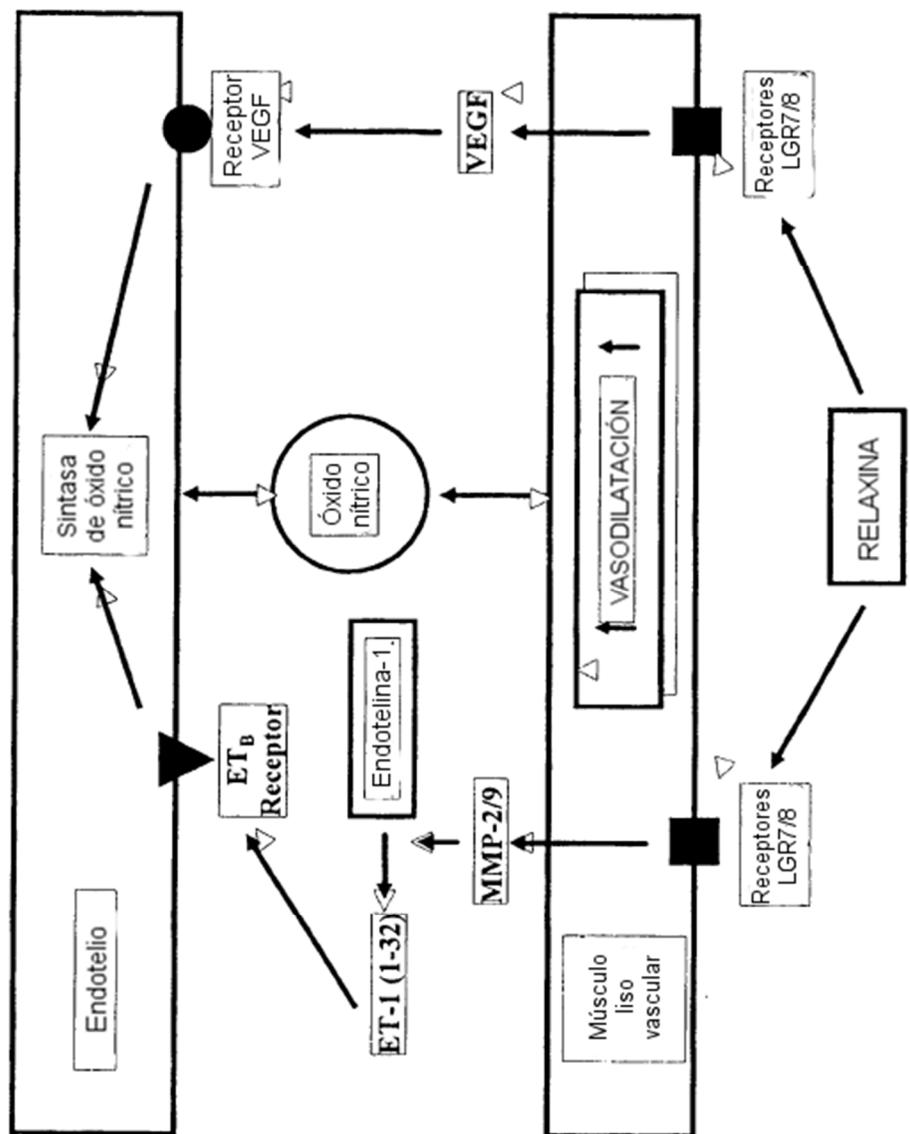


FIGURA 2

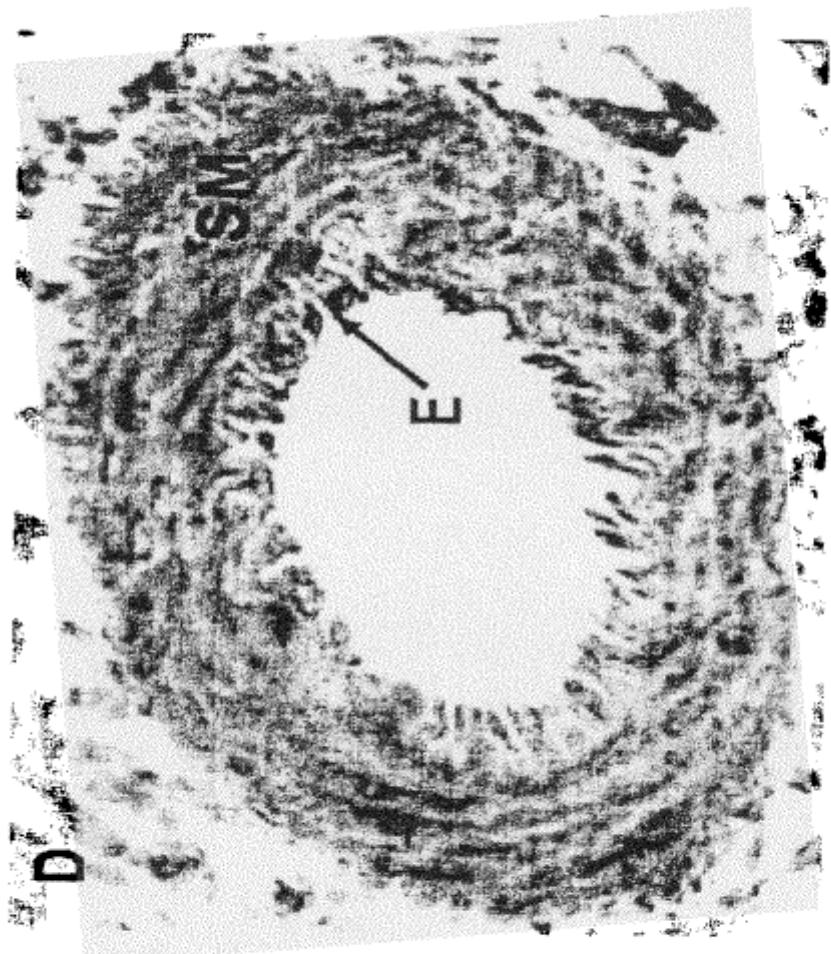
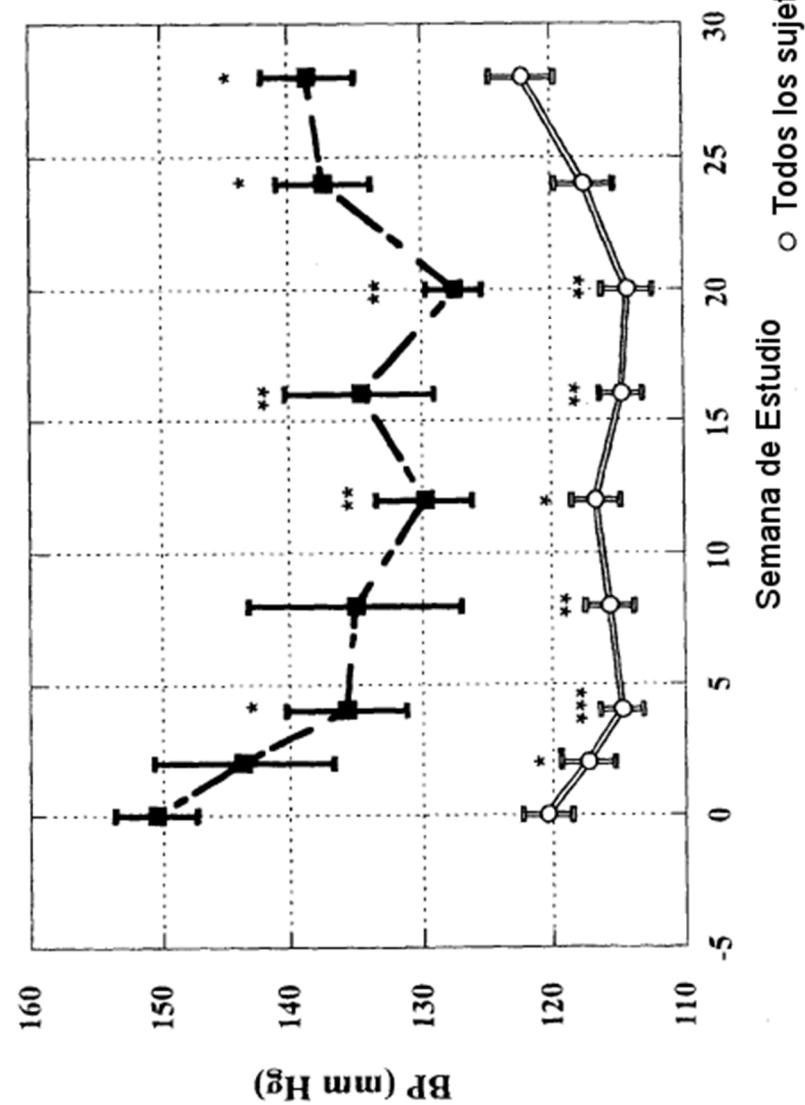


FIGURA 3

El tratamiento con rhRix da como resultado a largo plazo la estimulación de la presión sanguínea en sujetos hipertensos



