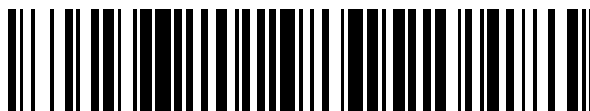


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 030**

51 Int. Cl.:

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2010** **PCT/GB2010/000347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010** **WO10097595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010** **E 10709760 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2400963**

54 Título: **Composiciones para uso en cardioplegia que comprenden esmolol y adenosina**

30 Prioridad:

26.02.2009 GB 0903299

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2016

73 Titular/es:

FALLOUH, HAZEM (50.0%)
151 Castlehill Road
Stonnal WS9 9DB , GB y
CHAMBERS, DAVID (50.0%)

72 Inventor/es:

FALLOUH, HAZEM, B.;
KENTISH, JONATHAN, C. y
CHAMBERS, DAVID, J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 589 030 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

Composiciones para uso en cardioplegia que comprenden esmolol y adenosina

Campo de la invención

La invención está en el campo de la cardioplegia, en particular en el campo de las composiciones para uso en cardioplegia tales como las soluciones cardioplégicas.

Antecedentes de la invención

La cardioplegia se refiere a la parálisis del corazón utilizando productos químicos. Normalmente, esto se hace con el fin de parar un corazón durante la cirugía cardíaca. Durante la cirugía cardíaca, el corazón se somete a un período electivo de isquemia global para proporcionar al cirujano un campo de operación libre de sangre y un corazón parado, flácido. Para proteger el corazón durante la isquemia, se utiliza una solución cardioplégica para la parada rápida y para ayudar a proteger el corazón de una lesión isquémica.

Históricamente se acostumbraba a parar el corazón durante la cirugía cardíaca por pinzamiento de la aorta, la inducción de la isquemia y el enfriamiento del corazón. Esto se denomina una parada isquémica hipotérmica. La parada hipotérmica da lugar a una condición invariablemente letal llamada el corazón de piedra en un máximo de uno de cada diez pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Posteriormente, se desarrolló un método de inducción de una parada cardíaca químicamente después de décadas de investigación. Esto puso fin a la ocurrencia de la condición de "corazón de piedra" e hizo de la cirugía cardíaca un procedimiento mucho más seguro. La parada química (cardioplegia) es inducida por la perfusión del corazón con una solución cardioplégica que contiene concentraciones moderadamente altas de potasio (K) además de otros electrolitos. Una de estas soluciones, conocidas como cardioplegia de St. Thomas' Hospital (STH), se ha utilizado como la solución cardioplégica de cristaloides predominante en todo el mundo desde entonces. STH se utiliza ampliamente en los centros de cirugía cardíaca, y se basa en un aumento de la concentración de potasio para inducir la parada; esto ha demostrado ser razonablemente eficaz y seguro. Sin embargo, el potasio induce una parada 'despolarizada' que puede asociarse con aumentos en las concentraciones de sodio y de calcio intracelulares; la sobrecarga intracelular de estos iones puede ser perjudicial para el corazón.

La cardioplegia de St. Thomas' Hospital (STH) es relativamente segura, pero provoca un cambio en el potencial de la membrana en reposo a un nivel que puede tener efectos perjudiciales, tales como el aumento de las concentraciones intracelulares de sodio (Na) y de calcio (Ca). Con el fin de inducir la parada sin cambiar el potencial de la membrana en reposo, cantidades relativamente grandes de agentes farmacológicos son generalmente, pero no necesariamente, requeridas en comparación con el cambio de la concentración de K del corazón. Los bloqueantes de los canales de Na y Ca además de los abridores del canal de K son ejemplos de estos agentes farmacológicos. Se han realizado muchas investigaciones en los últimos 25 años, donde han sido estudiados diversos agentes farmacológicos a altas concentraciones con resultados variables. Sin embargo, estas no se han trasladado a los estudios clínicos debido a preocupaciones de seguridad, tales como el lento aclarado de los agentes del cuerpo, lo que conduciría a efectos tóxicos prolongados.

A pesar de la notable mejora ofrecida por la cardioplegia de St. Thomas' Hospital en comparación con la parada isquémica hipotérmica, está bien establecido que la cardioplegia STH provoca un desplazamiento de la membrana en reposo del corazón de aproximadamente -85 mV a aproximadamente -50 mV. Esto se cree que es perjudicial, ya que causa una carga de Na y Ca lo que se traduce en la contractura isquémica y una mala recuperación del corazón.

Chang *et al* (2002 Cardiology, volumen 97, páginas 138 a 146) describen un estudio de las interacciones de esmolol y adenosina en la taquicardia supraventricular, nodal dependiente, atrioventricular. Se sabe que la adenosina opera a través del efecto directo sobre la activación de la corriente de potasio sensible a la adenosina. Sin embargo, entonces, se entendía menos el efecto indirecto de la adenosina en el antagonismo de la actividad de la adenilata ciclase estimulada por las catecolaminas. De hecho, había informes contradictorios sobre este tema en la técnica en el momento de esta publicación. Para hacer frente a esto, Chang *et al* estudiaron el bloqueo beta-adrenérgico para determinar si potenciaría o no potenciaría los efectos de la adenosina. Así, en el curso de este estudio, se practicó en un sujeto la infusión de dosis bajas de esmolol de vez en cuando, y también se practicó la infusión de adenosina en el mismo sujeto. Este estudio se limitó al tema de la taquicardia. El esmolol y la adenosina fueron tratados consistentemente como reactivos separados y que no se solapaban al abordar la taquicardia en este estudio. De hecho, Chang *et al* llegaron a la conclusión de que el pre-tratamiento con esmolol no produjo ningún efecto sinérgico positivo sobre la eficacia de la terminación de la taquicardia supraventricular inducida por la adenosina. Por lo tanto, no hay ninguna divulgación sobre el uso de un tratamiento dual de esmolol/adenosina. Además, la materia objeto de esta publicación era la taquicardia. No hay ninguna divulgación en relación a la cardioplegia en este documento.

Bessho y Chambers (2000 Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, volumen 120, páginas 528 a 537) divulgan un estudio de pinzamiento cruzado intermitente con protección de fibrilación y del miocardio. En particular, este estudio investigó si la lesión se redujo debido principalmente al período de isquemia acumulativa más corto, o si

había en realidad un efecto protector intrínseco. Este fue un estudio exhaustivo, que comparó al menos nueve regímenes y protocolos de perfusión diferentes. Por ejemplo, en la figura 1 de la página 530 de este documento se resume la gama de regímenes examinados. Los autores sacaron numerosas conclusiones de este estudio, la más importante fue que se alcanzaron niveles equivalentes de protección miocárdica utilizando tanto la cardioplegia de multidosis, como el uso de pinzamiento cruzado intermitente (con o sin fibrilación). Estos resultados permitieron a los autores concluir que la preservación intrínseca por pinzamiento cruzado intermitente con fibrilación no exacerbó la lesión isquémica. En ninguna parte de este documento se divulga el uso de esmolol. En ninguna parte de este

Bessho y Chambers (2001 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, volumen 122, páginas 993 a 1003) divulgan la eficacia de esmolol como un agente cardioplégico. Los autores se habían dado cuenta de que era una práctica quirúrgica habitual utilizar el pinzamiento cruzado intermitente con fibrilación como una alternativa a la cardioplegia durante la revascularización miocárdica. También eran conscientes de que el pinzamiento cruzado intermitente con fibrilación ofrecía una protección intrínseca equivalente a la utilización de la cardioplegia. A raíz de estas observaciones, los autores investigaron si la parada (más que la fibrilación) durante el pinzamiento cruzado intermitente podría ser beneficiosa. También compararon la cardioplegia de esmolol intermitente con la isquemia global. En el curso del estudio divulgado, los inventores compararon la parada usando solamente esmolol, la parada usando la cardioplegia clásica de St Thomas' Hospital (STH), y la fibrilación intermitente de pinzamiento cruzado (ICCF). Los autores concluyeron que la parada intermitente con esmolol no mejoró la protección del pinzamiento cruzado intermitente con fibrilación. Sin embargo, las infusiones múltiples de esmolol durante la isquemia global proporcionaron una protección mejorada. Otras conclusiones fueron extraídas de diversas comparaciones entre la infusión de flujo constante y la infusión de presión constante. Sin embargo, el uso de la adenosina no se menciona en ninguna parte en este documento. Ninguna combinación de esmolol y adenosina se divulga en esta publicación.

McCully (2002 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, volumen 124, páginas 219 a 220) elabora sobre el uso de la entrega de múltiples dosis oxigenadas de cardioplegia de esmolol cristaloide como alternativa a la cardioplegia de mucho potasio. Los numerosos enfoques diferentes tomados en la técnica en esa fecha se revisan en este editorial. Además se evalúa críticamente la cardioplegia de esmolol cristaloide de múltiples dosis oxigenadas por su provisión de protección miocárdica. Se concluye que la cardioplegia de esmolol podría proporcionar una alternativa útil a una cardioplegia tradicional de despolarización de niveles altos de potasio. En ninguna parte de este editorial se divulga el uso de la adenosina.

Bessho y Chambers (2002 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, volumen 124, páginas 340 a 351) investigaron la protección miocárdica usando la cardioplegia de esmolol oxigenada durante la isquemia normotérmica prolongada. Esta publicación se basó en trabajos anteriores que mostraron que las infusiones de dosis múltiples de dosis altas de esmolol proporcionan una excelente protección miocárdica en condiciones de isquemia global normotérmica. Esta publicación aborda específicamente la importancia de la oxigenación en la consecución de una protección óptima. Se divulgó un estudio comparativo robusto que comparó el uso de la cardioplegia de St Thomas' Hospital (STH) junto con la cardioplegia oxigenada y no oxigenada basada en esmolol. Este estudio presentó el hallazgo importante de que la cardioplegia de esmolol oxigenada podría proteger completamente el corazón en ciertas escalas de tiempo en la isquemia global normotérmica. Este estudio demostró claramente que la cardioplegia de esmolol desoxigenada fue significativamente menos protectora, y que la oxigenación de la solución de STH estándar no alteró su eficacia protectora en las condiciones utilizadas. También se dieron a conocer conclusiones relacionadas en el ámbito de la comparación de la infusión a presión constante con la infusión de flujo constante. En resumen, esta publicación muestra la importancia de la oxigenación cuando se utiliza la cardioplegia de esmolol a fin de obtener la protección miocárdica óptima. No hay ninguna divulgación sobre el uso de la adenosina en ninguna parte de este documento.

