

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 855**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2013 PCT/IB2013/000332**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13114204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2013 E 13716031 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2809357**

54 Título: **Un método de uso de adenosina y dipiridamol para prueba de esfuerzo farmacológica con composiciones específicas, formas de dosificación unitarias y kits**

30 Prioridad:

03.02.2012 US 201261594744 P

11.06.2012 US 201261658025 P

11.06.2012 US 201261658019 P

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

14.11.2017

73 Titular/es:

ADENOBIO N.V. (100.0%)

131 Avenue Malakoff

75016 Paris, FR

72 Inventor/es:

GORNY, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 641 855 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

Un método de uso de adenosina y dipiridamol para prueba de esfuerzo farmacológica, con composiciones específicas, formas de dosificación unitarias y kits

La presente invención se refiere a una dosis fija de dipiridamol de 9 mg a 14 mg y a una dosis fija de adenosina de 1 mg a 4 mg para su uso en un método de realización de diagnóstico cardiaco según lo definido en las reivindicaciones y a una composición en forma seca o fluida que comprende dichas dosis fijas en forma de dosificación unitaria, según lo definido en las reivindicaciones.

Antecedentes

Se han descrito diversas composiciones y métodos para la evaluación funcional de la perfusión miocárdica, pero no son óptimas.

Sumario

En el presente documento, se describen métodos, dosis, composiciones, concentraciones, formas de dosificación unitarias (FDU) y kits que permiten el uso de adenosina y dipiridamol en combinación para satisfacer los elementos definidos en los siguientes párrafos.

De acuerdo con la invención, el uso en el método de realización del diagnóstico cardiaco comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis fija de dipiridamol y una dosis fija de adenosina, siendo las dosis fijas de dipiridamol y de adenosina independientes del peso del paciente, e inyectándose tanto el dipiridamol como la adenosina por vía parenteral en forma de un bolo lento según lo definido en las reivindicaciones.

En una realización, el método descrito anteriormente se usa para realizar mediciones hemodinámicas o cardioeléctricas en condiciones de esfuerzo usando técnicas de ecocardiografía Doppler transtorácica o ecografía Doppler transesofágica y/o electrocardiografía.

En una realización ilustrativa, el método descrito anteriormente comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis fija de dipiridamol y una dosis fija de adenosina según lo definido en las reivindicaciones, y también administrar a dicho paciente un agente de formación de imágenes en forma de un radionúclido, un radiofármaco o un agente de contraste usando técnicas nucleares, tales como rastreo SPECT o PET, técnicas de ultrasonidos de dos y tres dimensiones, tales como ecografía, ecocardiografía de contraste miocárdico en tiempo real (MCE), resonancia magnética nuclear (RMN) o técnicas de formación de imágenes de CT.

En un método ilustrativo de reducción de la radiación y del tiempo total de estudio en un paciente sometido a diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear, tal como la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), en especial, las nuevas tecnologías de SPECT realizadas con cámaras gamma ultrarrápidas como las descritas más adelante, se administran dosis fijas de dipiridamol y adenosina en forma de bolo durante un período total de aproximadamente 30 segundos y, a continuación, se administra el agente de formación de imágenes durante un período de menos de aproximadamente 10 segundos y se realiza la formación de imágenes del paciente durante aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 5 minutos después de la administración del agente de formación de imágenes.

En un método ilustrativo de reducción de la exposición a la radiación y del tiempo total de estudio en un paciente sometido a diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear tal como la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), el dipiridamol y la adenosina se administran en forma de un bolo durante un período total de aproximadamente 30 segundos y, a continuación, se administra el agente de formación de imágenes durante un período de menos de aproximadamente 10 segundos, se realiza la formación de imágenes del paciente durante aproximadamente 3 minutos después de la administración del agente de formación de imágenes; se realiza una segunda administración en bolo de dipiridamol y adenosina a una dosis reducida de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 4 minutos después de la administración inicial, y se realiza la formación de imágenes del paciente durante aproximadamente 2 minutos después de la segunda administración de dipiridamol y adenosina.

En un método ilustrativo de reducción de la exposición a la radiación y de la duración del protocolo de esfuerzo-reposo o reposo-esfuerzo completo en un paciente sometido a un diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear tal como la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), en especial, las nuevas tecnologías de SPECT realizadas con cámaras gamma ultrarrápidas como se describe a continuación, el método comprende administrar por vía parenteral a un paciente que lo necesita una dosis fija de dipiridamol y una dosis fija de adenosina inyectadas como un bolo lento, y administrar a dicho paciente una sola cantidad reducida, pero eficaz, de un radiofármaco denominado teborroxima de ácido borónico-Tecnetio 99 (BATO-Tc99m) o un derivado del mismo, que actúa como un agente de formación de imágenes miocárdicas radiomarcado, en el que la cantidad del agente de formación de imágenes produce la reducción de la exposición a la radiación para el paciente.

En un método ilustrativo de reducción de la exposición a la radiación y del tiempo total de estudio en un paciente sometido a diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear tal como la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT)), en especial, las nuevas tecnologías de SPECT realizadas con cámaras gamma ultrarrápidas como se describe a continuación, comprende administrar a un paciente que lo necesita una sola cantidad de BATO
 5 permitiendo la administración de no más de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 milicurios (mCi) de Tc99m, mientras el paciente está en condiciones de reposo, adquiriendo imágenes del paciente durante un período de aproximadamente 2,5 minutos a aproximadamente 4 minutos después de la administración del agente de formación de imágenes, administrando dipiridamol y adenosina como un bolo lento (fase de esfuerzo) después de aproximadamente 2,5 minutos a aproximadamente 4 minutos y adquiriendo imágenes del paciente durante un
 10 período adicional de hasta aproximadamente 2 a aproximadamente 4 minutos, preferentemente de aproximadamente 2,5 minutos a aproximadamente 3,5 minutos, después de la administración del dipiridamol y de la adenosina.

En una realización, la invención se refiere a una composición, en forma seca o fluida, que comprende adenosina y dipiridamol en una forma de dosificación unitaria según lo definido en las reivindicaciones, siendo la forma de dosificación unitaria adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, donde las dosis del dipiridamol y de la adenosina son fijas y pueden administrarse independientemente del peso del paciente. Cuando se administra a un paciente sometido a un diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear, la composición permite una reducción en la cantidad del radiofármaco administrado al paciente.
 15
 20

En un método ilustrativo de fabricación de una composición seca o fluida en una forma de dosificación unitaria, el método comprende combinar una dosis fija de adenosina y una dosis fija de dipiridamol en forma seca o fluida, en la forma de dosificación unitaria, de manera que la forma de dosificación unitaria sea adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, y en el que las dosis fijas de adenosina y dipiridamol permiten administrar la adenosina y el dipiridamol independientemente del peso del paciente, y cuando se administran a un paciente sometido a diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear, permiten una reducción de la cantidad de agente radiofarmacéutico administrado al paciente.
 25

Una composición ilustrativa, en forma seca o fluida, comprende dos formas de dosificación unitaria, comprendiendo una primera forma de dosificación unitaria una dosis fija de adenosina y comprendiendo una segunda forma de dosificación unitaria una dosis fija de dipiridamol, siendo cada una de dichas formas de dosificación unitarias adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, y en la que las dosis fijas de adenosina y de dipiridamol permiten que la adenosina y el dipiridamol se administren independientemente del peso del paciente, y cuando se administran a un paciente que se somete a un diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear, permiten una reducción en la cantidad del radiofármaco administrado al paciente.
 30
 35