○ Todos los sujetos, n = 92

■ Subconjunto hipertenso, n = 10

FIGURA 4

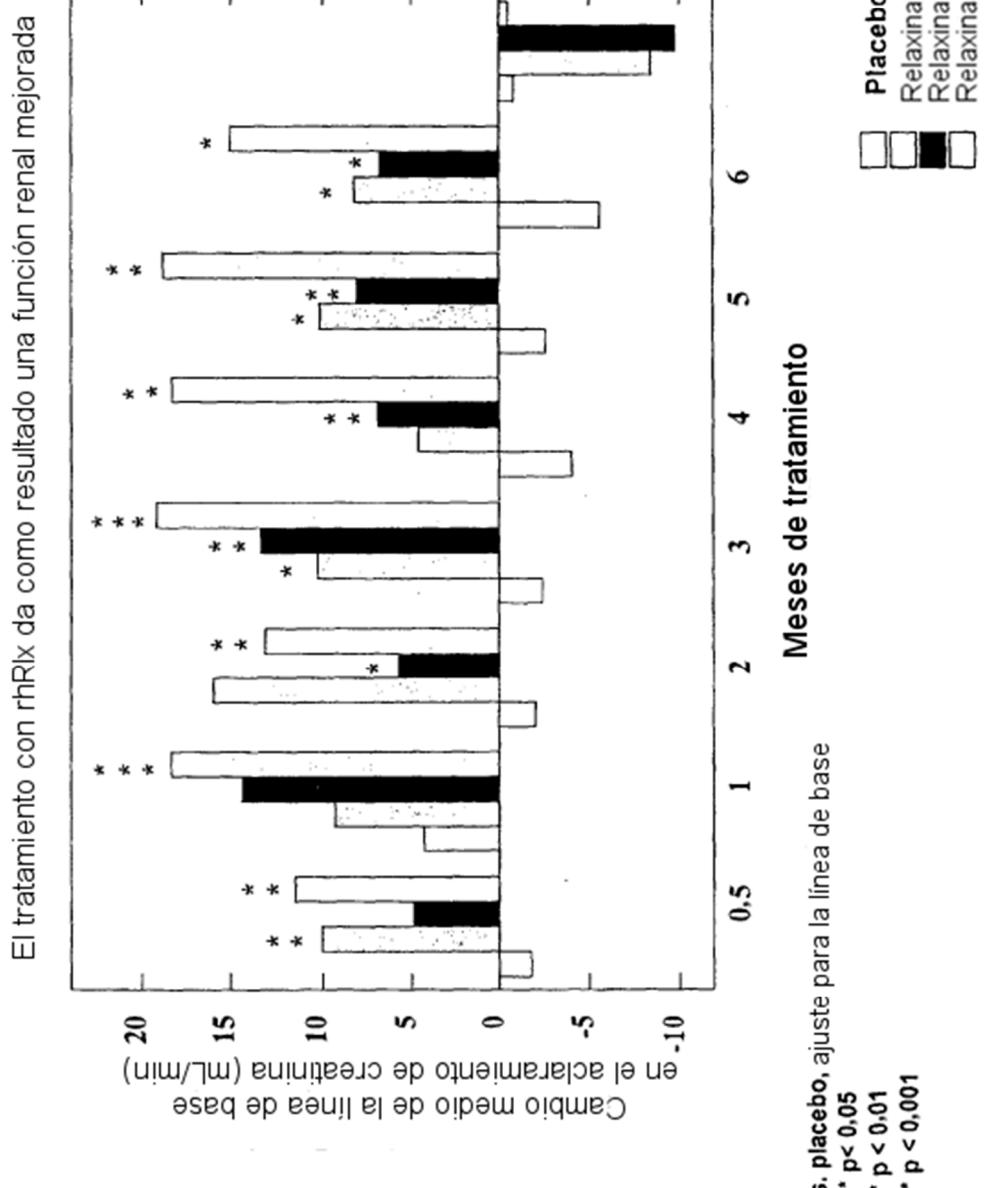
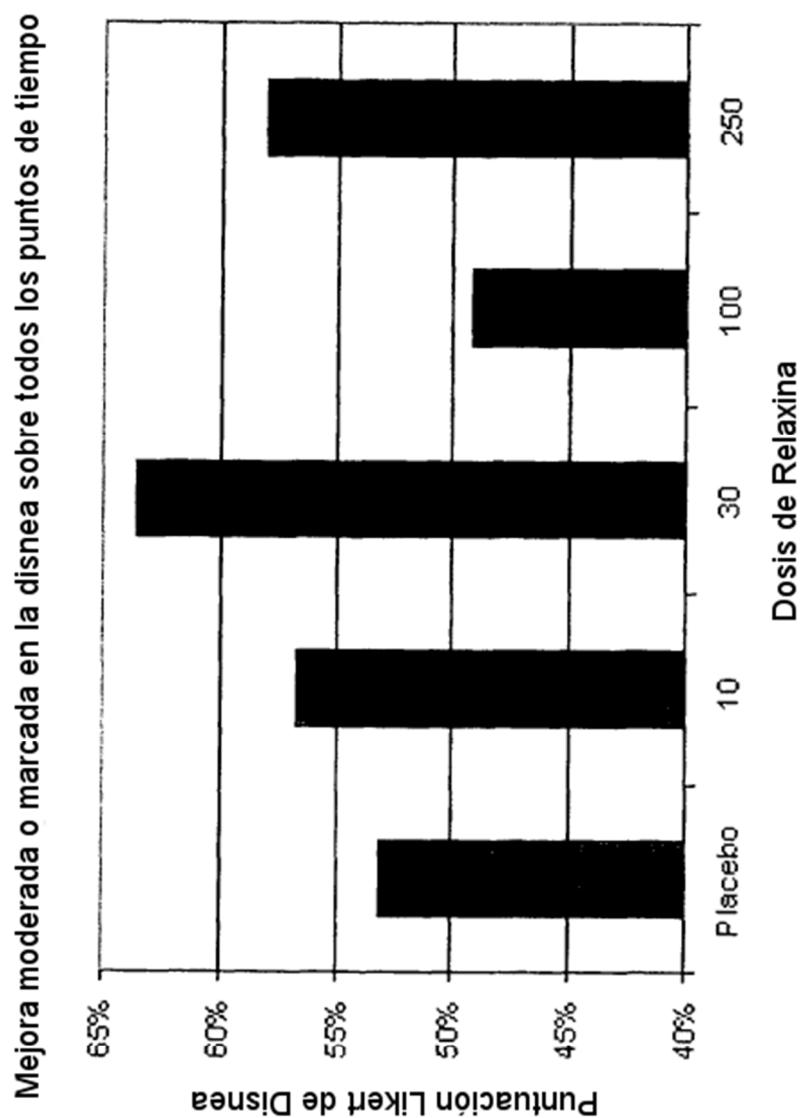