La solicitud de patente del Reino Unido 0711805.2 fue publicada como el documento de patente GB 2 436 255 A, el 19 de septiembre de 2007. Este documento se ocupa del acondicionamiento previo del órgano, la parada, protección, conservación y recuperación. Este documento divulga composiciones que comprenden un anestésico, un agonista del receptor de adenosina, y compuestos anti-adrenérgicos. Este documento divulga un número extremadamente grande de posibles identidades individuales de estos componentes genéricos. Por ejemplo, se dice que el agonista del receptor de adenosina se selecciona de una lista de varias docenas de alternativas. Se describen una miríada de opciones para los otros elementos de la composición. Entre la amplia gama de diferentes ingredientes alternativos posibles para las composiciones discutidas, se mencionan el esmolol y la adenosina. En particular, en la página 30 líneas 20 a 29, página 31 líneas 1 a 2, y página 31 líneas 14, 15 y 16 de la divulgación se describen composiciones específicas posibles que incluyen tanto la adenosina como el esmolol. En primer lugar, hay que señalar que este documento divulga al esmolol y la adenosina como componentes menores de su composición. Además, es importante tener en cuenta que las concentraciones de adenosina utilizadas, y en particular las concentraciones de esmolol utilizadas, son muy bajas. Además, es importante comprender la naturaleza de la divulgación contenida en este documento. Este documento se refiere a la utilización de anestésicos tales como la lidocaína (a veces conocida como lignocaína) como un agente de parada para la inducción de la cardioplegia. Aunque la descripción general hecha en este documento es a veces oscura, por ejemplo al tratar de conciliar los numerosos usos médicos posibles divergentes reclamados para las composiciones a través de la memoria, y por ejemplo al tratar de conciliar los diferentes elementos de la descripción que se refieren a diferentes números de los

componentes de las composiciones que se está describiendo, y por ejemplo al tratar de atribuir diferentes funciones a diferentes componentes de las largas listas presentadas, sin embargo está claro que la única forma en que la parada podría producirse usando las composiciones descritas es a través de la acción del componente anestésico de la lidocaína. La función de las pequeñas cantidades de esmolol y/o adenosina presentes en estas composiciones se limita a un efecto protector. La lidocaína es tóxica. La lidocaína tiene una larga semivida *in vivo* de aproximadamente 2 horas, y se basa en el hígado para su aclaramiento. La función del hígado puede estar comprometida en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que prolonga la semivida de la lidocaína aún más. Estos factores pueden conducir a un aumento peligroso de la toxicidad durante la cardioplegia inducida por la lidocaína. Los anestésicos tales como la lidocaína son un aspecto esencial de las composiciones descritas en el presente documento, tal como se indica en el resumen, la reivindicación principal, y a lo largo de la descripción de la solicitud. No hay descripción en este documento del uso de esmolol o adenosina como agentes cardioplégicos para la inducción de la parada.

La presente invención pretende superar los problemas asociados con la técnica anterior.

Compendio de la invención

Los agentes de parada de la técnica anterior, tales como la lidocaína son tóxicos. La aplicación de estos agentes a un paciente en las dosis requeridas por lo tanto tiene efectos secundarios indeseables de toxicidad. Por otra parte, además de la toxicidad a la dosis dada, hay una acumulación de los compuestos utilizados en la periferia del cuerpo del paciente, lo que puede dar lugar a otros inconvenientes y complicaciones. El esmolol y la adenosina se han incluido en ciertas composiciones de la técnica anterior en combinación con un agente de parada. Las composiciones de la técnica anterior que comprenden esmolol y adenosina han utilizado niveles muy bajos de dichas sustancias, y se han utilizado sólo como protectores. Es posible usar esmolol solamente con el fin de causar una parada, pero sólo a problemáticamente altas concentraciones. Esto ha hecho el uso de esmolol sólo como un agente de parada problemático en la técnica anterior.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una relación sinérgica entre la adenosina y el esmolol en la cardioplegia. Específicamente, los inventores han encontrado que dentro de ciertos intervalos de concentración específicos de estas dos sustancias, la inclusión de adenosina disminuye la concentración eficaz de esmolol necesaria para inducir la parada. En otras palabras, la inclusión de la adenosina en concentraciones específicas en una solución cardioplégica de la invención hace posible utilizar con seguridad el esmolol como un agente de parada en la misma composición. A raíz de estos descubrimientos iniciales, los inventores han definido ahora las ventanas o intervalos de concentraciones de estos dos principios activos que, cuando se utiliza en combinación, proporcionan excelentes efectos cardioplégicos junto con la recuperación funcional, daños minimizados/mejora de la recuperación funcional después de la cardioplegia.

Así, en un aspecto, la invención proporciona una composición para su uso en la cardioplegia, dicha composición comprende

(i) esmolol; y

(ii) adenosina,

en donde en el uso la concentración de dicho esmolol está en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y

en donde en el uso la concentración de dicha adenosina está en el intervalo de 0,1-1,5 mM, y

en donde el producto de la concentración de esmolol y adenosina es al menos 0,15.

Adecuadamente la concentración de esmolol está en el intervalo de 0,5-1,5 mM.

Es esta una nueva combinación de ingredientes activos, la combinación de concentraciones tiene el sorprendente efecto de permitir que el esmolol actúe como un agente de parada eficaz. Este efecto no se ha visto con composiciones de la técnica anterior que comprenden esmolol, debido a que tales composiciones de la técnica anterior tenían concentraciones demasiado bajas para presentar este efecto, y también, debido a que las composiciones de la técnica anterior se han basado en el uso de agentes de parada que no eran esmolol. Por lo tanto, las composiciones de la técnica anterior han ofrecido solamente niveles mínimos y niveles de sub-parada del esmolol presente como protector.

Esto tiene la ventaja de evitar el uso de agentes de parada tóxicos, tales como la lidocaína.

Para su uso en cardioplegia se pretende dar a entender que la composición es capaz de la parada eficaz de un corazón es decir, es capaz de ser actualmente utilizada para inducir la cardioplegia si se administra a un sujeto. En caso de que se necesite información adicional, existen numerosos sistemas experimentales utilizados en la técnica para probar esta propiedad. En caso de que se necesite información adicional, sistemas de prueba ejemplares son como se divulgan en la sección de ejemplos. Adecuadamente, la cardioplegia es una cardioplegia humana es decir, para uso que implica adecuadamente uso en seres humanos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición como se ha descrito anteriormente en donde las concentraciones de esmolol y adenosina corresponden a un solo punto en el área delimitada en el gráfico de la figura 4. Este gráfico se explica con más detalle en la sección de ejemplos. Esto tiene la ventaja de definir pares particularmente ventajosos de las concentraciones de adenosina y esmolol.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición como se ha descrito anteriormente en donde las concentraciones de esmolol y adenosina corresponden a un solo punto en la zona rayada del gráfico de la figura 4. Esta zona rayada describe pares particularmente ventajosos de concentraciones de esmolol y adenosina.

- En otro aspecto, la invención se refiere a una composición como se ha descrito anteriormente en donde el producto de la concentración de esmolol y adenosina es de al menos 0,15, más adecuadamente el producto de la
 10 concentración de esmolol y adenosina es al menos 0,3, más adecuadamente el producto de la concentración de esmolol y adenosina es al menos 0,45. El producto de la concentración de esmolol y adenosina es un coeficiente adimensional es decir, que no tiene unidades. Este se puede calcular multiplicando simplemente juntos la concentración de adenosina y la concentración de esmolol, siempre que las dos concentraciones se expresen en las mismas unidades (es decir, ambos en mM o ambos en μ M o ambos en M etc.). El valor resultante es útil en la
 15 relación de las dos concentraciones según formas de realización de la invención. Este es particularmente el caso debido a la naturaleza recíproca parcial de la interrelación entre los dos valores; en otras palabras (dentro de ciertos límites fijados según se indica en el presente documento) cuanto mayor es la concentración de adenosina menor es la concentración de esmolol para formar un agente de parada eficaz; para concentraciones más bajas de adenosina se necesita una mayor cantidad de esmolol para la parada. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la
 20 invención pueden describirse con referencia al producto de las dos concentraciones. Una ventaja de estas formas de realización es que las cantidades totales de ingredientes activos utilizadas pueden estar limitadas por la elección de las concentraciones eficaces que tienen esta propiedad.

Adecuadamente, dicha composición comprende una preparación de cristaloides o de sangre. Una solución basada en la sangre es utilizada más adecuadamente ya que esta se usa más frecuentemente en el ámbito clínico.

- 25 Adecuadamente, dicha composición comprende esmolol 0,6 mM y adenosina 0,25 mM.

Adecuadamente dicho esmolol y dicha adenosina se disuelven en un disolvente que consiste esencialmente en una solución fisiológica. Adecuadamente dicho esmolol y dicha adenosina se disuelven en un disolvente que consiste esencialmente de solución de Ringer.

- 30 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una composición como se describe anteriormente en la inducción de la cardioplegia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para inducir la cardioplegia que comprende administrar a un sujeto una composición como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición para uso en la fabricación de una solución cardioplégica, dicha composición comprende

- 35 (i) esmolol; y
 (ii) adenosina,

- en donde en el uso la concentración de dicho esmolol en la solución cardioplégica se encuentra en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y en donde en el uso la concentración de dicha adenosina en la solución cardioplégica se encuentra en el intervalo de 0,1-1,5 mM; en donde las cantidades de esmolol y adenosina presentes en dicha composición son al menos dos veces estas cantidades. Adecuadamente, las cantidades de esmolol y adenosina presentes en dicha
 40 composición son al menos cinco veces estas cantidades. Adecuadamente, las cantidades de esmolol y adenosina presentes en dicha composición son al menos diez veces estas cantidades. Adecuadamente, las cantidades de esmolol y adenosina presentes en dicha composición son al menos veinte veces estas cantidades, o incluso más, tal como cien veces estas cantidades. Estas composiciones concentradas encuentran aplicación como soluciones madre a partir de las que la solución cardioplégica para uso puede ser convenientemente diluida o formulada antes de la administración a un sujeto.
 45

Adecuadamente en el uso la concentración de dicho esmolol en la solución cardioplégica se encuentra en el intervalo de 0,5-1,5 mM.

- 50 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la fabricación de una solución cardioplégica que comprende la dilución de una composición como se describe anteriormente para producir una solución con una concentración final de esmolol en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y que tiene una concentración final de adenosina en el intervalo de 0,1-1,5 mM.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la fabricación de una solución cardioplégica que comprende la dilución de una composición según la reivindicación 12 para producir una solución que tiene una

concentración final de esmolol en el intervalo de 0,5-1,5 mM, y que tiene una concentración final de adenosina en el intervalo de 0,1-1,5 mM.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para formular una solución cardioplégica que comprende la dilución de una composición como se describió anteriormente a una concentración final de esmolol de 0,6 mM y de adenosina de 0,25 mM.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una composición como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para inducir la cardioplegia.