En un método ilustrativo de fabricación de una composición seca o fluida, el método comprende combinar una primera forma de dosificación unitaria que comprende una dosis fija de adenosina y una segunda forma de dosificación unitaria que comprende una dosis fija de dipiridamol, siendo cada una de las formas de dosificación unitarias adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, y en la que las dosis fijas de adenosina y de dipiridamol permiten que la adenosina y el dipiridamol se administren independientemente del peso del paciente, y cuando se administran a un paciente que se somete a un diagnóstico cardiaco usando una técnica nuclear, permiten una reducción en la cantidad del radiofármaco administrado al paciente.
 40
 45

Un kit ilustrativo comprende al menos una forma de dosificación unitaria de dipiridamol y al menos una forma de dosificación unitaria de adenosina, en la que cada una de las formas de dosificación unitaria es adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, y en el que una dosis fija de adenosina y la dosis fija de dipiridamol permiten que la adenosina y el dipiridamol se administren independientemente del peso del paciente y, cuando se administran a un paciente sometido a diagnóstico cardiaco, permiten una reducción en la cantidad de agente de formación de imágenes administrada al paciente, comprendiendo además el kit al menos uno de un conector, un diluyente, un conjunto de extensiones y una vía venosa.
 50
 55

Un kit ilustrativo también puede comprender todas las unidades y los elementos descritos en el kit anterior además de una forma de dosificación unitaria de BATO, o un derivado de BATO, que permita la administración de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 15 mCi de Tc99m. La forma de dosificación unitaria de BATO, o un derivado de BATO, y las unidades de adenosina o de dipiridamol o de ambos también pueden envasarse conjuntamente.
 60

Breve descripción de las tablas

65 La Tabla 1 describe, en el mismo paciente que sirve como ejemplo, el efecto de diferentes proporciones de dosis de la combinación en las velocidades sanguíneas media y máxima (en relación con el flujo sanguíneo) medidas en

condiciones basales en reposo y de esfuerzo (en la arteria coronaria descendente izquierda), así como en la tolerancia: las mediciones se realizaron antes de la infusión de adenosina a 140 µg/kg/min, durante una infusión de 2 minutos de adenosina convencional, antes de la inyección del bolo de combinación (después de un intervalo de 5 minutos al inicio) y después de la inyección de la combinación administrada como un bolo IV de 30 segundos.

La Tabla 2 describe las velocidades sanguíneas medias (en relación con el flujo sanguíneo) en la arteria coronaria descendente izquierda en diferentes series de 3 pacientes, cada uno ensayado en la misma proporción de dosis de 4 mg de adenosina: 12 mg de dipiridamol en condiciones basales en reposo y de esfuerzo. Las mediciones se realizaron antes de la infusión de adenosina a 140 µg/kg/min, durante la infusión de adenosina convencional durante aproximadamente 2 minutos, antes de la inyección del bolo de combinación (después de un intervalo de 5 minutos al inicio) y después de la inyección de la combinación administrada como un bolo IV de 30 segundos.

La Tabla 3 describe los efectos de las proporciones de dosis de 2,4 mg de adenosina: 12 mg de dipiridamol y 2 mg de adenosina: 12 mg de dipiridamol frente a adenosina convencional en una serie de 12 pacientes.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra las etapas incluidas en el protocolo de estudio 1, donde la administración del agente de esfuerzo es seguida inmediatamente por el agente de formación de imágenes, y la formación de imágenes continua durante un período de aproximadamente 5 minutos permite obtener información tanto en condiciones de esfuerzo como de reposo.

La Fig. 2 ilustra las etapas incluidas en el protocolo de estudio 2, donde se administran dos dosis del agente de esfuerzo.

La Fig. 3 ilustra las etapas incluidas en el protocolo de estudio 3, donde se inyecta una sola inyección de un complejo de BATO o un derivado de BATO con un radioisótopo en condiciones de reposo, seguida después de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 minutos de la inyección del agente de esfuerzo, lo que permite obtener información tanto en condiciones de reposo como de esfuerzo.

La Fig. 4 ilustra los cambios en la conductancia coronaria con el tiempo después de la administración de regadenoson, binodenoson, CGS-21680 (producto similar al apadenoson) y adenosina.

Descripción detallada

5.1 Visión de conjunto: en el presente documento, se describen métodos de uso, dosis, proporciones de dosis, formas de dosificación unitarias, kits y composiciones.

La evaluación funcional de la perfusión miocárdica, también denominada "evaluación de la reserva coronaria", puede conducir a la detección de defectos isquémicos miocárdicos o insuficiencias coronarias del flujo sanguíneo, y es importante para guiar las decisiones terapéuticas en el cuidado de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. La isquemia es una afección en la que el flujo sanguíneo (y, por tanto, el oxígeno) está restringido a una parte del organismo, produciendo a menudo daño o disfunción del tejido. La isquemia miocárdica, también denominada isquemia cardíaca, ocurre cuando el flujo sanguíneo al músculo cardíaco disminuye por una obstrucción parcial o total de una arteria que lleva sangre al corazón. Esto reduce la capacidad del corazón para bombear de manera eficaz. La disminución del flujo sanguíneo reduce el suministro de oxígeno al corazón. Un bloqueo súbito y grave de una arteria coronaria puede conducir a un ataque al corazón (infarto de miocardio). La isquemia miocárdica también puede causar ritmos cardíacos graves anormales. Mientras que la isquemia está bien correlacionada con el pronóstico y con los riesgos de progresión de la enfermedad, el número de estenosis críticas (el estrechamiento anormal de un vaso sanguíneo) y el grado de estrechamiento, detectado mediante angiografía coronaria, no parece correlacionarse con los síntomas del paciente, el movimiento de las paredes musculares del corazón, el funcionamiento del corazón, el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias, el pronóstico del paciente o los resultados de la cirugía de derivación coronaria. Por consiguiente, se realizan más pruebas y pruebas más funcionales durante los exámenes cardíacos^(1,2).

La mayoría de las pruebas actuales para explorar el estado de isquemia miocárdica son metodologías de imágenes de perfusión nuclear no invasivas usando tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), proyectando una imagen tridimensional, con el talio y el tecnecio como los isótopos más usados en la actualidad. Se ha desarrollado una clase de compuestos conocidos como BATO (aductos de ácido borónico de tecnecio) para su uso en la formación de imágenes de miocardio. La teboroxima de ácido borónico, también conocida como "BATO", había sido aprobada por la FDA, pero no ha llegado al mercado y ya no está disponible para uso clínico debido a que los actuales detectores de cámaras gamma no son lo suficientemente sensibles para detectar su señal. Sin embargo, la llegada de nuevas cámaras gamma ultrarrápidas permite mejorar la capacidad de detección. El desarrollo de nuevos semiconductores para la detección de fotones gamma y, en particular, el uso de cinc de telururo de cadmio (CZT), es un avance importante. Ha dado lugar a la aparición de múltiples detectores de rayos gamma estacionarios hechos de módulos CZT y a la creación de cámaras que reducen el tiempo de adquisición de