FIGURA 5

**FIGURA 6**

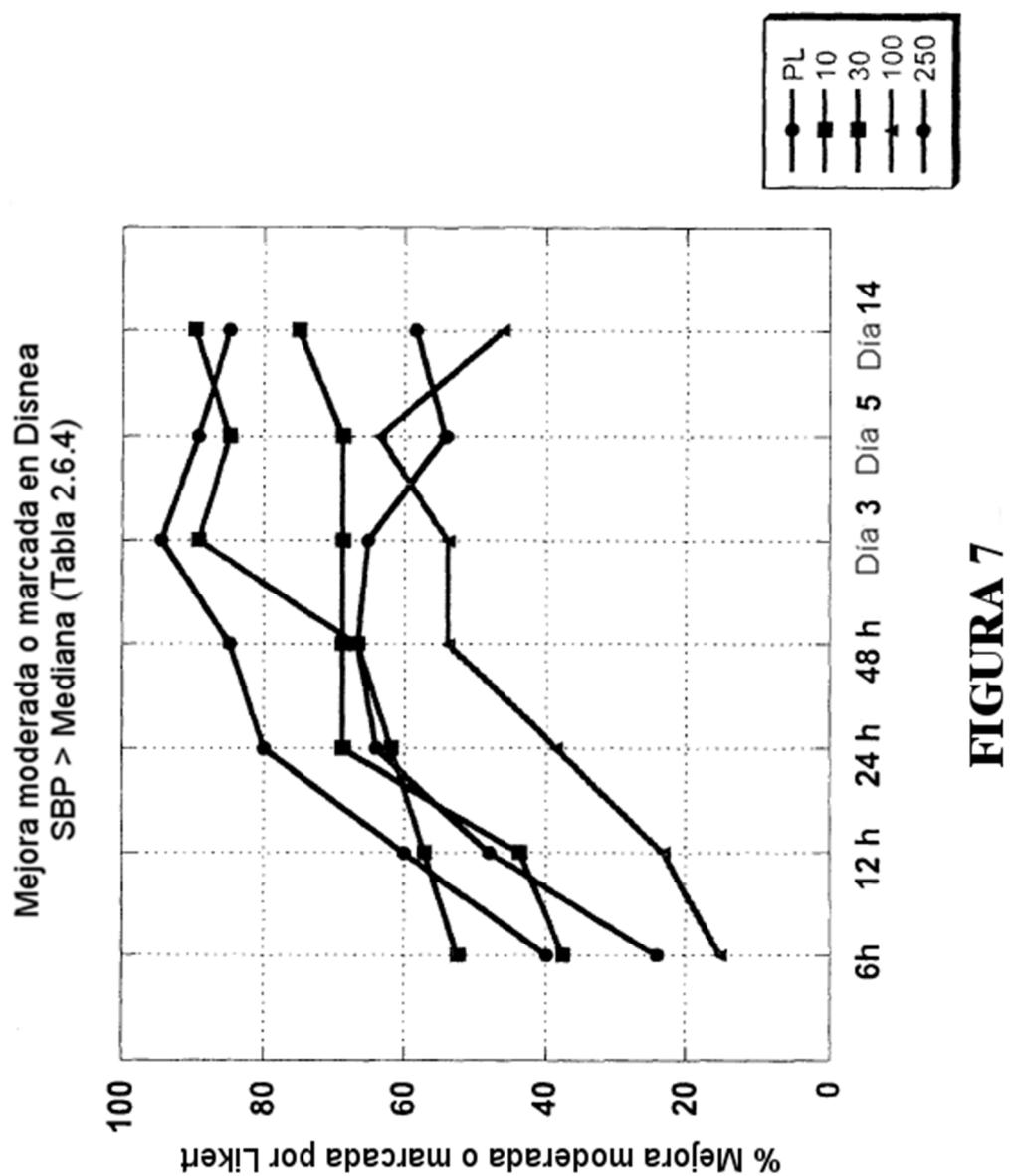


FIGURA 7

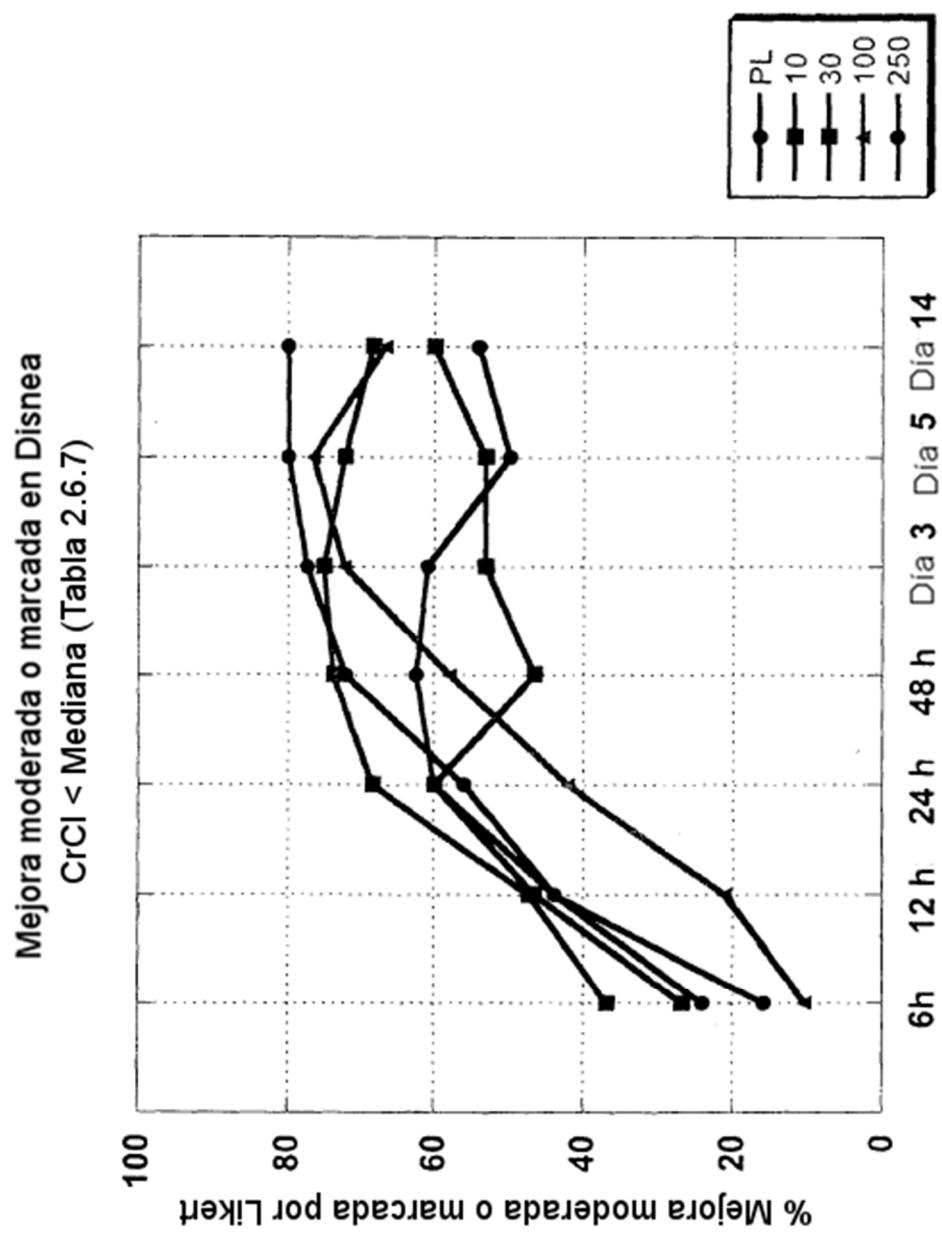


FIGURA 8

Alivio de la disnea en pacientes con niveles de péptido natriurético cerebral elevados