En otro aspecto, la invención se refiere a una ampolla que comprende

(i) adenosina 25 mM

(ii) esmolol 60 mM

en solución acuosa.

En otro aspecto, la invención se refiere a una ampolla que comprende

(i) adenosina 75 mM

(ii) esmolol 180 mM

en solución acuosa.

Una ampolla que comprende

(i) 67 mg de adenosina

(ii) 199 mg de esmolol

en 10 ml de solución acuosa. Este es un ejemplo de una composición para la fabricación de una solución cardioplégica; adecuadamente el contenido de dicha ampolla se dispersa en 990 ml, la base diluyente cardioplégica final, haciendo un total de un litro de solución cardioplégica.

Una ampolla puede ser una ampolla tradicional, o puede ser un vial, un recipiente de vidrio, un paquete tal como una bolsa de sangre o cualquier otro recipiente adecuado para el almacenamiento o la manipulación de una composición tal como una solución madre para la fabricación de una solución cardioplégica. Estas formas de realización encuentran aplicación en el transporte, manipulación y venta de artículos y composiciones para su uso en la fabricación de soluciones cardioplégicas basadas en cristaloides o sangre.

Para hacer una solución cardioplégica de sangre, una solución madre cardioplégica (tal como una solución cardioplégica madre de cristaloides) se diluye típicamente con la sangre del paciente en una proporción decidida por la preferencia del cirujano, sin embargo hay que señalar que la concentración final es la misma para las aplicaciones de sangre humana/cristaloides de la invención tal como se explica a continuación.

Adecuadamente, una solución cardioplégica según la presente invención se prepara mezclando el contenido de una ampolla de la invención con un diluyente adecuado tal como una solución a base de cristaloides o sangre.

En otra forma de realización, la invención se refiere a recipientes que comprenden una mezcla seca de las masas correspondientes de adenosina y esmolol como se describe anteriormente.

Adecuadamente, la composición está en la forma de una solución acuosa.

En algunas formas de realización la invención se refiere a un kit o paquete farmacéutico que comprende al menos dos recipientes, un tal recipiente que comprende tal esmolol y un tal recipiente que comprende adenosina. Adecuadamente, tal kit o paquete comprende una cantidad de esmolol y adenosina correspondientes a un par de valores de concentración en uso como una solución cardioplégica como se describe anteriormente, por ejemplo cuando se diluye o se disuelve a un litro.

Descripción detallada de la invención

Dobson (publicación de documento de patente del Reino Unido GB2436255A) da a conocer diversas composiciones basadas en el uso de la lidocaína como un agente de parada. En varias de esas composiciones, cantidades muy pequeñas de esmolol y pequeñas cantidades de adenosina se incluyeron como protectores. Es importante tener en cuenta que las concentraciones de esmolol utilizadas en GB2436255A son muy bajas, y en concentraciones tan bajas el esmolol funciona sólo como un beta-bloqueante. La presente invención describe intervalos específicos de concentraciones de esmolol y adenosina para su uso en combinación como agentes de parada. La presente invención excluye específicamente el uso de la lidocaína en las composiciones de la invención. Por lo tanto, la

invención omite adecuadamente la lidocaína. Las composiciones de la invención adecuadamente no comprenden lidocaína. Adecuadamente, las composiciones que comprenden cantidades suficientes para la parada de lidocaína se rechazan específicamente de la invención.

Por lo tanto, en la publicación de Dobson se utiliza una combinación de tres agentes (bloqueante de los canales de Na; abridor de los canales de K; β -bloqueantes) para inducir la parada y proteger el corazón. El bloqueante de los canales de Na lidocaína se utiliza en alta concentración para inducir la parada a pesar de la toxicidad problemática de este agente. El esmolol, ha sido considerado como un ejemplo de un bloqueante β para la protección miocárdica, pero a bajas concentraciones no suficientes para inducir o contribuir a una parada cardíaca.

Debido a las concentraciones específicas de la adenosina que se utilizan en la patente de Dobson como protectoras, hay una superposición de algunos puntos en relación con los intervalos de concentración de adenosina enseñados en la presente invención. Sin embargo, todas las composiciones de la invención requieren específicamente la presencia de ciertas concentraciones de esmolol en combinación con la adenosina. Por lo tanto, las composiciones de la invención no se superponen con las composiciones divulgadas en la patente de Dobson por al menos esta razón. Las composiciones de la invención se distinguen además por la ausencia de lidocaína. Además, las composiciones de la invención se distinguen por la combinación de adenosina con esmolol como agente de parada. Específicamente, las composiciones de la invención se distinguen de Dobson por un intervalo totalmente no superpuesto de las concentraciones de esmolol que se requieren específicamente en las composiciones de la presente invención y que no se superponen en absoluto con ninguna de las concentraciones divulgadas en la patente de Dobson. Por otra parte, la mayoría de las composiciones de la invención también se distinguen de la patente de Dobson en virtud de que requieren una concentración diferente de adenosina que los valores específicos divulgados en la patente de Dobson. Así, por todas estas razones, las reivindicaciones de la presente invención se distinguen de las divulgaciones del documento de patente del Reino Unido GB2436255A. Además de estas diferencias estructurales, es importante tener en cuenta que la presente invención se refiere al nuevo y sorprendente uso de esmolol como agente de parada. Este efecto técnico ventajoso se consigue mediante la combinación con la adenosina en las composiciones de la invención. Esta combinación, específicamente cuando se utilizan los intervalos de concentración dados que son un aspecto importante de la invención, evita ventajosamente el uso de compuestos tóxicos, tales como la lidocaína. Este sorprendente beneficio no se podría haber predicho a partir de la técnica anterior. Esto es particularmente cierto ya que las combinaciones de la técnica anterior que comprenden adenosina clara e inequívocamente se basan en compuestos tóxicos tales como la lidocaína para la inducción de la parada. Por lo tanto, es un beneficio adicional de la invención que la composición evite el uso de los agentes de parada tóxicos.

Por lo tanto se puede apreciar que los inventores han ideado una solución cardioplégica novedosa que induce la parada a través de un mecanismo 'polarizado', que impide ventajosamente el desequilibrio iónico durante la isquemia y tiene otras ventajas sobre STH. La solución de la invención usa una combinación de esmolol (un bloqueante β de acción ultracorta, que tiene propiedades de bloqueo de canales de sodio y canales de calcio) y adenosina (que tiene propiedades de apertura del canal de potasio).

Una ventaja de esta solución es que los componentes tienen efectos relativamente de corta duración, y por lo tanto los efectos tóxicos de las altas concentraciones se reducen al mínimo. Esto tiene ventajas considerables para los pacientes actuales sometidos a cirugía cardíaca, que son mayores, más enfermos y tienen un aumento de la morbilidad. En particular, los efectos de la cirugía y de la derivación cardiopulmonar pueden poner en peligro la función del hígado y el riñón; las altas concentraciones de fármacos de la técnica anterior utilizadas para parar el corazón pueden permanecer en la circulación durante períodos prolongados conduciendo a la acumulación de efectos tóxicos. Los componentes de la solución de la invención no se basan en el hígado y el riñón para su metabolismo, y así proporcionan un considerable beneficio de seguridad.

Definiciones

El término "comprende" (comprenden, comprende) debe entenderse que tiene su significado normal en la técnica, es decir, que la característica indicada o grupo de características se incluyen, pero que el término no excluye ninguna otra característica o grupo de características indicadas de también estar presente.

Cirugía cardíaca y la protección miocárdica

La cirugía sobre un corazón que late fue en tiempos una práctica estándar para las heridas del corazón y estenosis de las válvulas. Sin embargo, debido a la dificultad técnica de operar sobre un corazón que late en un campo quirúrgico muy sangriento y a fin de poder realizar una cirugía más compleja, era esencial parar el corazón y detener el flujo de sangre a través de él. Esto significaba hacer frente a las consecuencias de la supresión de la salida cardíaca durante la duración del procedimiento, lo que causaría daño cerebral irreversible si se prolongaba más de 2-3 minutos en normotermia. Este período se extendió a 10 minutos mediante el uso de la hipotermia, que fue el tiempo suficiente para llevar a cabo la primera cirugía a corazón abierto. El desarrollo del bypass cardiopulmonar permitió a los cirujanos parar el corazón durante tiempos más largos sin efectos importantes en el cerebro. A partir de entonces, se reconoció que la inducción de la parada y el cese del flujo sanguíneo al miocardio durante más tiempo que unos pocos minutos con el fin de realizar una cirugía complicada sería exponer el corazón al daño

isquémico. La hipotermia seguía siendo el método más comúnmente utilizado para proteger el corazón contra la isquemia durante el bypass cardiopulmonar, aunque sin ningún método específico para parar el corazón a excepción de la parada inducida por la isquemia.

El siguiente avance fue el concepto de una parada cardíaca reversible químicamente usando una solución con mucho potasio. Este fue el primer concepto de protección miocárdica química. Se demostró que la solución de citrato de potasio utilizada tenía efectos perjudiciales sobre el miocardio que conducían a la necrosis miocárdica y mayor riesgo de mortalidad y, en consecuencia, el uso de la cardioplegia a base de potasio se hizo impopular. Se describieron métodos alternativos de protección miocárdica, tales como la fibrilación intermitente de pinzamiento cruzado y la oclusión coronaria. Sin embargo, el uso de la cardioplegia se mantuvo en Alemania con el desarrollo de la solución de Bretschneider que tenía poco Na y nada de Ca. Fue utilizada clínicamente con éxito, convirtiéndose en una de las primeras soluciones que se utilizaron habitualmente en la práctica clínica.

Se encontró que los efectos perjudiciales de la solución a base de citrato de potasio ocurrían y se derivaban del aumento de la osmolaridad debido a la alta concentración de citrato en lugar de los niveles altos de potasio. Estos resultados revivieron el concepto de cardioplegia en general y, de hiperpotasemia en particular. Poco después, se desarrolló una formulación con el potasio moderadamente elevado en el Hospital St. Thomas. Esta se conoció como solución cardioplégica del Hospital St. Thomas N° 1. El éxito de esta solución en la protección del miocardio contra la lesión por isquemia global y reperfusión, identificado como el "fenómeno del corazón de piedra", la hizo ser utilizada muy ampliamente. Posteriormente, la fórmula original de la solución cardioplégica del Hospital St. Thomas N° 1 se modificó ligeramente a fin de crear la solución cardioplégica del Hospital St. Thomas N° 2. Esta fue registrada con la Autorización de Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y rápidamente, se convirtió, con mucho, en la solución cardioplégica más utilizada en todo el mundo y sigue siendo el patrón de oro de las soluciones cardioplégicas.