imágenes de SPECT-MP. Se espera que otros sistemas de cámaras ultrarrápidas estén disponibles en el mercado (por ejemplo, el sistema de fotodiodo de avalancha, que usa un dispositivo semiconductor de silicio). La tomografía por emisión de positrones (exploración de PET) con el uso de rubidio 82 fue aprobada recientemente por la FDA para esta indicación, y está ganando reconocimiento por proporcionar mejores imágenes, mientras que requiere menor exposición a la radiación. La formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI) es otra técnica que se puede usar para explorar la perfusión miocárdica. Entre las técnicas de ultrasonidos, la ecografía Doppler transeosofágica semiinvasiva es útil para estudiar el movimiento de las paredes ventriculares, y la ecocardiografía Doppler transtorácica no invasiva es una técnica fácil y no invasiva para medir la reserva del flujo coronario. La reserva del flujo coronario es el aumento máximo del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias por encima del volumen normal de reposo. La reserva coronaria es la diferencia entre el suministro, o flujo de sangre, en un estado normal, autorregulado, y el suministro disponible con la vasodilatación máxima. La expresión "disfunción de la reserva coronaria" se refiere a una serie de afecciones en las que la reserva coronaria disminuye en relación con los valores normales. Otra tecnología, la ecografía de contraste miocárdica (MCE) usa agentes detectables por ultrasonidos para estudiar la perfusión miocárdica y la función cardíaca en tiempo real con una sola prueba. Sin embargo, otra tecnología de formación de imágenes, la tomografía computerizada de rayos X (CT), se ha usado en el estudio de la perfusión miocárdica posiblemente junto con angiografías coronarias. Los escáneres de CT de alta velocidad, tales como los escáneres de CT ultrarrápida, son capaces de tomar múltiples imágenes del corazón en el tiempo de un solo latido. Recientemente, esta tecnología se ha mejorado aún más usando la formación de imágenes de doble energía que conduce al desarrollo de escáneres de CT de ultra alta velocidad.

Estas pruebas funcionales normalmente requieren "someter a esfuerzo" el corazón del paciente, ya sea a través del ejercicio controlado o por medios farmacológicos o incluso ambos. Con tecnologías tales como la exploración de PET, MRI o la exploración de CT, los agentes farmacológicos son la opción más conveniente para inducir el esfuerzo. Con la técnica de SPECT, ambas opciones son posibles, pero existen numerosas razones para elegir la prueba de esfuerzo farmacológica, en lugar de las pruebas de esfuerzo inducidas por el ejercicio. Aproximadamente el treinta por ciento de los pacientes no pueden practicar ejercicio adecuadamente (debido, por ejemplo, a la enfermedad arterial periférica, bloqueo del haz izquierdo, aneurisma aórtico, obesidad o al uso de un marcapasos) o necesitan estudios especiales de imagen para responder a cuestiones específicas, incluyendo si procede la aplicación de una endoprótesis vascular en aquellas personas con angina de pecho estable, para determinar la reserva ventricular, para evaluar la capacidad de respuesta en la evaluación de los pacientes para la cirugía valvular, la prueba de la eficacia de un programa terapéutico para aliviar la insuficiencia isquémica, la estimación del riesgo de acontecimientos coronarios y la mortalidad cardíaca. Sin embargo, el uso del ejercicio en combinación con un agente de esfuerzo es cada vez más comúnmente, en particular durante los estudios de SPECT.

La adenosina y el dipiridamol son dos vasodilatadores coronarios usados para las pruebas de esfuerzo farmacológicas^(3,4). Ambos compuestos producen una dilatación coronaria casi máxima mediante la actividad de la adenosina. Mediante la dilatación de los vasos normales en mayor medida que los vasos enfermos, estos compuestos establecen una derivación o "robo miocárdico" que produce diferentes grados de aumento del flujo en las arterias sanas frente a las enfermas en pacientes con enfermedad coronaria, optimizando la formación de imágenes de las zonas del músculo cardíaco en necesidad de suministro de oxígeno. La adenosina actúa directamente estimulando los receptores P1 purinérgicos de la adenosina en la pared arterial. Estos receptores se subdividen en receptores A1, A2a, A2b y A3. Se cree que el dipiridamol actúa indirectamente bloqueando la captación de la adenosina a nivel celular, dando lugar a un aumento de la concentración endógena en plasma de la adenosina. El dipiridamol produce hiperemia coronaria casi máxima similar (flujo sanguíneo) a la producida por la adenosina exógena, pero actúa con menor rapidez.

Los derivados de fosfato de la adenosina^(5,6) y, más concretamente, el trifosfato de adenosina (ATP), tienen efectos vasodilatadores equivalentes a la adenosina y pueden usarse para el mismo fin. Sin embargo, debido a que el ATP ejerce su efecto principalmente a través de la adenosina y estimula los receptores purínicos tanto P1 como P2, el ATP tiene más riesgos de producir efectos adversos que la adenosina sola, que actúa exclusivamente sobre los receptores P1. Por lo tanto, esta última es la molécula preferida y el compuesto más comúnmente usado.

En la práctica actual, para asegurar una vasodilatación coronaria casi máxima y para proporcionar un tiempo suficiente para las mediciones hemodinámicas o la adquisición de imágenes cardíacas, la adenosina se debe infundir al menos durante 2 minutos (estudio transtorácico de EcoDoppler) a 6 minutos (estudio de SPECT típico) a la dosis de 140 µg/kg/min, mientras que el dipiridamol debe infundirse durante 4 minutos a la misma dosis. Por lo tanto, la dosis total recomendada es de 0,84 mg/kg para la adenosina y de 0,56 mg/kg para el dipiridamol. Sin embargo, en el caso del dipiridamol, la dosis total puede aumentarse hasta 0,80 mg/kg durante 4 minutos e incluso hasta 0,95 mg/kg durante 6 minutos si su efecto no se considera suficiente⁽⁴⁾. El peso medio de los varones negros y blancos entre las edades de 35 y 65 años es de aproximadamente 80 kg, mientras que el peso medio de las mujeres blancas entre las edades de 35 y 70 años es de aproximadamente 65 a 70 kg, y el peso medio de las mujeres negras entre las edades de 35 y 70 años es de aproximadamente 75 a 80 kg. (<http://www.halls.md/chart/height-weight.htm>). Una persona con una masa corporal media de aproximadamente 70 kg recibiría, por lo tanto, una dosis total recomendada de aproximadamente 58 mg de adenosina o aproximadamente 39 mg de dipiridamol.

La adenosina es más fácil de usar que el dipiridamol debido a su efecto inmediato, mientras que el efecto inducido

por el dipiridamol se retrasa. Por ejemplo, cuando se usa adenosina con gammagrafía con talio o tecnecio, se inyecta el agente de formación de imágenes durante la infusión, aproximadamente 2 o aproximadamente 3 minutos después de iniciarse la infusión, pero no al final de la infusión, porque se alcanza rápidamente la vasodilatación casi máxima (tras 60 segundos como media). Sin embargo, cuando el agente es el dipiridamol, el agente de formación de imágenes se inyecta aproximadamente de 2 a 4 minutos después de finalizarse la infusión (normalmente en aproximadamente 7 minutos) cuando se alcanzan los efectos farmacológicos máximos.