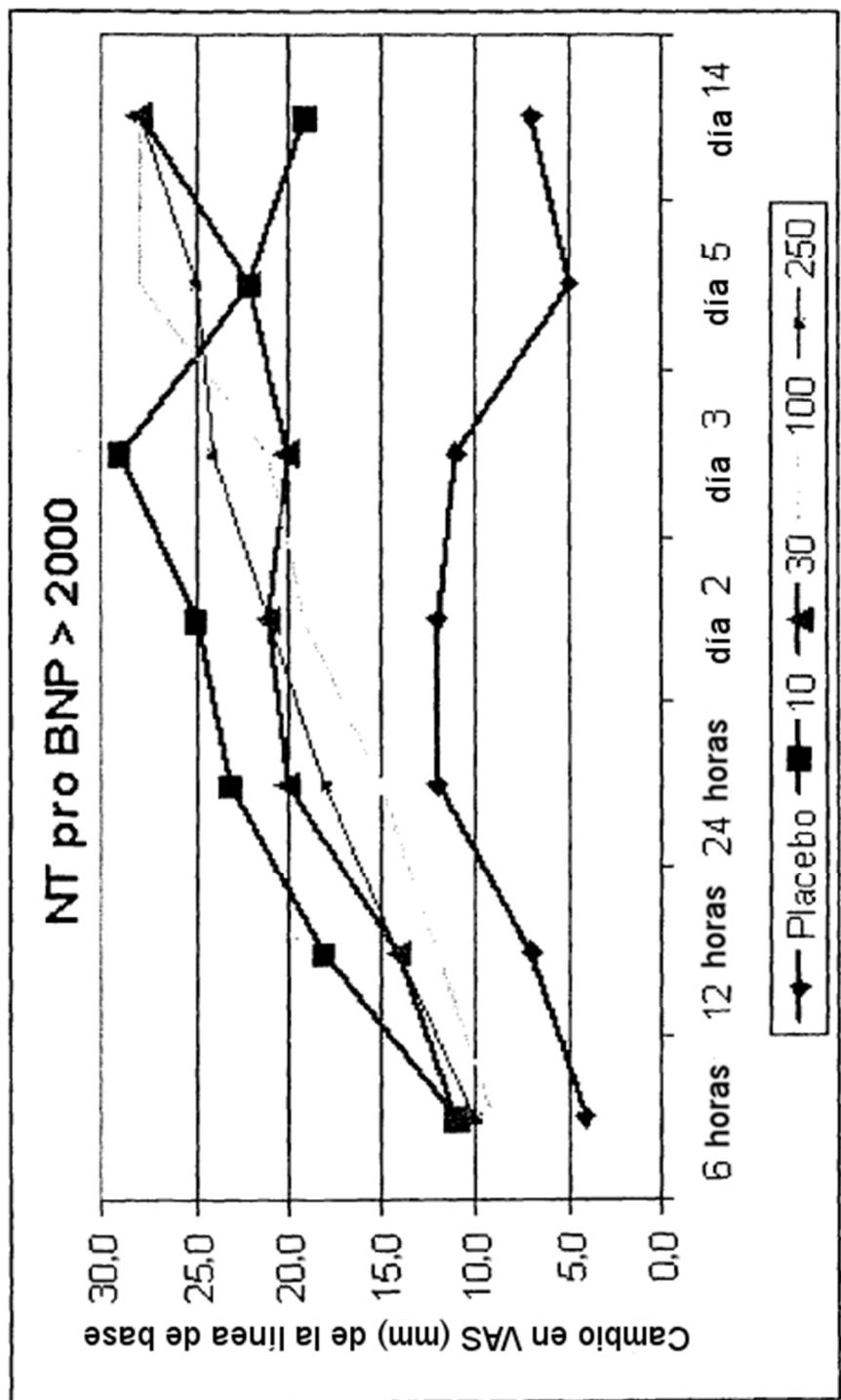


FIGURA 9

Alivio de la disnea en pacientes hipertensos

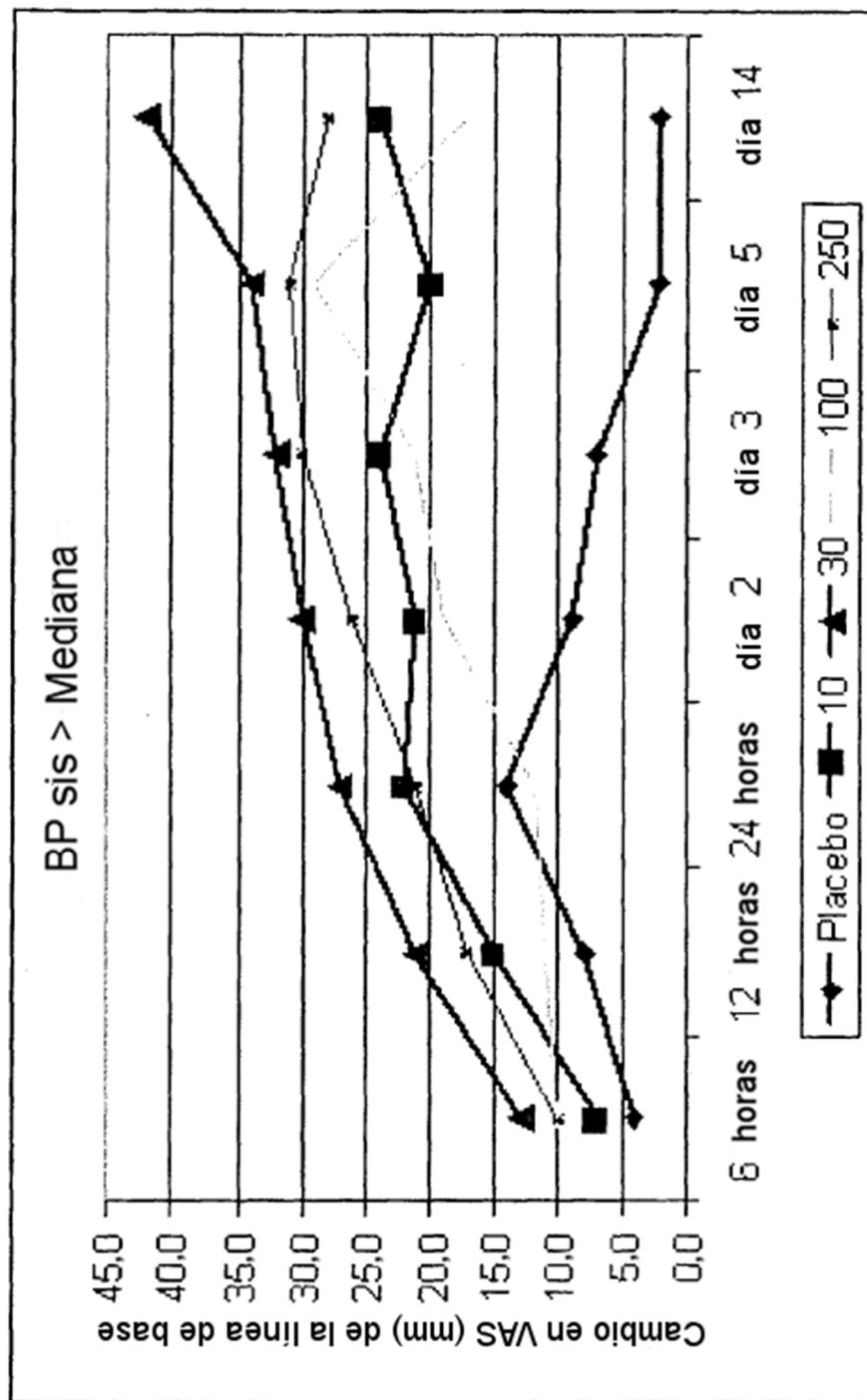


FIGURA 10

Alivio de la disnea en pacientes con aclaramiento reducido de creatinina
 $\text{CrCl} < \text{Mediana}$
 (Tabla 2.5.7)