La presente invención proporciona soluciones cardioplégicas mejoradas.

Intervalos de concentración

Para uso humano en las preparaciones cardioplégicas, adecuadamente el esmolol está presente en de 0,3 milimolar a 1,5 milimolar. 0,3 milimolar es un punto final adecuado, que representa la primera concentración de parada fiable útil de esmolol. Menos de 0,3 milimolar puede ser ineficaz para producir consistentemente la parada. 1,5 milimolar de esmolol es un punto de extremo superior adecuado, ya que concentraciones mayores de 1,5 milimolar pueden ser difíciles de aclarar fuera del sistema, o con mayor exactitud, la función del corazón a concentraciones superiores a 1,5 milimolar de esmolol es menos buena que la función después de que concentraciones 1,5 milimolar o más bajas se eliminen:

De forma adecuada, para el uso humano la adenosina está presente en las preparaciones cardioplégicas según la invención en el intervalo de 0,1 a 1,5 milimolar. 0,1 milimolar es un punto final adecuado para este intervalo ya que las concentraciones más bajas de adenosina son ineficaces o menos eficaces en la reducción de la cantidad de esmolol necesaria para la parada. Por lo tanto, una concentración de adenosina de 0,1 milimolar o concentraciones más altas es una concentración fiable útil para la reducción eficaz de la cantidad de esmolol necesaria para la parada. La adenosina 1,5 milimolar es un punto final superior adecuado para la concentración de adenosina, ya que el uso de una mayor concentración de adenosina que 1 milimolar puede conducir a una recuperación deteriorada.

Los intervalos de concentración más adecuados pueden ser los de la siguiente tabla:

	Límite superior	Límite inferior
[Esmolol] (mM)	1,5	0,3
[Adenosina] (mM)	1,5	0,1

De forma adecuada, para el uso humano en preparaciones cardioplégicas la adenosina y el esmolol están presentes en el intervalo de concentraciones derivables de la zona delimitada de la gráfica en la figura 4, más adecuadamente de la zona rayada de la gráfica en la figura 4.

Para las preparaciones cardioplégicas de la invención, 0,3 milimolar (mM) de esmolol es una concentración particularmente adecuada. Esta concentración proporciona una buena parada, y también tiene la ventaja de un buen aclarado hacia fuera del sistema, y una buena recuperación funcional para el corazón, una vez aclarado. Claramente, como se explica en el presente documento, las concentraciones más bajas de esmolol son más adecuadamente emparejadas con concentraciones mayores de adenosina según los intervalos de concentración establecidos para las preparaciones cardioplégicas de la invención.

Más adecuadamente una preparación cardioplégica según la invención comprende adenosina 0,25 mM y esmolol 0,6 mM.

Velocidades de flujo y concentración variables

Debe entenderse claramente que las soluciones cardioplégicas de la invención son adecuadamente para el uso humano y por lo tanto las soluciones cardioplégicas de la invención se discuten en términos de sus concentraciones finales (es decir, su concentración en uso cuando se administran a un sujeto humano). Para los corazones humanos, no es probable que los efectos de viscosidad alteren las concentraciones finales de las sustancias utilizadas en las soluciones cardioplégicas de la invención de modo que las concentraciones descritas en este documento se aplican igualmente a las soluciones cardioplégicas de la invención para su uso en sujetos humanos, si estas son preparaciones coloides, cristaloides, basadas en sangre, o cualquiera de base intermedia/mixta.

Una preparación de cristaloides es una solución a base de agua. Esto ofrece la ventaja de alta velocidad de flujo y de alto rendimiento de volumen. Por ejemplo, se pueden observar velocidades de flujo de 12 a 14 mililitros por minuto en el corazón de la rata. Por lo tanto, con tales velocidades de flujo altas, se pueden utilizar concentraciones correspondientemente más bajas de ingredientes activos, tales como de esmolol 1 milimolar.

La cardioplegia sanguínea implica el uso de preparaciones con mayor viscosidad. Se consiguen velocidades de flujo típicas de 3 a 4 mililitros por minuto en el corazón de la rata. Por lo tanto, frente a una velocidad de flujo de aproximadamente un tercio de la de una preparación de cristaloides, la concentración de ingrediente activo normalmente se multiplica por 3 con el fin de proporcionar la misma tasa teórica de entrega. En este ejemplo, si se utiliza una concentración de esmolol 1 milimolar con una preparación de cristaloides que fluye a de 12 a 14 mililitros por minuto, entonces la concentración equivalente para la cardioplegia a base de sangre con una velocidad de flujo de aproximadamente 3 a 4 mililitros por minuto es de esmolol 3 milimolar. Este método de conversión de valores dados para las preparaciones de cristaloides a los valores adecuados para su uso en las preparaciones a base de sangre se puede aplicar a lo largo de la invención a menos que el contexto indique lo contrario, pero hay que tener en cuenta que los valores que se expresan en este documento son típicamente concentraciones finales (es decir, las concentraciones de uso) para los seres humanos y por lo tanto se aplican por igual a cualquier tipo de preparación. Estas variaciones de velocidad de flujo están destinadas principalmente a ayudar en la comprensión de los sistemas de modelo con los que se demuestra la invención.

Por lo tanto se puede apreciar que las composiciones de cristaloides tienen mayores velocidades de flujo en la perfusión en los sistemas de modelos animales utilizados. Por lo tanto, las composiciones de cristaloides pueden 'entregar' los ingredientes activos al corazón a un ritmo más rápido en esos entornos. Por esta razón, las composiciones de cristaloides utilizadas en los sistemas de modelo de corazones de animales pequeños pueden comprender concentraciones más bajas de los ingredientes activos esmolol y adenosina a la vez que se entrega la misma dosis eficaz para la cardioplegia. Por supuesto, la distinción entre las soluciones basadas en cristaloides y las basadas en sangre puede ser menos significativa si se utilizan soluciones híbridas, por ejemplo, soluciones diluidas a base de sangre que comprenden, por ejemplo, 50% de base de sangre y 50% de base de cristaloides. Para cualquiera de tales formas de realización entonces, las concentraciones de ingredientes activos tales como esmolol y adenosina utilizadas deberían ser variadas en proporción a la proporción de sangre en la mezcla por ejemplo, para una mezcla de 50:50 de sangre a cristaloides, las concentraciones deben ser 50:50 sangre a cristaloides es decir, la mitad de la concentración de sangre y mitad de cristaloides, y así sucesivamente para otras proporciones. Alternativamente, la concentración de ingredientes activos utilizada se puede variar en proporción a la viscosidad de la mezcla resultante. Si la viscosidad de la mezcla está a medio camino entre la sangre y los cristaloides entonces, la concentración utilizada debe estar a mitad de camino entre la de la sangre y la de los cristaloides (es decir, la media de las dos concentraciones), y así sucesivamente para otras proporciones. Más adecuadamente la concentración de ingredientes activos para corazones de animales pequeños debería variarse según la velocidad de flujo conseguida con las diferentes preparaciones. Por ejemplo, si se consigue una velocidad de flujo de 3 ml/min con una preparación a base de sangre y se consigue una velocidad de flujo de 6 ml/min con una preparación mixta entonces las concentraciones para la preparación mixta pueden ser la mitad (es decir, 3/6) de las concentraciones utilizadas con la preparación que tiene una velocidad de flujo de solamente 3 ml/min. El principio subyacente es apuntar a una "dosis de entrega" coherente como se define por los intervalos y valores dados en el presente documento para diferentes composiciones. A pesar de esta discusión, que se proporciona para ayudar a la comprensión de las velocidades de flujo y de los efectos en los sistemas de modelo que se describen a continuación, es importante observar que las formas de realización de la invención proporcionan las mismas concentraciones de ingredientes activos para las soluciones cardioplégicas humanas, independientemente de si son de soluciones cardioplégicas basadas en cristaloides o sangre.

Para facilitar la comprensión, algunos de los intervalos más amplios dados en el presente documento abarcan composiciones a base de cristaloides y/o de sangre para uso humano; para evitar las dudas, el gráfico de la figura 4 u otra orientación específica presentada en este documento deberían ser ventajosamente consultados a fin de discernir las concentraciones más adecuadas para una aplicación dada por ejemplo a base de cristaloides o sangre (o una forma de realización mixta si procede).

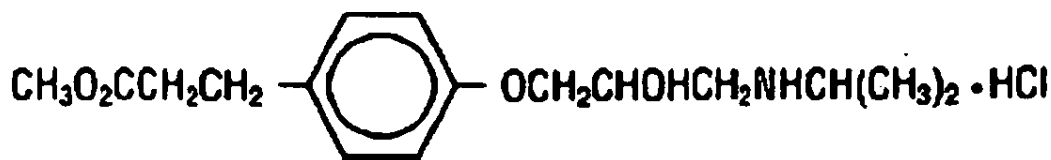
Esmolol

El esmolol (ASL-8052) (clorhidrato de esmolol) es una fenoxipropranolamina. El esmolol es un agente de bloqueo del receptor adrenérgico beta 1 selectivo (cardioselectivo) con una duración de acción muy corta (su semivida en la

sangre es de aproximadamente 9 minutos). La molécula tiene un enlace éster en la posición para del anillo de fenilo que es responsable de la cardioselektividad del esmolol y de la duración de acción ultracorta del fármaco. Está registrado en el Reino Unido para el tratamiento de la taquicardia supraventricular, hipertensión post-operatoria y síndrome de taquicardia (BNF).

- 5 El clorhidrato de esmolol es:

Clorhidrato de (±)-metil p-[2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi] hidrocinnamato y tiene la siguiente estructura:



- 10 El clorhidrato de esmolol tiene la fórmula empírica $C_{16}H_{26}NO_4Cl$ y un peso molecular de 331,8. Tiene un centro asimétrico y existe como un par enantiomérico. El clorhidrato de esmolol es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es un compuesto relativamente hidrófilo que es muy soluble en agua y libremente soluble en alcohol. Su coeficiente de reparto (octanol/agua) a pH 7,0 es 0,42 en comparación con 17,0 para el propranolol.

El esmolol se puede disolver en agua. El esmolol se proporciona adecuadamente como una solución acuosa madre (750 mmoles/l). El contenido de la solución/tampón de esmolol típica de fuentes disponibles comercialmente comprende: trihidrato de acetato de sodio, ácido acético, propilenglicol, etanol, HCl para ajustar el pH.

- 15 El esmolol está ampliamente disponible. El esmolol puede de manera adecuada ser obtenido de Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmHB, Austria. Este proveedor suele proporcionar una solución madre en viales de 750 mmoles/l. Alternativamente el esmolol pueden obtenerse como Brevibloc® de Baxter, ya sea como una solución madre o como una preparación más diluida.