Por el lado de la tolerancia, la adenosina es responsable de más efectos secundarios, pero debido a su semivida muy corta (menos de 10 segundos); el cese de estos efectos secundarios se obtiene fácilmente mediante el cese inmediato de la infusión. En contraste, el dipiridamol tiene una semivida más larga con un máximo de actividad que dura hasta 20-30 minutos, lo que hace que las reacciones adversas duren más, y su que tratamiento sea más difícil, esto incluye un tiempo de control extra y el uso frecuente de aminofilina intravenosa⁽⁷⁾. Por todas estas razones, comúnmente, se prefiere la adenosina al dipiridamol, al menos en Norteamérica⁽⁸⁾.

Aunque se infunden durante solo unos cuantos minutos, los compuestos que estimulan los receptores de adenosina se acompañan de numerosos efectos secundarios incómodos que son dependientes de la dosis. Las reacciones adversas de la adenosina de las que se informa con mayor frecuencia son enrojecimiento (44 %), dolor torácico o malestar en el pecho (40 %), disnea (28 %), dolor de cabeza (18 %), molestias en la garganta o en el cuello o en la mandíbula (15 %) y malestar gastrointestinal (13 %). Otros efectos secundarios tienen una incidencia inferior al 10 %.

Los efectos adversos implican principalmente a los receptores de adenosina A2a y A1 y solo implican marginalmente a los receptores A2b y A3. Por ejemplo, el enrojecimiento, la disnea (estimulación del cuerpo carotideo) y la hipoesfuerzo son atribuibles a los receptores A2a, mientras que las molestias o el dolor del pecho-mandíbula-cuello, la bradicardia y los bloques auriculoventriculares están relacionados con la estimulación de los receptores A1. La broncoconstricción es atribuible a los receptores A2b, pero su incidencia es muy baja (7/10.000)⁽¹³⁾.

Debido a que se entiende que el dipiridamol actúa aumentando la adenosina endógena, el uso de adenosina y dipiridamol a dosis intravenosa completa está contraindicado. De forma similar, en general, se evita la ingesta oral de dipiridamol antes de una prueba de esfuerzo farmacológica con adenosina.

La solicitud de patente de EE.UU. n.º 11/772.684 (actualmente, patente de EE.UU. n.º 7.811.549) y la familia de patentes relacionadas con PCT/EP 2007/005923 (actualmente documento WO-A-2008003479) describen la infusión secuencial y concurrente durante al menos un minuto y durante un máximo de 6 minutos de adenosina con dipiridamol, en la que ambos compuestos se usan a dosis inferiores a las aplicadas normalmente, para el diagnóstico de defectos isquémicos miocárdicos reversibles. Esta combinación demostró que podía mantener una vasodilatación coronaria óptima con una infusión IV continua mientras se reducían los efectos secundarios. La dosis recomendada de adenosina que se enseña en dicha familia de patentes es de 70 µg/kg/min (50 % de la dosis convencional) y la dosis recomendada de dipiridamol es de 10 µg/kg/min (5 % de la dosis convencional), administrándose los compuestos simultáneamente por vía intravenosa durante 2 a 4 minutos con una bomba de jeringa eléctrica. Otro modo de administración puede ser la administración en bolo de dipiridamol a 40 µg/kg seguida inmediatamente de la infusión de adenosina a 70 µg/kg/min durante el mismo período de tiempo (2 a 4 minutos) con una bomba eléctrica. La duración de la acción, es decir, la hiperemia coronaria casi máxima, desde la administración de esta combinación de adenosina y dipiridamol es muy similar a la de la dosis convencional de adenosina con idéntico tiempo hasta el máximo y tiempo para volver a la línea basal. Más en general, la familia de patentes desvela un método de inducción de una vasodilatación coronaria para uso en diagnóstico cardíaco, comprendiendo el método administrar por vía parenteral dipiridamol a dicho paciente; y simultánea o secuencialmente después administrar por vía parenteral adenosina a dicho paciente, de modo que el dipiridamol se administra por vía intravenosa a una dosis total de 23-40 µg/kg y la adenosina se administra por vía intravenosa a una proporción de dosis de aproximadamente 35 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min.

En un esfuerzo por reducir los efectos secundarios a dosis de agonistas máximamente eficaces, se desarrollaron, o se están desarrollando, agentes adenosinérgicos que son selectivos para el subtipo de receptor A2a. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.531.457; 6.448.235; 6.322.771; y 5.877.180. Los compuestos específicos aprobados recientemente por la FDA o aún en desarrollo incluyen regadenoson, binodenoson y apadenoson⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Sin embargo, a pesar de la mayor selectividad del receptor, estos agentes adenosinérgicos presentan efectos secundarios prolongados y a veces desagradables relacionados con su actividad sobre el receptor A2a y/o efectos secundarios indebidos relacionados con su selectividad incompleta o con la estimulación simpática. La reducción general de los efectos secundarios sigue siendo modesta, y a veces, como es el caso del regadenoson, muestra un aumento en la frecuencia y en la gravedad de algunos acontecimientos adversos. El tratamiento con regadenoson, por ejemplo, produce un aumento de la disnea, dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales en comparación con el tratamiento con el fármaco de referencia Adenoscan[®] (adenosina). Estos compuestos también tienen una duración de la acción más larga que la adenosina (por ejemplo, 10 ± 6 minutos para el binodenoson) debido a una afinidad más limitada por el receptor A2a. Por consiguiente, los efectos secundarios relacionados con A2a, por ejemplo, enrojecimiento, dolor de cabeza y disnea, son más duraderos. Por lo tanto, aunque más específicos que la adenosina, estos agentes pueden ser más propensos a desencadenar efectos secundarios prolongados que

requieran la administración de antidotos farmacológicos, que la propia adenosina, cuyos efectos secundarios se disipan rápidamente una vez que se detiene la administración. Además, estos productos (por ejemplo, el regadenoson) pueden inducir estimulación simpática directa, en particular, un aumento de la frecuencia cardiaca que es superior a la observada con la adenosina. Por lo tanto, el riesgo potencial de arritmia ventricular en pacientes coronarios graves no debe subestimarse y podría plantear problemas de seguridad en el futuro.

Sin embargo, una ventaja real de los agonistas A2 es su conveniencia de uso: pueden administrarse como un bolo intravenoso y a una dosis fija. Esto simplifica la técnica de administración y reduce el riesgo de error en la dosis.

Lo más importante es el hecho de que ninguno de los agentes de esfuerzo citados anteriormente (adenosina sola, dipiridamol solo, la combinación de adenosina y dipiridamol, y los agonistas A2) afecta al nivel de exposición a la radiación recibido por los pacientes durante los estudios de formación de imágenes de perfusión miocárdica (MPI). Actualmente, la duración total de un estudio de MPI-SPECT que incluye protocolos de esfuerzo y reposo, por regla general, varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas, y da lugar a una exposición de la radiación al paciente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 milisieverts (mSv) y, a veces, más. Esto se considera una dosis alta en comparación con la exposición de 8 mSv para un escáner, la exposición natural de 2 mSv/año por persona y la dosis total acumulada de 100-150 mSv/año, que se considera un nivel al que las personas están en riesgo de desarrollar cáncer. Debido a sus perfiles cinéticos, los radiofármacos comúnmente usados en la práctica clínica, el talio-201 (Tl-201), Tc99m-sestamibi y Tc99m-tetrofosmin tienen las desventajas de requerir protocolos que requieren tiempo y de exponer a los pacientes a altos niveles de radiación. En este sentido, el agente de formación de imágenes radiomarcado ideal es el Tc99m-BATO y otros productos de la adición de ácido borónico del tecnecio. Esto se debe a que sus perfiles cinéticos en el nivel cardiaco son extremadamente rápidos (menos de aproximadamente 4 minutos en total) permitiendo, en teoría, protocolos de estudio muy cortos y una baja exposición a la radiación. Desafortunadamente, los agentes de esfuerzo existentes, ya sea por su modo de administración o por su efecto de larga duración, no encajan bien con los sistemas cinéticos y de cámara ultrarrápida del Tc99m-BATO. Por lo tanto, un estudio completo de MPI de esfuerzo/reposo con las cámaras gamma actuales y agentes de esfuerzo comercializados requiere, como mínimo, dos inyecciones de isótopos con un intervalo de varias horas entre las mismas. Por lo tanto, es necesario reducir la duración de los protocolos para los estudios y la exposición a la radiación. Muchos países, aparte de Estados Unidos, en especial los europeos, consideran la exposición a la radiación como una cuestión importante y un factor limitante clave para el uso extensivo de la gammagrafía de perfusión miocárdica en la práctica clínica. En Estados Unidos, se han aceptado niveles más altos de exposición a la radiación, pero esto está cambiando.