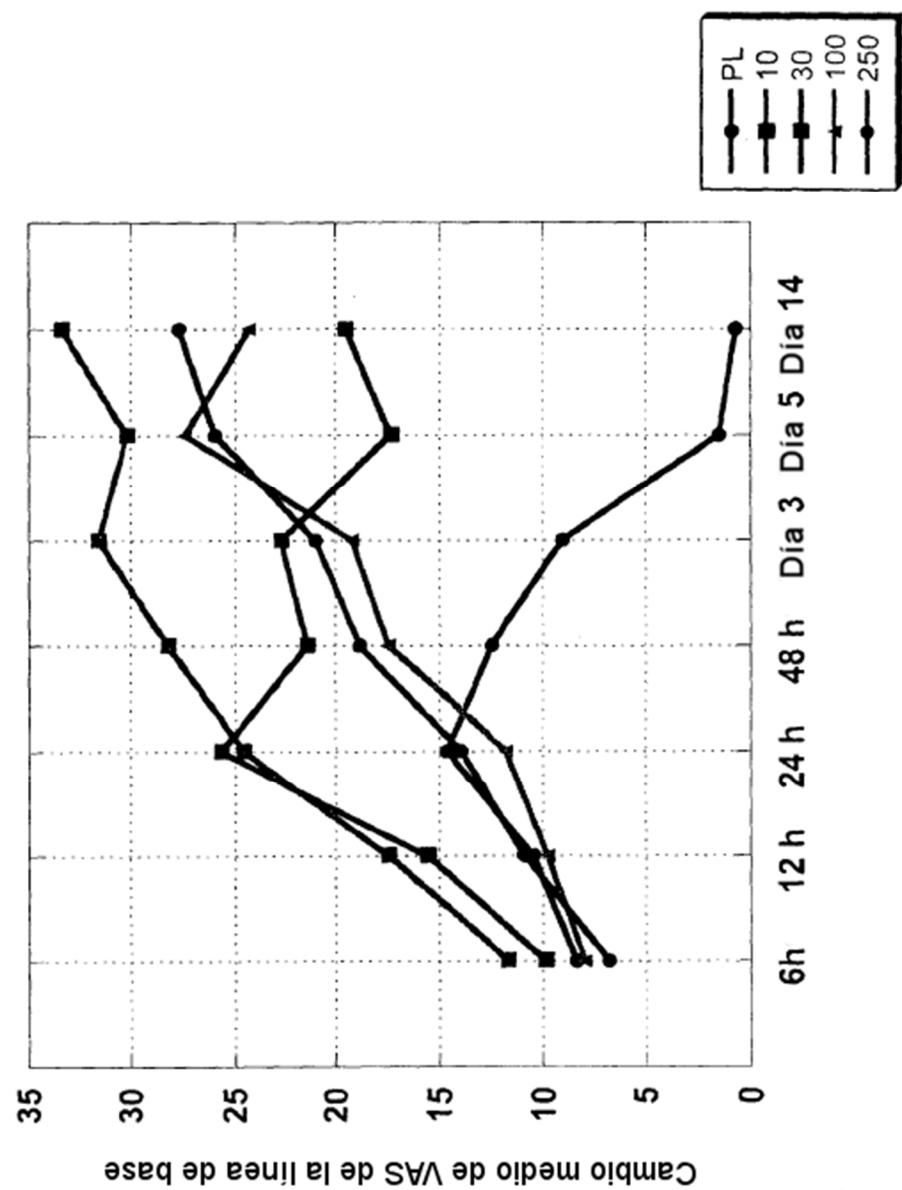


FIGURA 11

La relaxina causa un alivio rápido de la disnea

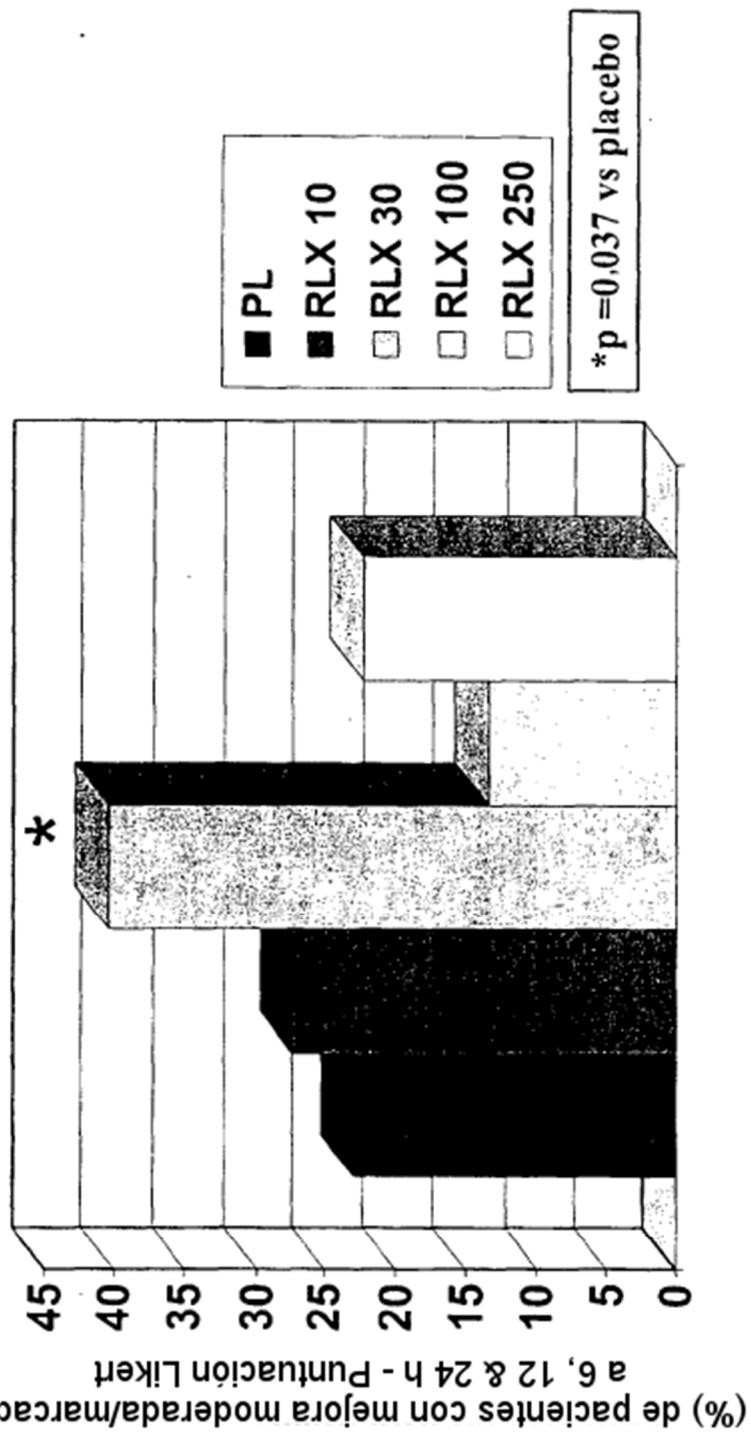


FIGURA 12

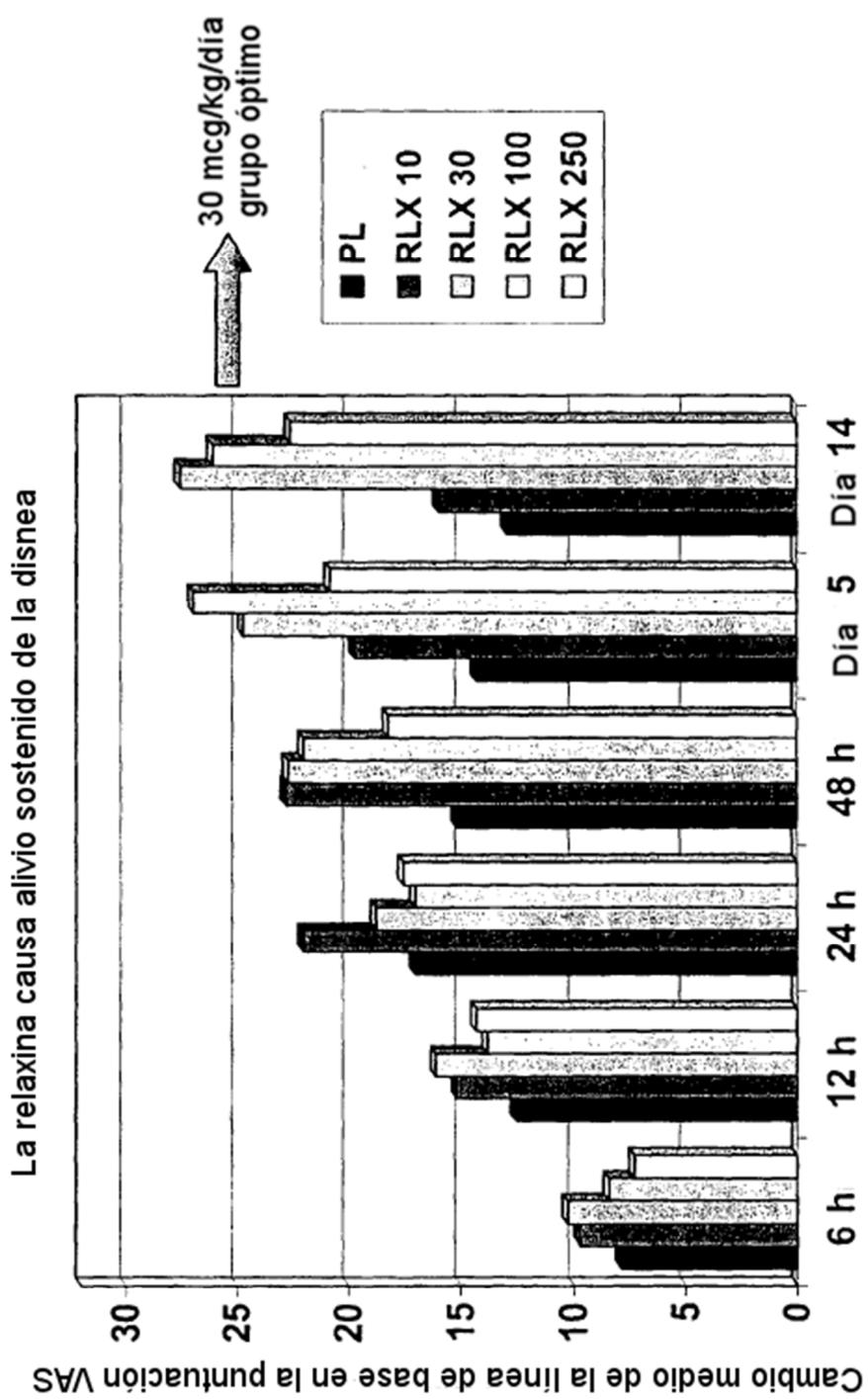


FIGURA 13

Pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

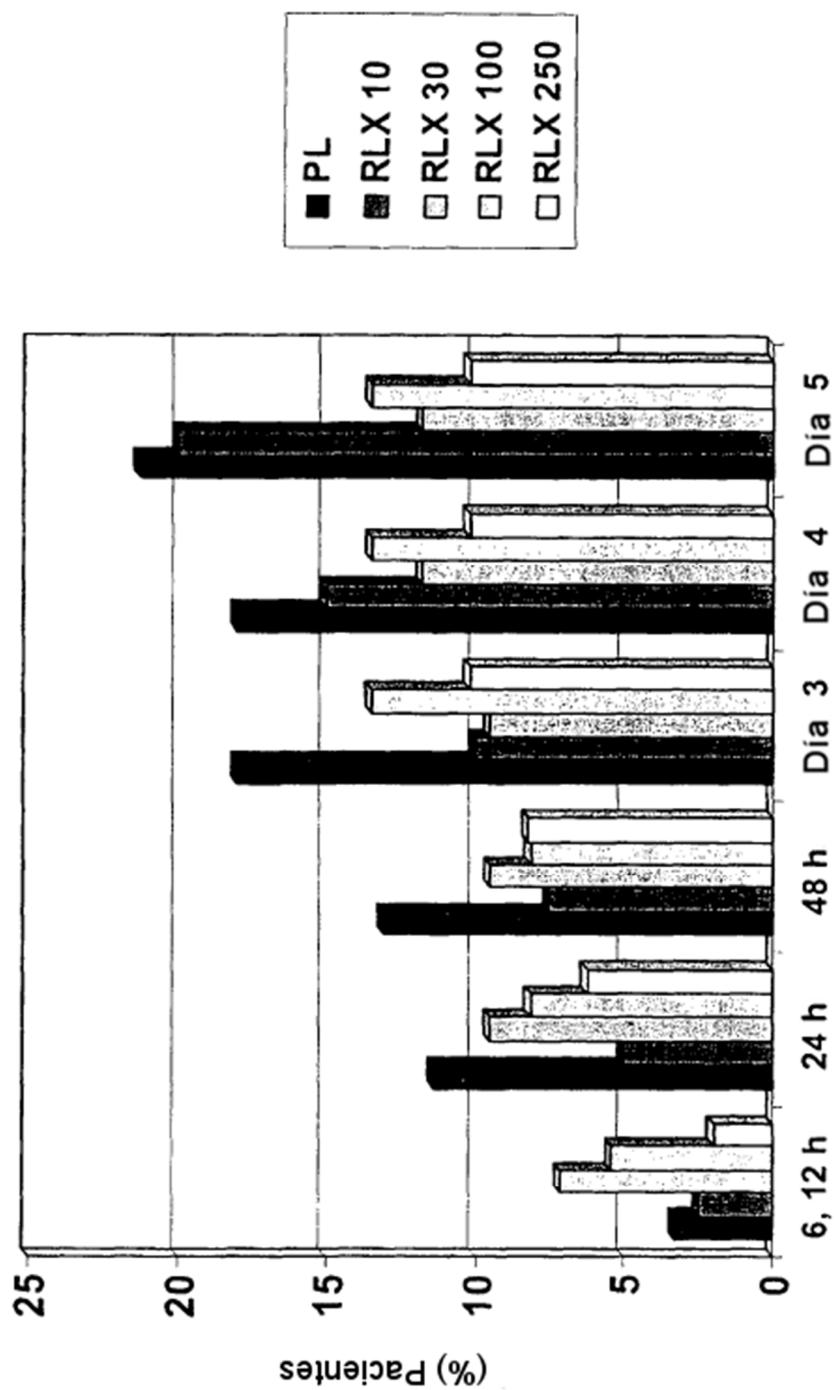