Adenosina

- 20 La adenosina es un nucleósido de purina. Es un nucleósido endógeno que ocurre en todas las células del cuerpo. La adenosina (CAS 58-61-7) tiene la fórmula $C_{10}H_{13}N_5O_4$ y el nombre sistemático (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol (o 6-amino-9-beta-D-ribofuranosil-9-H-purina).

La adenosina es un polvo cristalino blanco. Es soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol. La solubilidad aumenta por calentamiento y la disminución del pH de la solución.

- 25 La adenosina se proporciona adecuadamente en forma de polvo y se disuelve en agua.

- La adenosina está ampliamente disponible. La adenosina puede obtenerse de manera adecuada como un polvo de Sigma Inc. Se debe prestar atención a la pureza de los compuestos para asegurar que se utiliza material de grado humano. Un número de proveedores proporcionan material de grado clínico, por ejemplo, Adenoscan™ o Adenocard® (de Astellas Pharma Inc., Estados Unidos) se proporciona en forma de polvo para diluir en agua. Un vial de Adenoscan™ contiene una solución estéril, no pirogénica de 3 mg/ml de adenosina y 9 mg/ml de cloruro sódico en agua para inyección, qs. El pH de la solución es de entre 4,5 y 7,5.

Diluyentes/Cofactores

Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende potasio (K^+) 4-20 mM, más adecuadamente 5 mM.

- 35 Los efectos protectores pueden mejorarse mediante componentes adicionales, tales como el magnesio y/o la 2,3 butanodiona monoxima (BDM).

Magnesio

El magnesio tiene la ventaja de dirigirse al canal de calcio sarcolemal de tipo L, así como de aumentar las propiedades de protección antiisquémicas de la solución.

- 40 Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende de 1 a 16 mmoles de magnesio (Mg^{2+}); adecuadamente, la solución cardioplégica comprende Mg^{2+} 16 mM. Esto tiene la ventaja de mejorar la protección. Por otra parte, el uso de ciertas concentraciones de magnesio puede disminuir ligeramente la concentración mínima de esmolol/adenosina necesaria para lograr la parada. El intervalo de concentraciones de Mg^{2+} para lograr este beneficio puede estar entre 1 a 20 mM, adecuadamente de 2 a 16 mM. Los ejemplos de las concentraciones de Mg^{2+} pueden incluir concentraciones de magnesio de 5, 10, o 15 mmoles/l de Mg^{2+} ; más adecuadamente 10 mmoles/l de Mg^{2+} .

Butanodiona monoxima (BDM)

BDM tiene la ventaja de dirigirse a las miofibrillas intracelulares, inhibiendo la activación de los miofilamentos por los iones de calcio.

5 Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende una cantidad eficaz de un desensibilizador de calcio tal como 2,3 butano diona monoxima (BDM). Esto tiene la ventaja de mejorar la protección y/o mejorar la recuperación.

Concentraciones de ejemplo de BDM pueden incluir BDM de 5-20 mM, más adecuadamente BDM de 5-15 mM. Concentraciones de BDM preferidas específicas pueden incluir 5, 10, 15 o 20 mmoles/l de BDM, más adecuadamente 5, 10 o 15 mmoles/l de BDM.

10 Una ventaja adicional de utilizar magnesio/BDM en la solución de la invención es que el uso de uno o más de estos componente(s) adicional(es) puede permitir una mayor optimización de las concentraciones de esmolol y adenosina en la solución cardioplégica. Más específicamente, la incorporación de estos componente(s) adicional(es) puede permitir la reducción de las concentraciones de esmolol y/o adenosina en la composición. Por ejemplo, los efectos de las concentraciones óptimas de magnesio y BDM combinados establecidos anteriormente con los cambios en las combinaciones de concentración de esmolol (0,3, 0,4, 0,5, 0,6 mmoles/l) y adenosina (0,15, 0,20, 0,25 mmoles/l)

15 pueden ser ventajosos.

Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende solución de Hartmann.

Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende solución de Ringer.

Adecuadamente, la solución cardioplégica comprende tampón de Krebs-Henseleit (KHB).

20 Adecuadamente, la composición de cristaloides carece de proteínas o tiene un contenido de proteína reducido o agotado.

Adecuadamente, la composición de cristaloides imita los constituyentes iónicos del plasma.

Los diluyentes pueden ser solución salina, sangre, dextrosa o cualquier otra solución cristaloides fisiológica o coloide fisiológica con los electrolitos fisiológicos Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, glucosa, u otros componentes.

25 Ca²⁺ bajo y Na⁺ muy bajo en las composiciones de cristaloides también podrían potenciar el efecto de parada de la combinación de la invención lo que puede disminuir ventajosamente las concentraciones mínimas de la combinación de esmolol y adenosina. Adecuadamente, pueden utilizarse [Ca²⁺] de 0,5 a 2,5 mM y [Na⁺] de 20 a 15 mM (más adecuadamente 100-140 mM) para lograr este beneficio.

Otros componentes

30 La composición de la invención puede comprender además uno o más de otros agentes que se sabe tienen propiedades de protección del miocardio tales como bloqueantes del canal de Na y/o calcio, abridores del canal de potasio, desensibilizadores de calcio pueden ser incluidos como un componente adicional a la composición de la invención. Cualquiera de tales componentes adicionales se usa adecuadamente para mejorar la protección contra la isquemia. La inducción de la parada se lleva a cabo por la combinación esmolol - adenosina y por lo general no se utilizan más componentes adicionales para la parada. Es posible que algunas formas de realización puedan incluir

35 una concentración muy pequeña de lidocaína por ejemplo <0,1 mM. Se trata de una cantidad no de parada de lidocaína. La inclusión de una cantidad tal no de parada de lidocaína no distorsiona la invención. Además, la inclusión de lidocaína de la técnica anterior fue en concentraciones significativamente más altas y de parada, tales como no menos de 0,6 mM, por lo tanto, incluso en las formas de realización de la invención que incluyen niveles mínimos de lidocaína, permanece diferente de la técnica anterior ya que las concentraciones usadas no se solapan

40 con las de (por ejemplo) la publicación de Dobson documento de patente del Reino Unido GB 2 436 255 A. Más adecuadamente se omite la lidocaína o específicamente se excluye de las composiciones de la invención.

Administración

Adecuadamente, el sujeto tratado es un sujeto humano.

Adecuadamente la administración es a un ser humano.

45 Adecuadamente, las dosis/concentraciones proporcionadas en este documento son para aplicaciones humanas.

Las soluciones cardioplégicas de la invención se administran según cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. La selección del modo particular de administración se hace típicamente por el operador experto tal como el cirujano.

50 Típicamente, en un entorno clínico para un sujeto humano adulto, se puede administrar un litro de solución cardioplégica. Este volumen se administra típicamente independientemente de las consideraciones de velocidad de

flujo que se han explicado en conexión con los sistemas de modelos que se utilizan para demostrar la invención. Esta dosis inicial puede estar seguida de infusiones más pequeñas a intervalos adecuados para mantener la parada por ejemplo, 300 mililitros de solución se pueden administrar en 20-30 minutos después de la infusión de parada principal. Los volúmenes no se suelen variar según las velocidades de flujo –la velocidad de flujo/efecto de la viscosidad es poco probable que afecte a los corazones de animales grandes tales como los corazones humanos. Las concentraciones de los ingredientes activos dadas a lo largo de la aplicación son típicamente concentraciones finales usadas independientemente de las consideraciones de las velocidades de flujo para aplicaciones humanas.

Las soluciones cardioplégicas se administran normalmente por infusión en el origen de la aorta después de la aplicación del pinzamiento cruzado, y, en consecuencia son entregadas de forma anterógrada en las arterias coronarias. Es normal entregar un volumen de infusión de 1 litro de cualquiera de cardioplegia cristaloide o de sangre de esta manera a una presión de infusión de alrededor de 60 a 80 mm Hg durante un periodo de 2 a 3 minutos. Esta también podría ser aplicada directamente en las arterias coronarias. Infusiones posteriores pueden administrarse después de 20-30 minutos de la isquemia global dependiendo de la presunta duración de la isquemia para corregir la lesión quirúrgica. Como alternativa (o en combinación) la infusión retrógrada podría ser utilizada vía el seno coronario a través de las venas coronarias de vuelta a las arterias coronarias.

La infusión puede ser continua o intermitente. Adecuadamente, se utiliza la infusión intermitente.

Adecuadamente, la solución cardioplégica no se administra (por ejemplo no se infunde) en condiciones normotérmicas (es decir, 37 grados centígrados), adecuadamente la solución cardioplégica se administra a 36 grados centígrados o menos. Adecuadamente, la solución cardioplégica se administra a partir de 4 a 32 grados centígrados ("frío" a 'tibia'). Adecuadamente, la solución cardioplégica se administra a 30-32 grados centígrados ('cardioplejía tibia'). Adecuadamente, la solución cardioplégica se administra a temperatura ambiente tal como 22-24 grados centígrados, adecuadamente a 24 grados centígrados.

Las temperaturas se refieren a la temperatura de la solución cardioplégica en la infusión; claramente la temperatura del miocardio resultante variará según la temperatura de la infusión así como la temperatura corporal del sujeto y otros factores.

El término 'para uso' adecuadamente también abarca una temperatura eficaz para la infusión es decir adecuadamente una composición de la invención para uso en la cardioplegia humana es para uso a una temperatura eficaz tal como para uso a temperatura ambiente.

Las composiciones de la invención son las más adecuadas para los pacientes con un bypass cardiopulmonar en cirugía cardíaca que por lo general significa que el personal médico tiene el control total del sistema cardiovascular del paciente y la presión arterial (bypass cardiopulmonar), del estado neurológico (bajo anestesia general) y del sistema respiratorio (ventilación mecánica artificial).

Otras aplicaciones y ventajas

En un aspecto amplio la invención se refiere al uso de esmolol y adenosina en combinación como una composición de parada tal como una composición cardioplégica.

En un aspecto amplio adicional, la invención se refiere al uso de la adenosina como un potenciador de la cardioplegia inducida por esmolol.

En un aspecto amplio adicional, la invención se refiere al uso de esmolol como un agente de parada en presencia de la adenosina.

Adecuadamente, la invención excluye específicamente el uso de agentes de parada tóxicos, tales como la lidocaína.