Por lo tanto, todavía existe una necesidad continua en la técnica de un agente de esfuerzo que ofrezca las ventajas tanto de la adenosina como de los agonistas A2 sin sus inconvenientes. Dicho agente tendría las siguientes características: conveniencia de uso (sin ajuste de la dosis, sin necesidad de bomba eléctrica), inicio rápido de la acción, dilatación coronaria máxima mantenida durante al menos aproximadamente 30 a aproximadamente 60 segundos, pero no más de aproximadamente 90 segundos para una óptima relación de eficacia/seguridad (duración corta de la acción), retorno rápido a la línea basal (<60 segundos), reducción de efectos secundarios y adaptación a nuevas técnicas que permitan protocolos de estudio cortos y una baja exposición a la radiación. Las siguientes realizaciones ilustrativas proporcionan dicho agente.

Las composiciones reivindicadas permiten la inyección en bolo parenteral de adenosina y dipiridamol, a dosis fijas que no se basan en el peso del paciente. Una inyección en bolo implica la administración de una dosis en bolo del compuesto en la que se inyecta todo el fármaco manualmente en una sola descarga en la vena o arteria durante un período de unos segundos (un bolo rápido) hasta un máximo de aproximadamente un minuto. La expresión "bolo lento" como se usa en el presente documento se refiere a la administración de una dosis en bolo en la que el compuesto se administra manualmente durante un período de al menos aproximadamente 20 segundos hasta un minuto o menos. De acuerdo con la invención, la administración del bolo se produce durante un período de 20 segundos a 45 segundos. Una dosis en bolo difiere de una infusión IV en que en una dosis en bolo la administración se produce durante un corto período de tiempo, en general, en menos de aproximadamente un minuto, mientras que una infusión IV tiene lugar durante un período de tiempo más largo, en general, de varios minutos a varias horas usando una jeringa eléctrica o la técnica de goteo. La forma farmacéutica en bolo tiene una concentración mucho mayor de los compuestos que en la infusión IV, en la que los compuestos se diluyen con un vehículo, tal como una solución acuosa de cloruro de potasio.

El término "aproximadamente" significa en torno a o en la región de. Los valores abarcados por el número están relacionados con los dígitos significativos en el número. Cuando se usa en el contexto de la cantidad de un compuesto, tal como "aproximadamente 3 mg", el peso del compuesto podría variar de 2,5 mg a 3,5 mg, mientras que cuando se usa en "aproximadamente 3,0 mg", el peso del compuesto podría variar de 2,95 mg a 3,05 mg. Cuando se usa en el contexto de la concentración de un compuesto, tal como "aproximadamente 6 mg/ml", la concentración del compuesto puede variar de 5,5 mg/ml a 6,5 mg/ml. Cuando se usa en el contexto de la cantidad de tiempo, tal como "aproximadamente 45 segundos", el tiempo podría variar de 42,5 segundos y 47,5 segundos. Cuando el período de tiempo es inferior a 10 segundos, el intervalo es de ± 2 segundos.

El uso de los términos "de" y "entre" en la descripción de valores de intervalos incluye los límites superior e inferior.

Las expresiones “cámaras gamma ultrarrápidas” o “técnicas de SPECT ultrarrápidas (MPI)” o “cámaras de SPECT ultrarrápidas”, como se usan en el presente documento, significan el uso de cámaras gamma que tienen un tiempo de adquisición de imágenes más rápido en comparación con las técnicas de SPECT convencionales.

5 La expresión "derivados de BATO" significa, entre otros, los siguientes compuestos:

10 un compuesto de boro de fórmula B-R¹, en la que R¹ es hidroxilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, carboxialquilo, carboxialqueno, hidroxialquilo, hidroxialqueno, alcoxialquilo, alcoxialqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo, arilalquilo o (R²R³N)-alquilo, y R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o arilalquilo, o R² y R³, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

15 En un aspecto de la divulgación, la administración en bolo parenteral se realiza en un modo secuencial en el que primero se administra el dipiridamol como una inyección de bolo parenteral administrada durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos, seguida inmediatamente por una dosis fija de adenosina administrada como una inyección de bolo parenteral lento durante un período de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 45 segundos, preferentemente aproximadamente 30 segundos. La eficacia de este modo de administración no es tan fiable como el modo concurrente, probablemente porque el efecto óptimo del dipiridamol (inhibición de la captura de adenosina) en las células circulantes requiere que el fármaco actúe sobre aquellas

20 células que estén directamente en contacto con la adenosina durante la inyección en bolo y no en las células que preceden a la penetración de la adenosina en el vaso. En otras palabras, un contacto simultáneo de las dos sustancias activas con las células circulantes parece ser un factor importante para una eficacia óptima.

25 Con la administración secuencial o concurrente, la duración total de la inyección en bolo no debe ser inferior a aproximadamente 20 segundos o superior a aproximadamente 45 segundos. La duración preferida de la inyección es de aproximadamente 30 segundos.

30 La inyección parenteral del agente de formación de imágenes puede realizarse antes o después de la administración de la adenosina y del dipiridamol, dependiendo del protocolo de estudio que se vaya a realizar, como se describe en diversas realizaciones del presente documento. La inyección del propio agente de formación de imágenes se recomienda, en general, como un bolo de aproximadamente 10 segundos.

35 Este modo de administración, usando un bolo y una dosis fija de dipiridamol y una dosis fija de adenosina, en el que las dosis de dipiridamol y de adenosina son independientes del peso del paciente, no se ha descrito antes para determinar la reserva coronaria ni en estudios de MPI usando bien adenosina o dipiridamol como agentes de esfuerzo, ya que se requieren varios minutos de infusión para cada uno de estos productos cuando se usan solos.