FIGURA 14

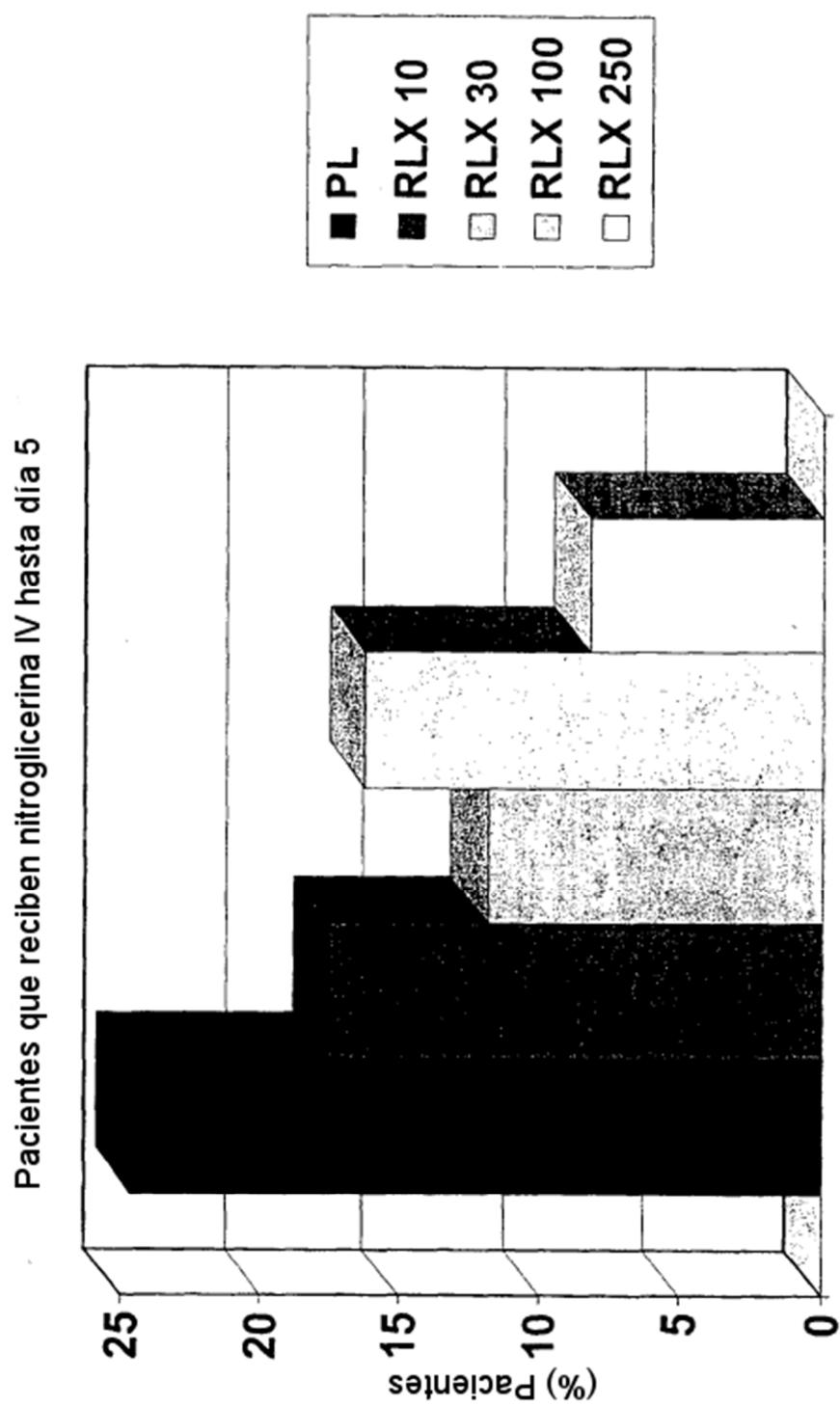


FIGURA 15

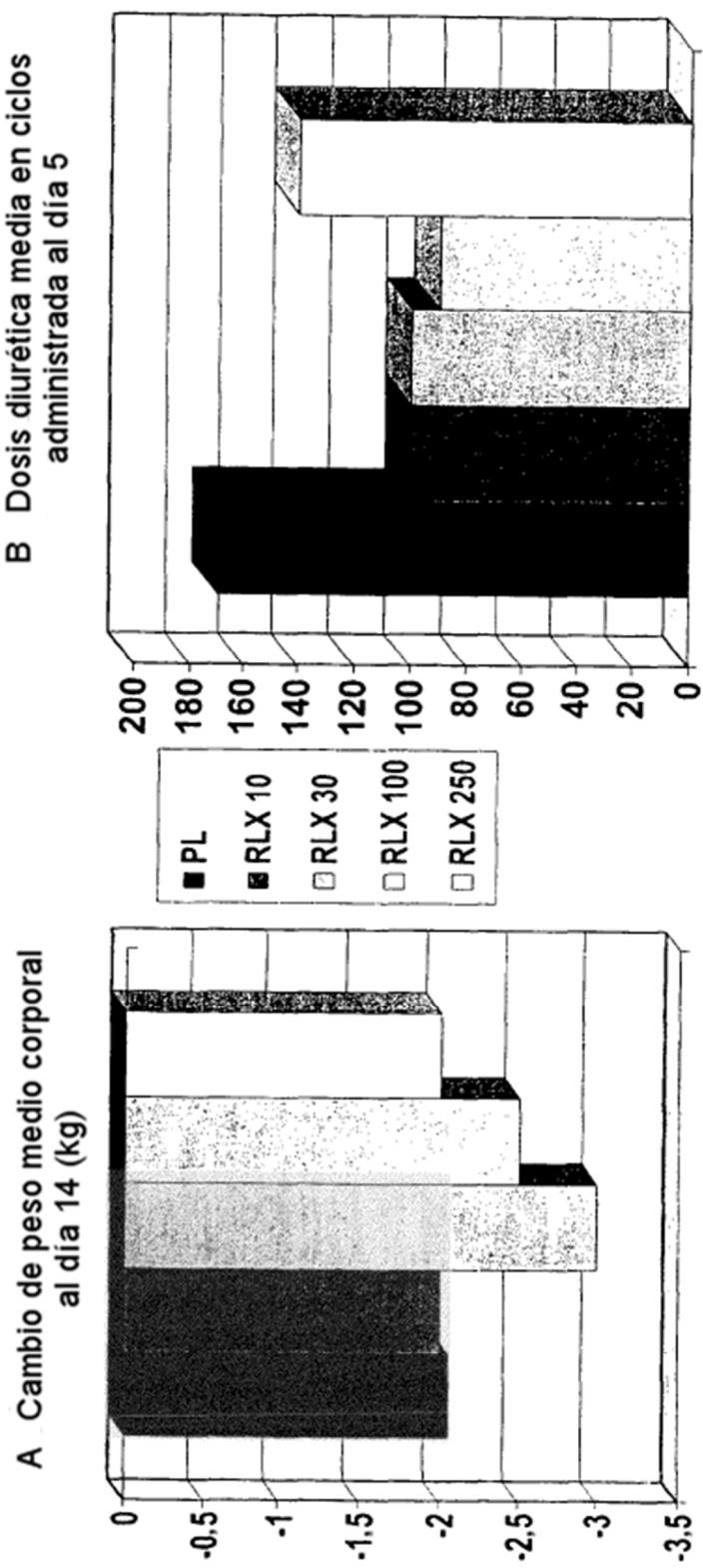
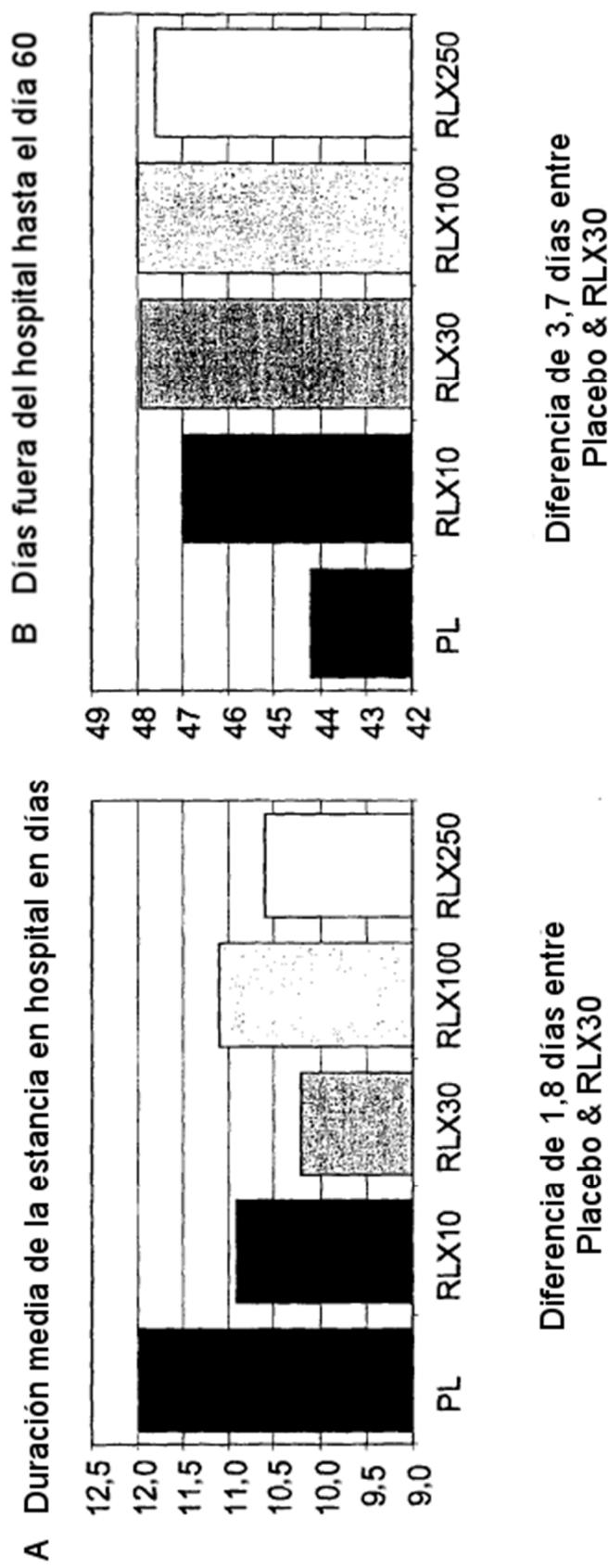


FIGURA 16

**FIGURA 17**

Rehospitalizaciones por muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca/insuficiencia renal (Estimación Kaplan Meier)