Es una ventaja de la invención que puede darse libremente tanta solución cardioplégica como sea necesario a un sujeto sin tener que limitar la administración debido a las preocupaciones respecto a los efectos secundarios tales como la toxicidad.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra gráficos

La Figura 2 muestra gráficos

La Figura 3 muestra gráficos

La Figura 4 muestra un gráfico

La Figura 5 muestra un gráfico de barras

La invención se describe a continuación por medio de ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos, y no pretenden limitar las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Antecedentes de la sección de los ejemplos:

- 5 Es un objetivo proporcionar una solución cardioplégica que ofrece una mejora sobre la mejor solución cardioplégica estándar actual la solución de cardioplegia de St. Thomas mediante la creación de una solución que para el corazón sin cambiar la membrana en reposo. Los siguientes criterios pueden ser considerados:
 - inducir una parada cardíaca rápida (idealmente) en diástole.
 - retrasar la aparición de la lesión irreversible causada por la isquemia global.
- 10 Estos conceptos han permanecido en gran medida limitados a la investigación con animales durante los últimos 30 años con casi todos los agentes explorados que nunca han sido probados en seres humanos. Esto es principalmente porque la mayoría de estos agentes son necesarios en grandes cantidades para inducir una parada eficaz.
- 15 Estas cantidades pueden no ser seguras para usar en los pacientes porque se acumulan en el cuerpo debido a la lentitud del metabolismo en el hígado y el riñón durante el bypass cardiopulmonar en la cirugía cardíaca. Debido a este problema potencial en el diseño de posibles soluciones cardioplégicas se proponen dos criterios adicionales que el agente cardioplégico debe cumplir:
 - Ser reversible rápidamente una vez eliminado de manera que la función del corazón y la derivación extracorpórea se interrumpan tan pronto como sea posible.
- 20 • No tener efecto tóxico o que sea mínimo sobre otro órgano que pueda persistir después de la interrupción del bypass cardiopulmonar. Esto puede aumentarse asegurándose de que los niveles de concentración en plasma en la circulación periférica se encuentran dentro del margen de seguridad de cada agente farmacológico que se utiliza en la solución cardioplégica.
- 25 Esto sugiere que cualquier agente farmacológico se debería utilizar en cantidades suficientes para causar la parada y que al mismo tiempo se pueda invertir y eliminar del cuerpo de forma rápida y fiable de una manera independiente del hígado o los riñones. Ejemplos de un agente tal son fármaco(s) metabolizado(s) por las células rojas de la sangre (eritrocitos).
- 30 El esmolol es un β -bloqueante de acción ultracorta con una vida media de 9 minutos debido al rápido metabolismo por las esterasas de las células rojas. El esmolol en concentraciones bajas (0,01-0,1 mmoles/l) se utiliza como β -bloqueante para la protección del miocardio, hipertensión y taquicardia. Debido a sus propiedades de protección del miocardio en estas concentraciones se ha incluido como parte de una composición de la técnica anterior para soluciones cardioplégicas junto con un bloqueante del canal de Na, como la lidocaína (0,5 mmoles/l) y un abridor del canal de K (adenosina 0,2 mmoles/l)¹. El efecto de parada está basado en la inducción de la parada por el bloqueante del canal de Na lidocaína² que se sabe que es tóxico a estas concentraciones, debido a su lenta eliminación del cuerpo como se ha demostrado por Yamaguchi y colegas en un modelo cardioplégico in vivo³. La misma limitación se aplica a casi todos los demás conceptos de parada polarizada que han sido explorados tal como bloqueantes de los canales de Ca y abridores del canal de potasio. Esto ha conducido al fracaso de la transferencia de estos conceptos a la práctica clínica en la técnica anterior.
- 35 El esmolol a concentraciones superiores a 1 mmol/l puede causar un paro cardíaco y puede ser utilizado como un agente cardioplégico a través de un efecto no relacionado con su acción β -bloqueante y demuestra tener un resultado comparable a la cardioplegia de St. Thomas en los estudios in-vitro^{4 5}. Sin embargo, el esmolol (1,5 mmoles/l) ha demostrado ser lentamente reversible con mala recuperación en corazones de rata perfundidos de Langendorff mientras que la parada con esmolol (0,75 mmoles/l) fue fácilmente reversible⁶. Se encontró que esta cantidad de esmolol no era suficiente para inducir la parada eficaz por sí solo.
- 40 Velocidad de flujo
- 45 La invención se ejemplifica con referencia al modelo aceptado en la técnica, que utiliza los corazones de las rata. Aunque este es el sistema modelo aceptado y por lo tanto considerado como un excelente indicador de la eficacia en seres humanos, se debe tener en cuenta que los corazones de rata tienen un volumen muy bajo de arteria coronaria. Esta es una razón por la que las soluciones cardioplégicas de viscosidades diferentes (por ejemplo cristaloideas vs sangre) pueden comportarse de forma ligeramente diferente en el sistema modelo utilizado para ejemplificar la invención. Por ejemplo, cuando se utiliza una solución cardioplégica a base de sangre en un sistema de corazón de rata, las concentraciones de los ingredientes activos esmolol y adenosina se aumentan de manera útil con respecto a los utilizados en las preparaciones de cristaloideas. Una razón de este aumento se debe al aumento de la viscosidad de la solución cardioplégica a base de sangre. Esto puede conducir a una velocidad de flujo inferior,
- 50

y por lo tanto a una velocidad de suministro nominal más bajo para una concentración dada de los ingredientes activos. Por esta razón, las concentraciones de ingredientes activos en soluciones cardioplégicas a base de sangre están típicamente aumentadas, lo que tiene la ventaja de mantener una velocidad de suministro deseable a pesar de la tasa de perfusión baja de la solución cardioplégica a base de sangre más viscosa. Como una regla general las concentraciones de esmolol/adenosina utilizadas en preparaciones a base de sangre son aproximadamente tres veces las concentraciones usadas en las preparaciones de cristaloides y viceversa. Sin embargo, por las razones explicadas anteriormente, esto típicamente sólo se aplica a los corazones pequeños como los corazones de ratas utilizadas en los sistemas modelo. La solución del hospital St. Thomas es el estándar de oro de cristaloides y sangre en las mismas concentraciones finales en seres humanos para ambos. Esto apoya la idea de que la variación del flujo coronario es poco probable que sea un problema en las soluciones cardioplégicas de la invención (ya sea de sangre o cristaloides) en el uso humano.

Ejemplo 1: Combinaciones de esmolol y adenosina

El esmolol y la adenosina son inactivados rápidamente por las esterasas de los glóbulos rojos de la sangre y la adenosina desaminasa del vaso sanguíneo, respectivamente. Esto hace la eliminación de estos agentes rápida e independiente de los riñones o el hígado, contrariamente a la mayoría de otros agentes farmacológicos utilizados como agentes de parada en la cardioplegia. Esto hace de estos dos agentes una combinación eficaz para ser utilizada en una preparación cardioplégica tal como una preparación de cristaloides a altas concentraciones para parar el corazón y, al mismo tiempo que se puedan borrar del sistema más rápida y efectivamente cuando el corazón esté listo para ser iniciado durante la cirugía cardíaca, por ejemplo, por lavado del fármaco con la sangre reperfundida.

Enseñamos el uso de esmolol a concentraciones superiores a su efecto β -bloqueante (0,01-0,1 mmoles/litro) para inducir la parada y añadimos la adenosina como agente de parada sinérgico con el fin de utilizar cantidades más bajas de esmolol, y aún así sorprendentemente inducen la parada efectiva. Esta combinación tiene la ventaja de hacerla fácilmente reversible.

Mostramos esta combinación para que sea superior a la cardioplegia STH en la protección del miocardio y recuperación post isquémica. Se demuestran dosis y efectos específicos en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 2: Determinación de la dosis

Todos los siguientes experimentos fueron realizados en un corazón de rata perfundido de Langendorff.

El primer estudio consiste en determinar la reversibilidad de esmolol a diferentes concentraciones después del tratamiento con esmolol durante 10 minutos que después del lavado sin isquemia y LVDP se midió 9 minutos después de comenzar el tratamiento y 3 minutos y 15 minutos después del lavado del fármaco.

Se estudiaron las siguientes dosis 0,03, 0,1, 0,3, 1,3 mM (n=5 cada grupo); se requiere 1 mM de esmolol para inducir la parada pero 0,3 mM tuvo un mejor perfil de reversibilidad (recuperación de LVDP) (Figura 1). Por consiguiente, se decidió la concentración de esmolol entre 0,3 y 1 mM que ofrecía un efecto de parada razonable con buen perfil de reversibilidad.

Ejemplo 3: Dosificación de la combinación

La adenosina se añadió al esmolol (0,6 mM) en las siguientes concentraciones: 0,125 mM, 0,25 mM, 1 mM. Con isquemia de 30 minutos normotérmica (37°C).

Con esmolol 0,6 mM + adenosina 0,125 mM el tiempo de parada fue prolongado (70 segundos). (Tabla 1)

Con esmolol 0,6 mM + adenosina 1 mM el tiempo de parada fue rápido pero la recuperación fue deficiente de 6 a 40% (Tabla 2)

Se decidió entonces estudiar la adenosina a 0,25 mM que da tiempo de parada aceptable (50 segundos) con una recuperación razonable

Tabla 1

Esmolol	Adenosina	Tiempo de parada (segundos)
0,6 mM	0,125 mM	70
0,6 mM	0,25 mM	53
0,6 mM	0,5 mM	50
0,6 mM	1,0 mM	38

Tabla 2

Ejemplos de diferentes concentraciones de esmolol+adenosina (30 minutos de ischemia a 37° C)

Esmolol	Adenosina	Línea de base	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	50 minutos	60 minutos	
0,6 mM	0,25 mM	135	45	55	70	77	75	78	LVDP
		291	276	275	278	279	278	274	HR
		6	60	57	53	51	51	53	EDP
			33,33	40,74	51,85	57,04	55,56	57,78	LVDP (%base)
0,6 mM	1 mM	156	10	20	37	63	64	62	LVDP
		333	240	260	290	287	274	282	HR
		4	80	70	63	64	61	65	EDP
			6,41	12,82	23,72	40,38	41,03	39,74	LVDP (%base)
0,6 mM	0,125 mM	127	18	21	43	61	65	72	LVDP
		360	262	264	275	252	230	230	HR
		4,5	85	67	57	51	54	52	EDP
			14,17	16,54	33,86	48,03	51,18	56,69	LVDP (%base)
0,6 mM	0,25 mM	134,8	50,5	83,75	86,18	91,19	88,93	83,31	LVDP
		276,6	254	247,1	243,4	240,2	241,9	243,5	HR
		4,98	57,54	44,42	43,61	45,74	47,14	48,22	EDP
		76,86	97,89	94,75	89,97	84,62	78,91	76,86	LVDP (%base)

Ejemplo 4: Estudio Comparativo

- 5 Se comparó el (esmolol 0,6 mM + adenosina 0,25 mM) con (lidocaína 0,6 + adenosina 0,25) y la cardioplegia STH bajo normotermia, es decir, 37 grados centígrados (n = 5) (Figura 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, pero la normotermia (37 grados centígrados) no es la práctica normal y la hipótesis fue que la detención polarizada ofrecería una mejor protección a temperaturas más bajas, que es la práctica en la cirugía cardíaca.
- 10 Por lo tanto, se pasó a demostrar que la combinación de esmolol y adenosina era superior a la cardioplegia STH en la protección del miocardio isquémico y la recuperación postisquémica a temperaturas subnormotérmicas. Para demostrar esto aleatorizamos 3 grupos de corazones de ratas Wistar macho (6 corazones cada uno) perfundidos en el modo de Langendorff con estabilidad de 20 minutos a 37° C con tampón de Krebs-Henseleit (KHB), la parada cardioplégica se indujo usando una de las siguientes 3 soluciones: STH, lidocaína (0,6 mmoles/litro) + adenosina (0,25 mmoles/litro) en KHB y esmolol (0,6 mmoles/litro) + adenosina (0,25 mmoles/litro) en KHB, a continuación, los
- 15 corazones se expusieron a un período de ischemia prolongado a temperatura ambiente (24 grados centígrados) de 4 horas con múltiples infusiones (de 3 minutos de duración) en intervalos de 30 minutos. Después de este período de ischemia prolongado el corazón fue reperfundido; con esto se imita en gran medida una operación de cirugía cardíaca prolongada. Los resultados demuestran la superioridad del esmolol + adenosina.