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que es posible administrar simultáneamente, usando un bolo a un paciente que lo necesite, una dosis fija de adenosina y dipiridamol, de modo que las dosis de dipiridamol y de adenosina pueden administrarse independientemente del peso del paciente para la evaluación de la reserva coronaria y en las evaluaciones de formación de imágenes de perfusión miocárdica (MPI). A diferencia del modo habitual, que requiere una infusión continua durante varios minutos para mantener la eficacia y el ajuste de la dosis al peso del paciente, se ha descubierto que: i) la eficacia (hiperemia coronaria máxima) con el modo de bolo depende principalmente de un umbral de dosis (aproximadamente 2 mg de adenosina con una dosis mínima de 9 mg de dipiridamol) en lugar de una dosis ajustada al peso del paciente, ya que no se observa ninguna respuesta a la dosis más allá de dicho umbral; e ii) con relaciones de dosis específicas más allá de dicho umbral, e independientemente del peso del paciente, el efecto óptimo puede prolongarse aumentando las dosis de dipiridamol, durante un tiempo suficiente para permitir mediciones o evaluaciones de imágenes sin comprometer la capacidad de la adenosina para volver rápidamente a la línea basal. La dosis fija de adenosina puede ser de 1 mg a 4 mg, preferentemente de 2 mg a 3 mg, más preferentemente de 2,0 mg a 2,5 mg, lo más preferentemente de 2,1 mg a 2,4 mg, y la dosis fija de dipiridamol es de 9 mg a 14 mg, preferentemente de 12 mg a 14 mg, más preferentemente de 12 mg a 12,6 mg. La eficacia óptima – la duración de acción/tolerancia de seguridad es de 2 mg a 2,4 mg de adenosina combinada con 12 mg a 12,6 mg de dipiridamol. Debe observarse que estas dosis, en especial, para la adenosina, son sumamente bajas en comparación con la dosis total de adenosina administrada con el fármaco de referencia Adenocan[®] (de 50 a 90 mg de adenosina/paciente dependiendo del peso). Como resultado de ello, y como se muestra en los ejemplos, en relaciones de dosis específicas y siguiendo los protocolos apropiados descritos en el presente documento, esta combinación proporciona una eficacia equivalente a la del fármaco de referencia Adenocan[®] durante un corto pero suficiente tiempo para realizar mediciones o adquirir imágenes con una mayor reducción de riesgos indebidos (por ejemplo, exposición a la radiación) que las descritas en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 11/772.684. Esto

60 también se traduce en una mayor seguridad, una mayor comodidad de uso y una reducción en el riesgo de errores de dosificación.

65 Las dosis que contienen entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 7 mg de adenosina con entre aproximadamente 9 mg y aproximadamente 14 mg de dipiridamol pueden ser eficaces, pero no parecen ser bien toleradas. Dichas dosis se podrían emplear si se usaran junto con la sedación, que puede no ser conveniente. Las dosis de adenosina superiores a aproximadamente 7 mg con aproximadamente 9 mg a aproximadamente 14 mg de

dipiridamol tienen una alta incidencia de bloques auriculoventriculares de segundo grado y, por lo tanto, no se recomiendan.

5 Los métodos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden usar para detectar una reserva coronaria reducida, la presencia de cualquier defecto de perfusión miocárdica reversible o disfunción miocárdica usando técnicas de formación de imágenes con radionúclidos (por ejemplo, SPECT, exploración de PET) o usando técnicas de ultrasonidos (TTDE, ecocardiografía, MCE en tiempo real) o técnicas de formación de imágenes de MRI y CT.

10 Los métodos descritos en el presente documento permiten la reducción drástica de la duración de los protocolos de esfuerzo/reposo de SPECT-MPI de unas varias horas a unos cuantos minutos, y la reducción de aproximadamente 10 veces en la exposición de los pacientes a la radiación, siempre que: i) se usen cámaras de SPECT ultrarrápidas; e ii) el agente de esfuerzo sea la combinación de adenosina y dipiridamol descrita en el presente documento acoplada a radionúclidos o productos radiofarmacéuticos que puedan ser rápidamente capturados por el miocardio y eliminados por lavado del mismo, tales como Tc99m-BATO y otros productos de la adición de ácido borónico de tecnecio. Además, permite el uso de un software capaz de cuantificar el aclaramiento de Tc99m-BATO del corazón cuando se usa con la combinación en bolo de adenosina/dipiridamol. Esto hace posible cuantificar casi de inmediato la gravedad de los defectos de la perfusión miocárdica (si los hay). Esta información no puede obtenerse tan rápidamente y mediante un método cuantitativo usando métodos de los que se dispone en la actualidad.

20 En estas condiciones, basta con una sola inyección de BATO-Tc99m, o un complejo de un derivado de BATO con Tc99m, para lograr un protocolo de estudio completo de esfuerzo/reposo o reposo/esfuerzo con una dosis de radiactividad de al menos aproximadamente 5 mCi (pero no inferior a aproximadamente 5 mCi para preservar la sensibilidad de la imagen), hasta aproximadamente 15 mCi, pero no superior a esta dosis para mantener una baja exposición a la radiación. En la actualidad, el resto de métodos existentes, usando cámaras ultrarrápidas o convencionales, requieren al menos dos inyecciones de radiotrazador para lograr un protocolo de estudio completo de esfuerzo/reposo o reposo/esfuerzo con dosis mucho mayores inyectadas en reposo que en condiciones de esfuerzo. Las dosis inferiores a aproximadamente 5 mCi no son aplicables al método de uso descrito en el presente documento (que es aplicable con una sola inyección de radiotrazador).

30 Una comprensión hipotética, pero "a posteriori" plausible, del comportamiento de la adenosina en el torrente sanguíneo ayuda a explicar por qué dosis fijas de adenosina y dipiridamol administradas en forma de bolo pueden administrarse independientemente del peso del paciente.

35 Cuando se administra adenosina por infusión durante varios minutos (6 minutos recomendados a la dosis de 140 µg/kg/min), se hace circular por todo el cuerpo, pasando a la masa magra, así como a la masa grasa. En este tipo de administración, el peso corporal (BW) (masa magra + masa grasa) del paciente tiene un fuerte impacto en la relación dosis/acontecimientos adversos, y el ajuste de la dosis al peso del paciente está justificado y se requiere. Sin embargo, cuando la adenosina se administra en forma de bolo, se elimina rápidamente del torrente sanguíneo y la mayor parte del efecto se limita al primer paso a través del pulmón y el corazón, que se produce durante un máximo de aproximadamente 90 segundos en los usos evaluados hasta la fecha. No hay un segundo paso a través del pulmón y del corazón. Cuando se administra como un bolo, la adenosina se encuentra en un circuito restringido a las venas del brazo, el pulmón, el corazón y los segmentos proximales de las arterias principales cerca del corazón. En este caso, el peso corporal es un mal indicador de la relación dosis/acontecimientos adversos cuando el volumen de glóbulos rojos (entre el sitio de inyección y las arterias coronarias) se convierte en el factor determinante. Dado que la adenosina es capturada principalmente por los glóbulos rojos y secundariamente por las células endoteliales (en especial, por aquellas que revisten los capilares pulmonares), el volumen de glóbulos rojos (RCV) y el área superficial capilar casualmente funcional (FCSA) del pulmón son los factores naturales que modulan el nivel circulante de adenosina y las mejores variables para predecir los efectos secundarios de una dosis fija de adenosina administrada como un bolo en individuos. De estos dos, el FCSA se puede ignorar, ya que es difícil de evaluar y desempeña un papel menor. El RCV no está bien relacionado con el peso corporal. Tiene una relación lineal con el área superficial del cuerpo (BSA) en las mujeres y una ligera relación curvilínea en los varones (Hurley, "Red cell and plasma volumes", *J Nucl Med* 1974, 16, 46-52) y hay varias ecuaciones que relacionan el RCV con el BSA. [Dos de estas ecuaciones son: $1.100 \times \text{BSA}$ (varones), $840 \times 1,85$ (mujeres) y $1.550 \times \text{BSA}-890$ (varones) and $1.167 \times \text{BSA}-479$ (mujeres) – "International Committee for standardization in haematology", *J Nucl Med*, 1980, 21, 793-800]. Estas ecuaciones muestran que el BSA es un reflejo del RCV. Sin embargo, el circuito descrito anteriormente es limitado, representando una pequeña parte de BSA total tanto que es casi imposible detectar diferencias entre el efecto de la dosis y acontecimiento adverso en la dosis, usando, por ejemplo, BSA, cuando la adenosina se administra como un bolo. Solo un umbral es detectable, independientemente del peso de los pacientes, y el BSA sin discriminación adicional por encima de este umbral usando estos criterios.