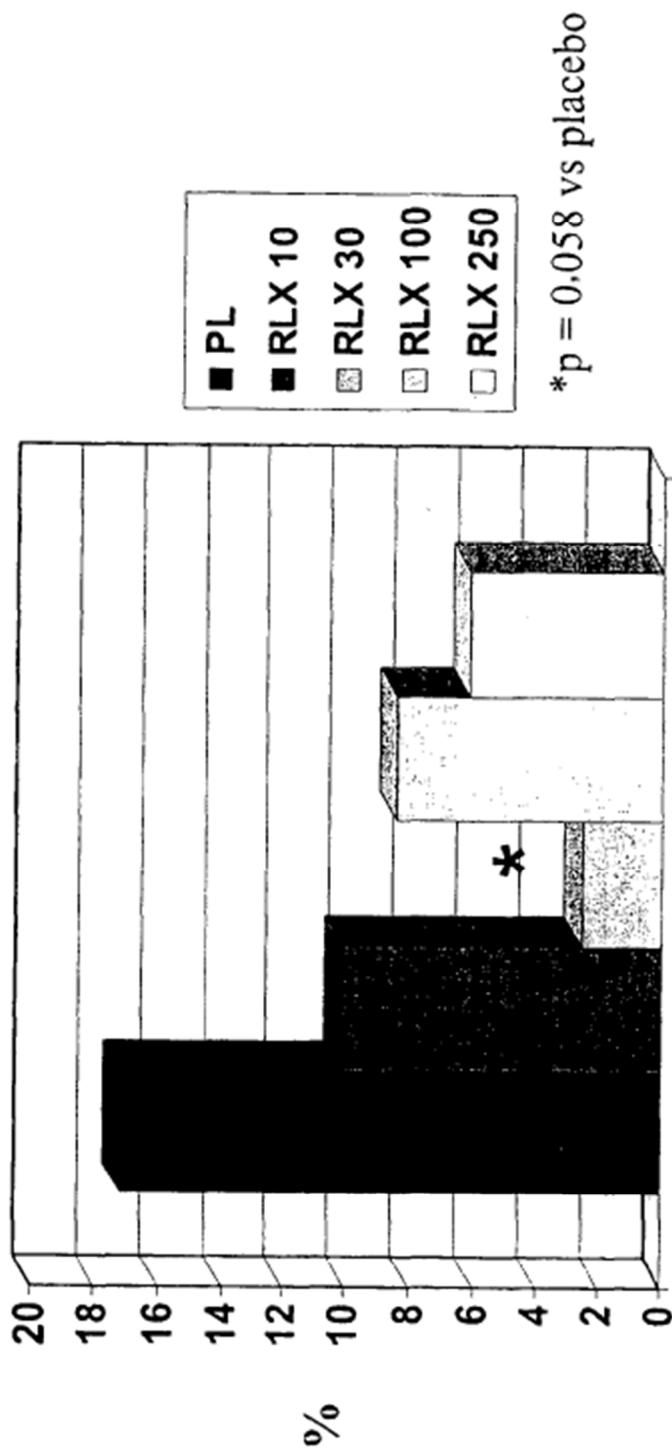
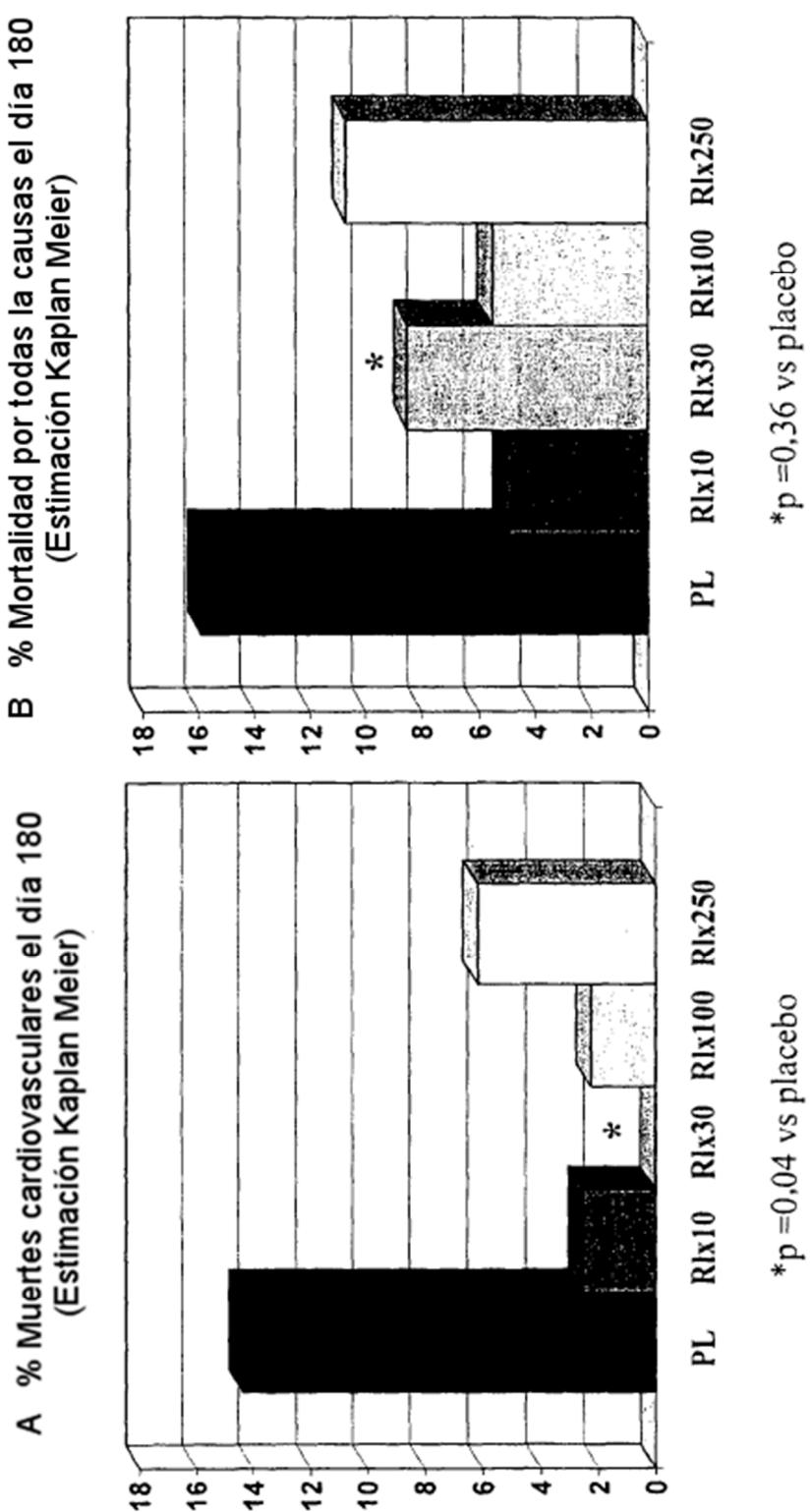