El experimento se realizó en cardioplegias de infusión múltiple en intervalos de 30 minutos durante 4 horas a temperatura ambiente (24 grados centígrados) (n = 5) lo que imita una operación cardíaca muy larga. El esmolol 0,6 mM + adenosina 0,25 mM mostró mejor perfil de recuperación como se demuestra en la figura 3.

Por lo tanto la eficacia de la invención se demuestra con los datos estadísticamente significativos.

5 Referencias a los ejemplos 1-4:

1. Dobson GP. Organ arrest, protection, and preservation; natural hibernation to cardiac surgery. *Compt Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004; 139: 469-485.

2. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 2004; 127 (3): 794-805.

10 3. Yamaguchi S, Watanabe G, Tomita S, Tabata S. Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart, *Interact Cardiovascular Thorac Surg* Vol 6; 2007: 172-176.

4. Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection: the efficacy of an ultra-short-acting beta-blocker, esmolol, as a cardioplegic agent. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 2001; 122 (5): 993-1003.

15 5. Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection with oxigenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 2002; 124: 340-351.

6. Pirk J, Kolar F, Ost'adal B, Sedivy J, Stambergova A, Kellovsky P. The effect of the ultrashort beta-blocker esmolol on cardiac function recovery: an experimental study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15 (2): 199-203.

Ejemplo 5: Pares de concentraciones de esmolol / adenosina de ejemplo

20 Se apreciará que un concepto clave subyacente de la invención es la relación especial entre las concentraciones de esmolol y de adenosina en las composiciones cardioplégicas descritas en este documento. En particular, el uso de ciertos niveles de adenosina permite de forma correspondiente la parada efectiva mediante niveles más bajos del esmolol. Por supuesto que hay límites más bajos, como se establece en el presente documento, por debajo de los cuales los efectos son menos fiables o menos ventajosos. Del mismo modo hay límites superiores los que es
25 ventajoso evitar exceder, por razones tales como la recuperación deteriorada si se superan los límites. Con el fin de ayudar a entender y definir más las cantidades interrelacionadas de esmolol y adenosina en las composiciones de la invención, se presentan ejemplos de emparejamientos como se define en las siguientes figuras.

La Figura 4 muestra un gráfico de la concentración de adenosina frente a la concentración de esmolol para soluciones cardioplégicas particularmente adecuadas de la invención.

30 Estos gráficos definen pares eficaces de concentraciones de adenosina/esmolol según la presente invención. El área delimitada por las líneas en el gráfico representa las concentraciones de los pares de esmolol/adenosina más adecuados, activos y eficaces. Los pares de concentraciones fuera de las zonas delimitadas adecuadamente no se utilizan según la presente invención.

35 Será evidente que para una concentración dada de uno de los componentes, hay concentraciones alternativas del otro componente. Por ejemplo, en referencia a la Figura 4, para una concentración de (por ejemplo) esmolol 1 mM, una concentración de adenosina de aproximadamente 0,12-0,72 mM sería adecuada. A la inversa, para una concentración dada de (por ejemplo) adenosina 1 mM, una concentración de esmolol de aproximadamente 0,45-0,82 mM sería adecuada. Por lo tanto existe una línea teórica en el gráfico para cualquier concentración dada de un primer componente, y esa parte de la línea dentro de la zona delimitada del gráfico define concentraciones
40 adecuadas del segundo componente que puede ser utilizado en combinación con dicha concentración dada del primer componente. Es evidente que no importa cuál de esmolol o adenosina es el primer o segundo componente, el gráfico se puede usar de la misma manera para elegir las concentraciones eficaces para el segundo componente dada cualquier concentración eficaz del primer componente. Por lo tanto se demuestra cómo los gráficos se pueden utilizar para derivar intervalos de concentraciones eficaces para los dos componentes dados a una concentración
45 elegida solamente para uno de ellos.

Igualmente, si no hay una concentración particular de uno de los componentes, los gráficos se pueden utilizar para definir combinaciones pareadas simplemente seleccionando un punto dentro del área delimitada y la lectura de las concentraciones de esmolol y adenosina de los ejes apropiados para ese punto.

50 Por otra parte, los límites exteriores del área delimitada proporcionan información adicional sobre cómo trabajar la invención mediante la definición de los posibles extremos de los intervalos de concentraciones preferidos para esmolol y adenosina. Por ejemplo, según la figura 4 la concentración de esmolol puede variarse desde 0,3 mM a 1,5 mM y la de adenosina puede variarse desde 0,1 mM a 1,5 mM.

La forma del área delimitada también arroja luz sobre las restricciones de las dosis/concentraciones eficaces. Por ejemplo, cerca de los límites exteriores de los intervalos de trabajo de adenosina/esmolol según la presente invención, el rango de concentraciones aceptables para el segundo componente es correspondientemente más estrecho. Por lo tanto, con referencia a la figura 4, si la concentración de esmolol utilizado está en el límite inferior de 0,3 mM, entonces, la cantidad de adenosina utilizada necesita ser correspondientemente mayor en 1,5 mM, mientras que para un valor de gama media de la concentración de esmolol tal como 0,9 mM, la cantidad de adenosina utilizada puede variar más ampliamente desde alrededor de 0,125 mM a aproximadamente 0,9 mM. Así, los gráficos se pueden utilizar para leer los intervalos más preferidos de concentraciones para emparejamientos o formas de realización particulares.

Debe tenerse en cuenta que el gráfico de la figura 4 es particularmente adecuado para preparaciones cardioplégicas humanas de la invención.

Con referencia a la figura 4, la mayoría de los pares preferidos de concentraciones de esmolol y adenosina para realizaciones de la solución cardioplégica de la presente invención están comprendidos en la sección sombreada de la gráfica, que se produce dentro del área delimitada de la gráfica. Por lo tanto, dentro de los pares de concentraciones eficaces dados a conocer por el área delimitada, pares en particular adecuados de concentraciones se dan a conocer por el área sombreada; igualmente será evidente que los intervalos particularmente adecuados de concentraciones de esmolol y adenosina se describen en los límites superior e inferior de la zona rayada en las dimensiones x e y respectivamente. Además, las cuatro casillas negras de la figura 4 representan formas de realización seleccionadas; las dos formas de realización representadas por las casillas negras dentro de la zona sombreada son especialmente preferidas.

Ejemplo 6: Optimización de las concentraciones del cofactor

Hemos demostrado una mejor protección durante y después de la isquemia en corazones de rata aislados utilizando composiciones de la invención cuando se comparan con STH.

En este ejemplo extendimos estos estudios y desarrollamos la solución cardioplégica examinando si los efectos protectores se pueden mejorar mediante componentes adicionales (cofactores) tales como magnesio y/o 2,3 butanodiona monoxima (BDM).

El uso de estos componentes adicionales puede permitir una optimización de las concentraciones de adenosina y esmolol en la solución cardioplégica.

Se demuestra que, cuando 0,6 mmoles/l de esmolol y 0,25 mmoles/l de adenosina se utilizan en combinación, se observa una protección mejorada en comparación con STH en corazones de ratas sometidas a 4 horas de isquemia global (con infusiones intermitentes cada 20 minutos para imitar los protocolos realizados en la sala de operaciones).

Aquí se utiliza el mismo procedimiento de isquemia/reperfusión para examinar la protección del corazón mediante la solución de esmolol+adenosina anterior, con las siguientes modificaciones:

(i) efectos del aumento de las concentraciones de magnesio (5, 10, 15 mmoles/l),

(ii) efectos del aumento de las concentraciones de BDM (5, 10, 20 mmoles/l),

(iii) efectos de las concentraciones de magnesio y BDM óptimos combinados establecidos anteriormente con los cambios en las combinaciones de concentración de esmolol (0,3, 0,4, 0,5, 0,6 mmoles/l) y adenosina (0,15, 0,20, 0,25 mmoles/l)

(iv) efectos de la solución óptima establecida en (iii) en comparación con STH en isquemia normotérmica e hipotérmica,

(V) efectos de la solución óptima establecida en (iii) cuando se utiliza como una solución basada en sangre (como se usa más frecuentemente en el ámbito clínico) en comparación con una STH basada en sangre tanto temperaturas hipotérmicas como tibias.

Con respecto a la incorporación de magnesio, se presentan los siguientes datos:

Tabla 3	Línea de base	%	30 min. reperfusión	%	60 min. reperfusión	%
Ade+Es n=2						
HR	280		290		299	
LVDP	98	100	57	58,16	56	57,14
EDP	0		36		33,5	

Ad, Es Mg 5 n=2						
HR	300		237		263	
LVDP	101	100	49	48,51	53	52,48
EDP	7		72,5		66	
Ad, Es Mg 10 n=3						
HR	290		267		269	
LVDP	114,3	100	78,3	68,50	74,3	65,00
EDP	3		35		33,3	
Ad, Es Mg 15 n=3						
HR	310		300		304	
LVDP	116,3	100	59,6	51,25	63	54,17
EDP	2,6		45		39,6	

Se hace referencia a la figura 5 que muestra un gráfico de barras de los datos de 30 minutos de reperusión para diferentes concentraciones de Mg.