60 Los estudios realizados hasta la fecha han encontrado que las dosis de adenosina de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg con dosis de dipiridamol de 9 mg parecen corresponder al umbral de eficacia de la dosis. Las dosis de dipiridamol de aproximadamente 12 a aproximadamente 12,6 mg garantizan una duración del efecto de esfuerzo óptimo de al menos aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 60 segundos como media (sin incluir la hiperemia coronaria no óptima de la fase de descanso) que es suficiente para realizar mediciones y adquirir imágenes en condiciones de esfuerzo.

Dado que los efectos secundarios de la adenosina son dependientes de la dosis, que el dipiridamol usado solo como un bolo de 12 mg o 14 mg no tiene ningún efecto coronario ni ningún efecto secundario como los mencionados en los ejemplos, que las dosis de adenosina de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg son dosis extremadamente bajas en comparación con las de Adenoscan, las composiciones para su uso en los métodos de la presente invención reducen los efectos secundarios perjudiciales observados en la práctica actual cuando la adenosina se administra como un solo agente a su dosis actualmente recomendada (por ejemplo, en la prueba de esfuerzo farmacológica). Además, los métodos ilustrativos, cuando se aplican con el radiotrazador apropiado y una cámara gamma ultrarrápida, reducen aún más la incidencia de exposición a la radiación y la tasa de posibles acontecimientos adversos graves relacionados con el uso de la combinación de adenosina y dipiridamol administrada en forma de una infusión parenteral durante más de aproximadamente un minuto. La presente invención simplifica el modo de administración de la adenosina. El trifosfato de adenosina puede sustituir a la adenosina, aproximadamente a la misma dosis.

Los agentes descritos en el presente documento pueden administrarse por vía intravenosa o intraarterial a un ser humano.

Las formas de dosificación unitaria convenientes son viales o jeringas precargadas que contienen de 1 mg a 4 mg de adenosina mezclada con de 9 mg a 14 mg de dipiridamol. Las formas de dosificación unitarias convenientes son viales o jeringas precargadas que contienen de 2 mg a 2,4 mg de adenosina mezclada con de 12 mg a 12,6 mg de dipiridamol. Las cantidades de adenosina y de dipiridamol pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,1 mg dentro de los intervalos descritos anteriormente. Las composiciones farmacéuticas pueden estar secas requiriendo la adición de solución salina para disolverlas antes de la inyección. Pueden estar en forma líquida que comprenda vehículos y excipientes adecuados para la administración intravenosa o intraarterial, como se conoce bien en la técnica. Entre dichos excipientes, se encuentran aquellos usados en composiciones de adenosina actualmente aprobadas, tales como solución salina y manitol, o los aprobados actualmente con dipiridamol, tales como ácido tartárico, ácido clorhídrico y polietilenglicol (macrogol 60). El ácido clorhídrico u otros donantes de protones e hidróxido sódico pueden añadirse si es necesario para el ajuste del pH o usarse en lugar del ácido tartárico.

Las formas de dosificación unitaria que contienen los dos productos mezclados entre sí en forma líquida tienen un pH ácido de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

Sin embargo, en este caso, la forma de dosificación unitaria que contiene los dos productos no requiere la introducción de solución salina antes de la inyección, aunque esto está permitido. En general, basta con la mezcla de la solución de adenosina-dipiridamol con aproximadamente 2 mililitros a aproximadamente 3 o 4 mililitros de líquido (incluyendo sangre) presente en la vía venosa y/o en el conector, antes de la inyección para tamponar la solución. Además, según la experiencia de los presentes inventores, la inyección lenta de 30 segundos de los dos productos a un pH de aproximadamente 3, directamente en la vena a través de un catéter, es tamponada inmediatamente por la sangre, y nunca induce ningún efecto secundario local ni ningún dolor a los pacientes.

En algunas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol se proporcionan en formas de dosificación unitarias (FDU) separadas, y se mezclan antes de la administración al paciente. Estas FDU pueden ser viales y/o jeringas precargadas con sistemas de conexión que permiten la introducción estéril de productos de una FDU a la otra.

En otras realizaciones, la adenosina y el dipiridamol se encuentran en formas de dosificación unitarias separadas y se inyectan secuencialmente al paciente en menos de aproximadamente 45 segundos (es decir, el tiempo total para ambas inyecciones) como se ha descrito mejor anteriormente.

La concentración de adenosina es de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Preferentemente, la concentración de adenosina es de 0,5 mg/ml a 1,2 mg/ml. La concentración de dipiridamol es de 3 mg/ml a 7 mg/ml, más preferentemente de 3 mg/ml, 3,1 mg/ml, 4 mg/ml, 4,1 mg/ml o 4,2 mg/ml. Las concentraciones de adenosina más preferidas son de 0,6 mg/ml y 0,8 mg/ml. Las concentraciones de dipiridamol más preferidas son de 3 mg/ml, 3,1 mg/ml y 4 mg/ml. Las concentraciones de adenosina y dipiridamol pueden estar en cantidades en incrementos de aproximadamente 0,1 mg/ml dentro de los intervalos descritos anteriormente.

Los kits comprenden al menos una forma de dosificación unitaria de adenosina y al menos una forma de dosificación unitaria de dipiridamol o una forma de dosificación unitaria que contiene ambos productos (vial, jeringa precargada) y, posiblemente, también una forma de dosificación unitaria separada de solución salina que actúa como diluyente. Los conectores adaptados y el conjunto de extensiones/vías venosas se incluyen de forma útil en los kits.

En algunas realizaciones, los kits también contienen una monodosis separada de BATO, o un derivado de BATO, para la administración de una dosis mínima de aproximadamente 5 milicurios y una dosis máxima de aproximadamente 15 milicurios de Tc-99m.

5.2 Métodos

Los métodos descritos anteriormente se pueden usar para detectar la presencia de un defecto de perfusión miocárdica reversible y/o evaluar la gravedad de la disfunción miocárdica durante la electrocardiografía, ecografía, EcoDoppler y/o formación de imágenes de perfusión miocárdica realizadas mediante cualquiera de varias técnicas incluyendo el uso de un agente radionúclido, independientemente del isótopo utilizado, tal como tomografía computerizada por emisión de un solo fotón (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), pero también la formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN), también denominada MRI, ecocardiografía de contraste de perfusión en tiempo real, angiografía por sustracción digital (DSA) y exploración por CT, en particular, tomografía computerizada de rayos X ultrarrápida.