FIGURA 18

**FIGURA 19**

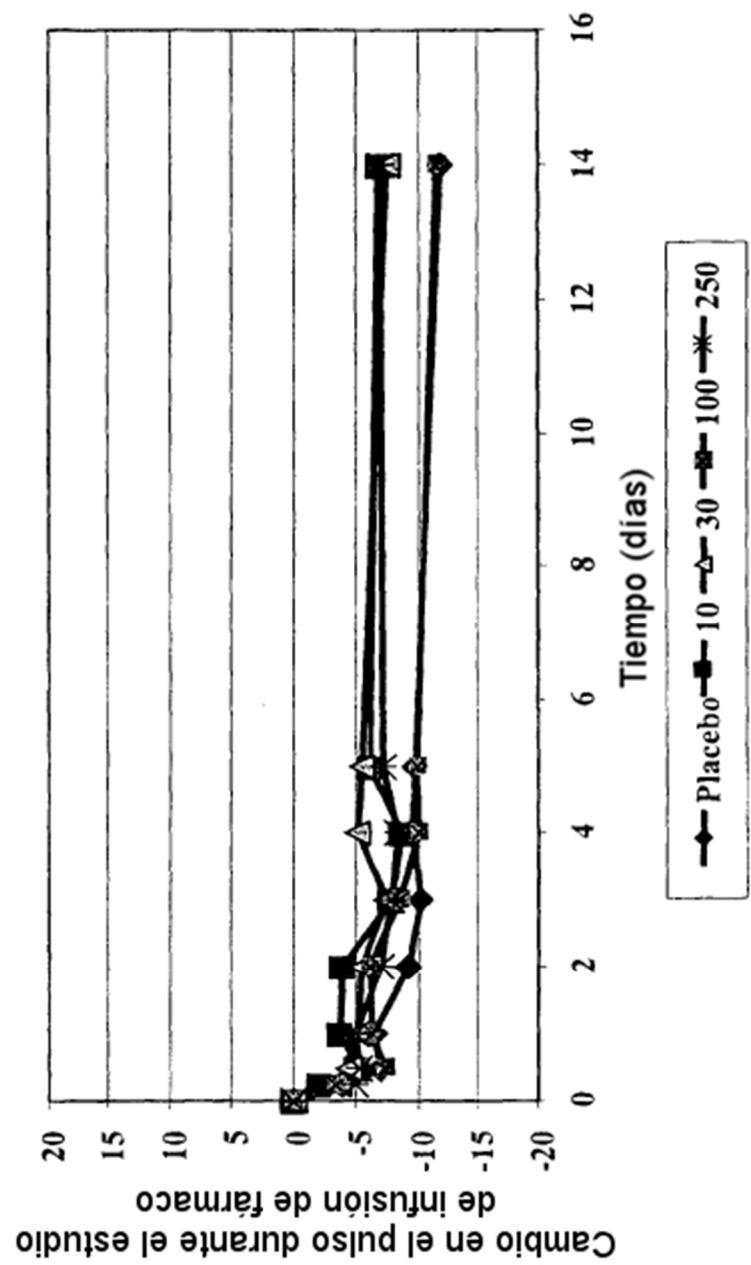


FIGURA 20

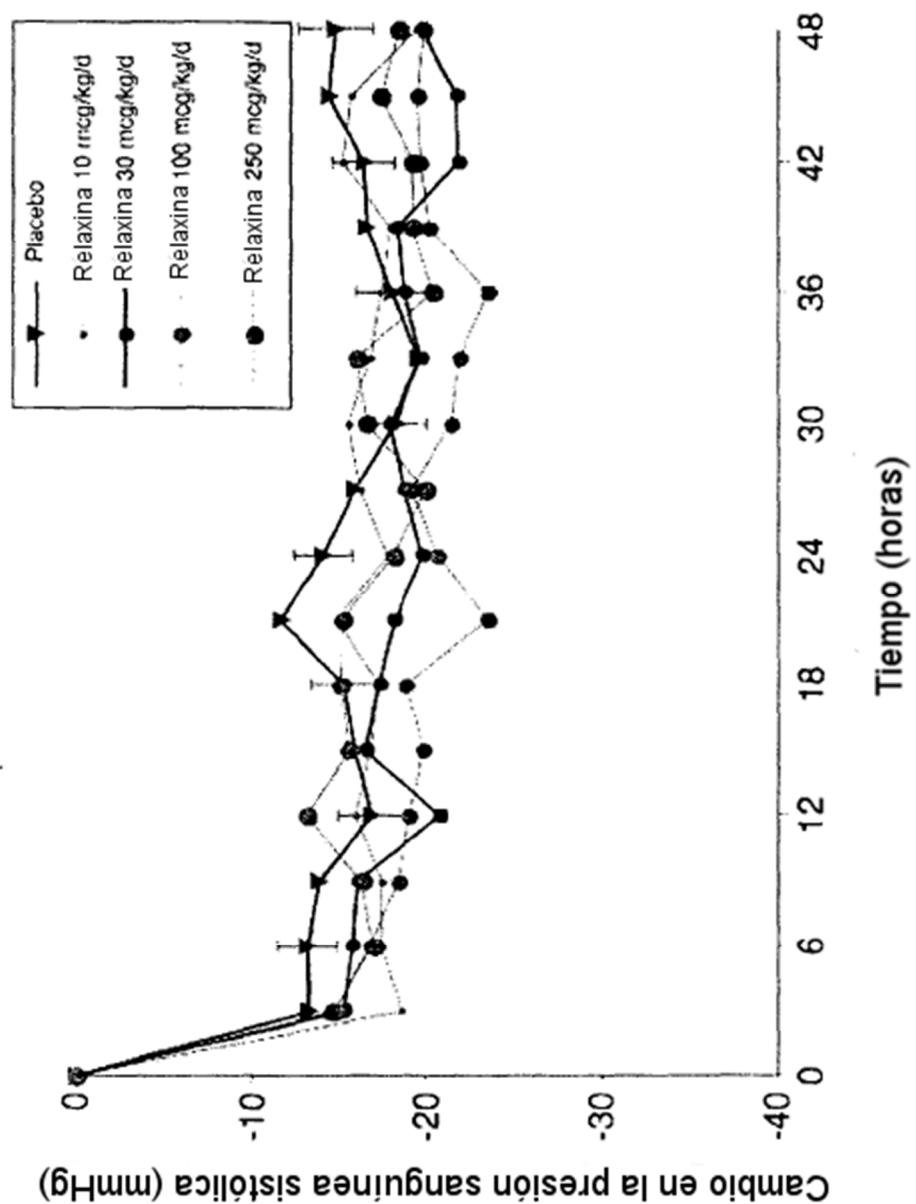
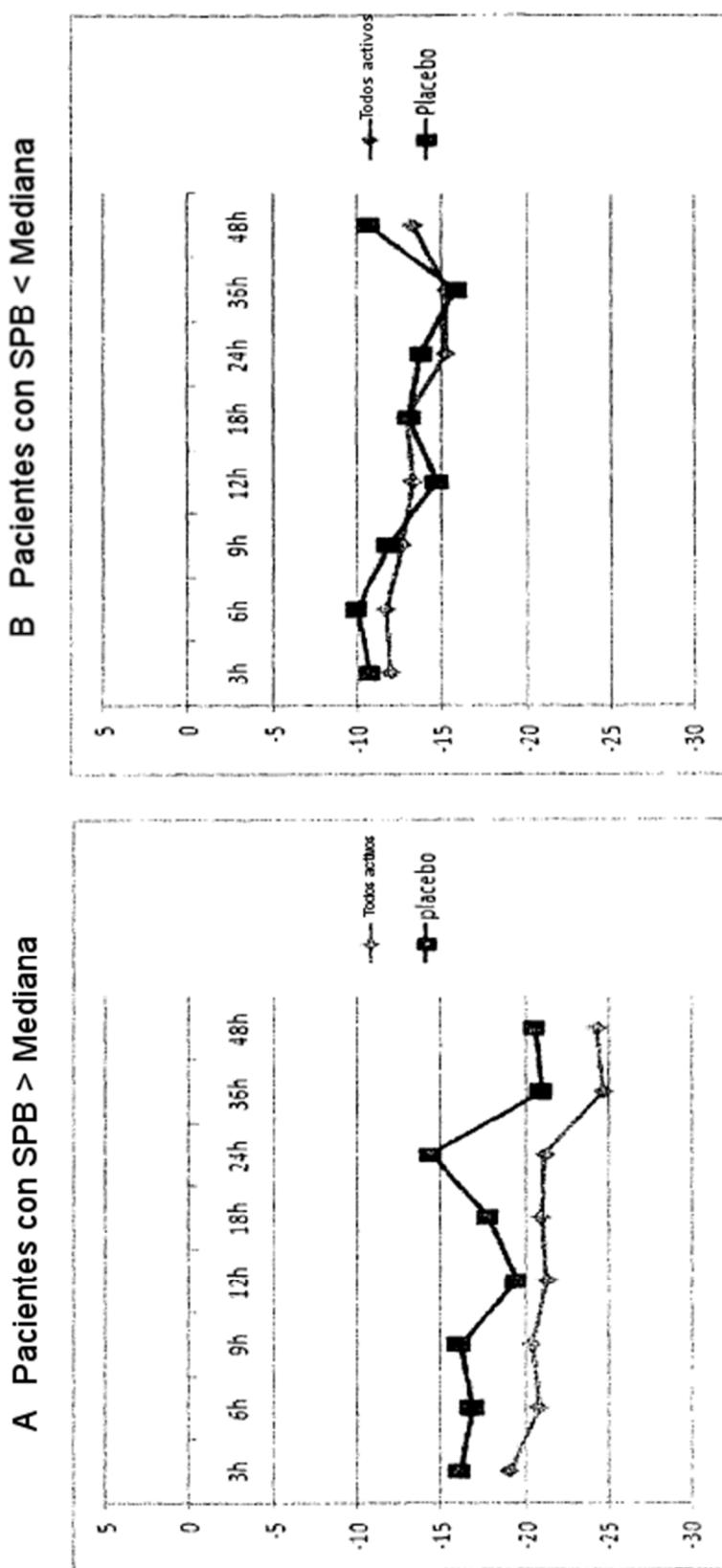


FIGURA 21



La relaxina causa vasodilatación en presencia de vasoconstrucción

FIGURA 22

La mejora de la disnea mediada con relaxina se correlaciona con la presión sanguínea sistólica de la línea de base

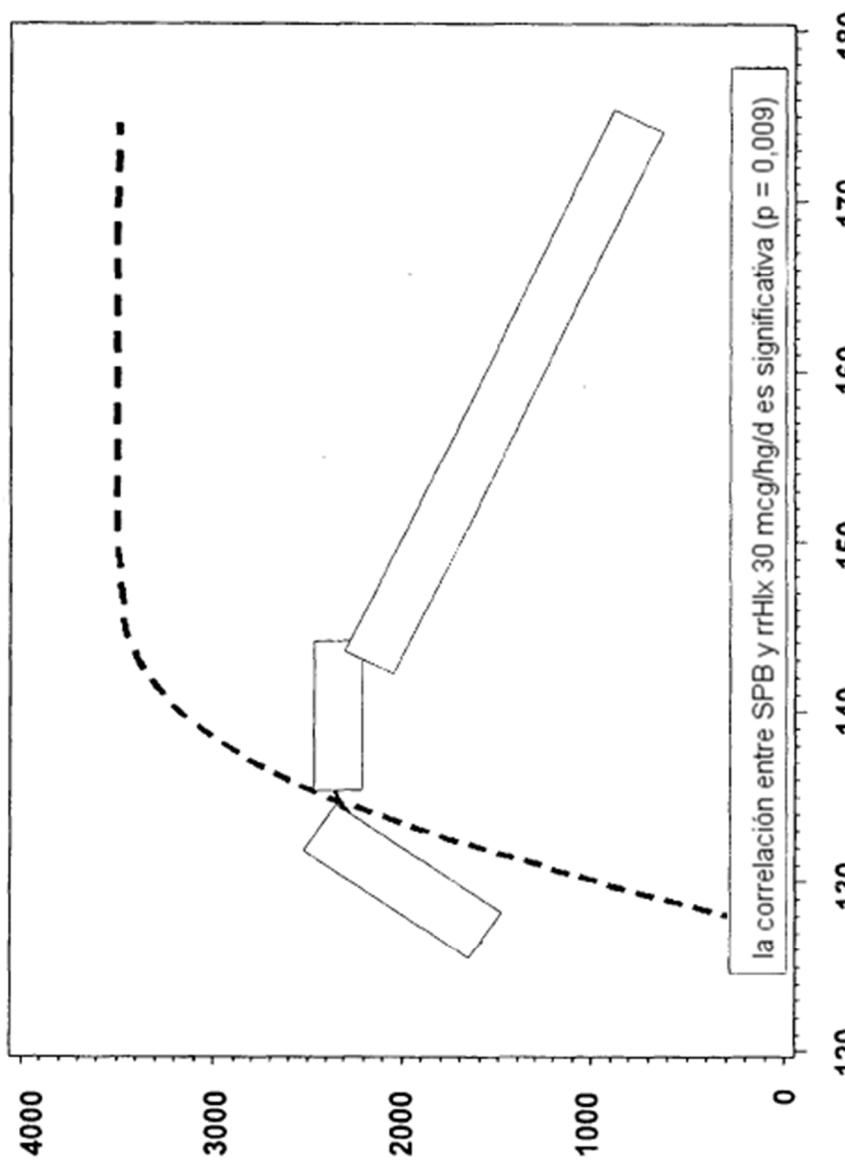


FIGURA 23