5 Por lo tanto, puede apreciarse que magnesio 10 mM ofrece una ventaja particular de recuperación mejorada (LVDP después de la reperusión). Por lo tanto adecuadamente la composición de la invención comprende magnesio 10 mM.

Siguiendo este procedimiento para otros aditivos y/o otras concentraciones de Mg, el trabajador experto puede optimizar aún más las concentraciones de tales elementos en las composiciones de la invención.

10 Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos y realizaciones de la presente invención descritos serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la presente invención. Aunque la presente invención ha sido descrita en conexión con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención según se reivindica no debe limitarse indebidamente a dichas realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en la técnica se pretende que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en cardioplegia, dicha composición comprende
(i) esmolol; y
(ii) adenosina,
5 en donde en uso la concentración de dicho esmolol está en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y en donde en uso la concentración de dicho adenosina está en el intervalo de 0,1-1,5 mM y en donde el producto de la concentración de esmolol y de adenosina es al menos 0,15.
2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en donde la concentración de esmolol está en el intervalo de 0,5 a 1,5 mM
- 10 3. Una composición para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde las concentraciones de esmolol y adenosina corresponden a un único punto en el área delimitada en la gráfica de la Figura 4.
4. Una composición para uso según la reivindicación 3, en donde la concentración de esmolol y de adenosina corresponde a un único punto en el área sombreada en la gráfica de la Figura 4.
5. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el producto de la
15 concentración de esmolol y de adenosina es al menos 0,3.
6. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición comprende una preparación de sangre.
7. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición comprende una preparación de cristaloides.
- 20 8. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende esmolol 0,6 mM y adenosina 0,25 mM.
9. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 o 8, en donde dichos esmolol y adenosina se disuelven en un disolvente que consiste esencialmente en solución de Ringer.
10. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además
25 Mg2+ 10 mM.
11. Una composición para uso en la producción de una solución cardioplégica, dicha composición comprende.
(i) esmolol;
(ii) adenosina,
30 donde en uso la concentración de dicho esmolol en la solución cardioplégica se encuentra en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y donde en uso la concentración de dicha adenosina en la solución cardioplégica se encuentra en el intervalo de 0,1-1,5 mM; y donde en uso el producto de la concentración de esmolol y de adenosina es al menos de 0,15; donde las cantidades de esmolol y adenosina presentes en dicha composición son al menos dos veces estas cantidades.
12. Una composición para uso según la reivindicación 11, en donde en uso la concentración de dicho esmolol
35 en la solución cardioplégica está en el intervalo de 0,5 a 1,5 mM.
13. Un método para preparar una solución cardioplégica que comprende la dilución de una composición según la reivindicación 11, para producir una solución con una concentración final de esmolol en el intervalo de 0,3-1,5 mM, y que tiene una concentración final de adenosina en el intervalo de 0,1-1,5 mM o la dilución de una composición según la reivindicación 12 para producir una solución que tiene una concentración final de esmolol en el intervalo de
40 0,5-1,5 mM, y que tiene una concentración final de adenosina en el intervalo de 0,1-1,5 mM.
14. El uso de una composición según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la fabricación de un medicamento para inducir la cardioplegia.
15. Una ampolla que comprende
(i) adenosina 25 mM
45 (ii) esmolol 60 mM
en solución acuosa.

16. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición es para uso a 22-24 grados centígrados.

Figura 1

Reversibilidad de esmolol

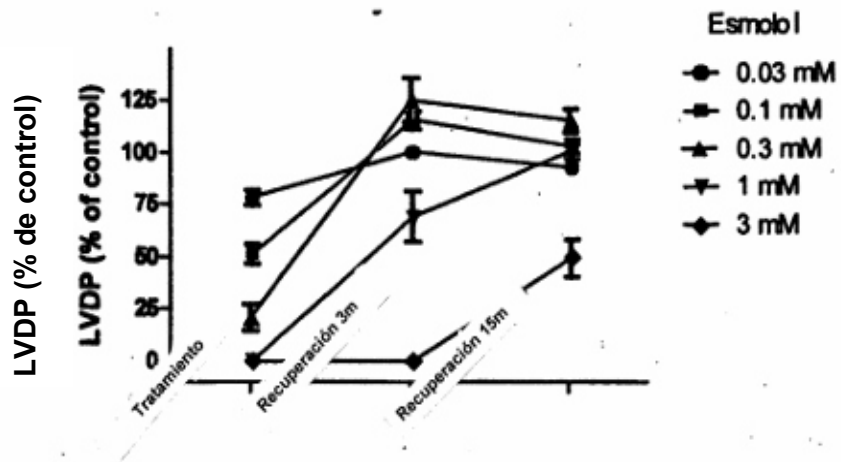


Figura 2

Isquemia de 30 minutos 37° C

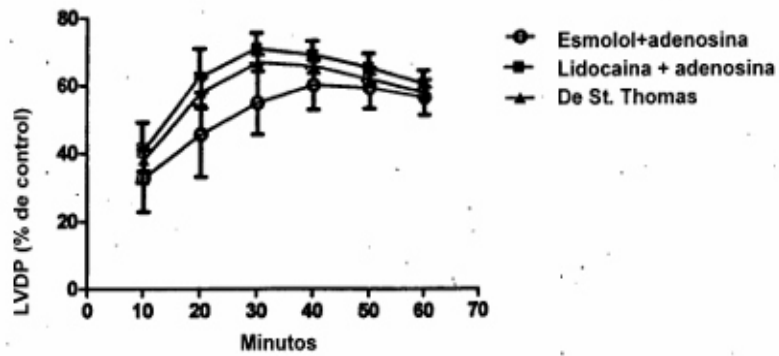


Figura 3

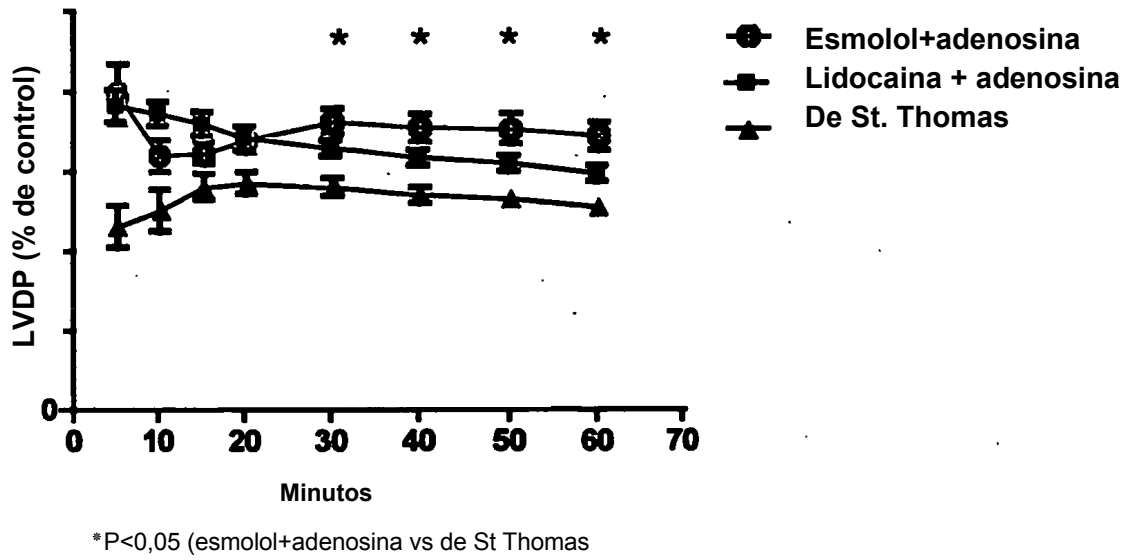


Figura 4

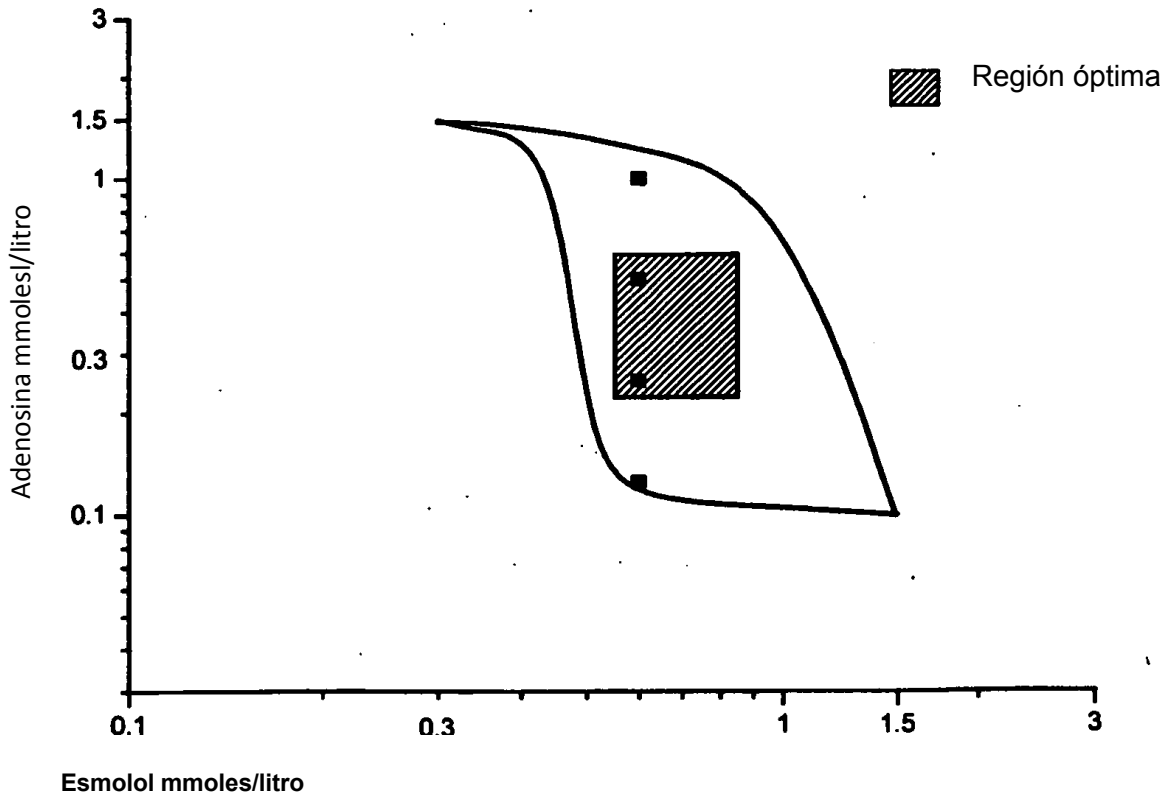


Figura 5