Los métodos descritos anteriormente pueden usarse con la angiografía de radionúclidos (estudios de primer paso y de equilibrio que utilizan, por ejemplo, glóbulos rojos marcados con tecnecio 99m), con cualquier isótopo útil para el estudio de la perfusión miocárdica, tal como talio-201, tecnecio sestamibi, tecnecio tetrofosmina, tecnecio BATO o un derivado del mismo, rubidio 82, nitrógeno 13, etc., así como con cualquier agente de contraste usado para el mismo fin, en particular, agentes de contraste basados en microburbujas (tales como microesferas de polímero de perflubutano, perfluorocarbono, hexafluoruro de azufre F6, y similares).

i. Por lo general, una secuencia de SPECT-MPI ultrarrápida con Tc99m-BATO, o un derivado de BATO, y el agente de esfuerzo, tal como la combinación en bolo de adenosina-dipiridamol (ADBC) descrita en la presente solicitud, requiere que el paciente permanezca bajo la cámara durante todo el procedimiento. A continuación, se proporcionan realizaciones ilustrativas de tres protocolos de estudio completos (esfuerzo/reposo) diferentes. Cada uno de estos protocolos se puede realizar en aproximadamente 6 a aproximadamente 7 minutos e incluir una sola inyección de dosis baja de radiofármaco para la evaluación de imágenes tanto de esfuerzo como de reposo. Estos protocolos no son factibles con el uso de otros factores de esfuerzo y agentes de formación de imágenes. En el desarrollo de estos protocolos, se consideraron los siguientes factores: la duración de la acción de un agente de esfuerzo tiene un impacto directo en la sensibilidad de los estudios de MPI para detectar regiones isquémicas miocárdicas (defectos reversibles) y en el trasfondo hepático (su propensión a causar interferencia con las imágenes del corazón).

ii. La vasodilatación coronaria sostenida acelera el lavado del agente de formación de imágenes del miocardio. Esto reduce considerablemente la sensibilidad a MPI, ya que la duración del contraste entre el miocardio normal y el isquémico se acorta (un "efecto de esfuerzo" de larga duración reduce el contraste entre regiones sanas y no sanas en comparación con un efecto de esfuerzo de corta duración). Teniendo la duración de la acción más corta, por lo tanto, el menor efecto de lavado del agente de formación de imágenes, la ADBC se correlaciona con la sensibilidad miocárdica más alta y, por lo tanto, se presume que la ADBC es lo mejor para la realización de diagnósticos.

iii. También se supone que reduce la captura de Tc99m-BATO, o un derivado de BATO, por el hígado después de aproximadamente 6 min, lo que resulta en una interferencia hepática reducida (en oposición con un factor de esfuerzo con un efecto prolongado de vasodilatación, que aumentaría la absorción de BATO por el hígado).

iv. Dado que la captura de BATO por el hígado se reduce con la ADBC, no se espera ninguna interferencia grave con el hígado antes de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 minutos con este factor de esfuerzo. Esto permite secuencias de esfuerzo-adquisición de imágenes continuas de aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 5 minutos sin el riesgo de interferencia y, por lo tanto, no requiere el uso de Tc99m-BATO a altas dosis (de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 15 mCi, pero no más).

v. Las dosis bajas de BATO-tecnecio (tales como de 6 mCi, correspondientes a la exposición a una radiación de 1,5 mSv) requieren tiempos de adquisición de imágenes más prolongados (de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 minutos) en comparación con una dosis de Tc99m-BATO de aproximadamente 9 mCi (correspondiente a la exposición a una radiación de 3 mSv) o de aproximadamente 12 mCi (aproximadamente 4 mSv) con tiempos de adquisición de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 minutos.

Protocolo de estudio 1 (estudio continuo de esfuerzo/reposo)

A continuación, se enumeran las etapas de este protocolo. El tiempo total del procedimiento para las tres fases en el protocolo 1 es de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 minutos.

1. La inyección de ADBC (agente de esfuerzo) normalmente en aproximadamente 30 segundos;
2. La inyección de Tc99m-BATO, o de un derivado de BATO, inmediatamente después en menos de aproximadamente 10 segundos;
3. La adquisición continua de imágenes del esfuerzo que comienzan de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 segundos después de la inyección de Tc99m-BATO durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 minutos. El análisis de software de la eliminación miocárdica de Tc99m-BATO y de los cambios de contraste de imágenes se realiza al mismo tiempo, proporcionando la misma información que un protocolo completo de esfuerzo/reposo. En la figura 1 se muestra una representación gráfica de la secuencia temporal de los pasos de este protocolo.

En la Fig. 1, se muestra una representación gráfica de la secuencia temporal de las etapas de este protocolo.

Protocolo de estudio 2 (estudio continuo de esfuerzo/reposo)

A continuación, se enumeran las etapas de este protocolo. El tiempo total del procedimiento para las cuatro fases en el protocolo 2 es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 minutos.

- 5
1. La inyección de ADBC (agente de esfuerzo) en aproximadamente 30 segundos;
 2. La inyección de Tc99m-BATO, o de un derivado de BATO, inmediatamente después en menos de aproximadamente 10 segundos;
 3. La adquisición continua de imágenes del esfuerzo que comienzan de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 segundos después de la inyección de Tc99m-BATO durante aproximadamente 3 minutos;
 4. la segunda inyección desde aproximadamente el minuto 3 hasta aproximadamente el minuto 4 (mostrada aproximadamente en el minuto 4) del ADBC a una dosis más baja seguida de aproximadamente dos minutos de adquisición de "imágenes de redistribución" (fase de redistribución con flujo sanguíneo coronario que regresa a la línea basal = misma información que en las imágenes de reposo).
- 10
- 15

En la Fig. 2, se muestra una representación gráfica de la secuencia temporal de las etapas de este protocolo. Este protocolo permite una modificación del protocolo 1 que, si es necesario, puede implementarse modificando el protocolo 1 durante la ejecución del protocolo 1.

20 Protocolo de estudio 3 (estudio continuo de reposo/esfuerzo)

A continuación, se enumeran las etapas de este protocolo. El tiempo total del procedimiento para las cuatro fases en el protocolo 3 es de aproximadamente 7 minutos.

- 25
1. La inyección de Tc99m-BATO, o un derivado de BATO, en condiciones de reposo;
 2. La adquisición continua de imágenes en reposo que comienzan de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 segundos después de la inyección de Tc99m-BATO durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5-4 minutos;
 3. inyección de ADBC de aproximadamente 2,5 minutos a aproximadamente 4 minutos (mostrada a aproximadamente 3 minutos) sin ninguna inyección adicional de Tc99m-BATO y adquisición continua de imágenes de esfuerzo durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 minutos;
 4. en este protocolo, las regiones isquémicas aparecen en positivo en lugar de en negativo (defecto), en comparación con los protocolos habituales.
- 30
- 35

En la Fig. 3, se muestra una representación gráfica de la secuencia temporal de las etapas de este protocolo. Este modo de estudio, que es totalmente nuevo, es óptimo con la ADBC debido a su cinética ultrarrápida que mejora los contrastes entre zonas sanas y no sanas después de la captación de Tc99m-BATO por el miocardio. Nuevamente, el uso de otros agentes de esfuerzo para este protocolo de reposo/esfuerzo daría lugar a tiempos de estudio más largos y a una menor sensibilidad de formación de imágenes.

40

Lo ideal es realizar estos protocolos de esfuerzo/reposo muy cortos con un factor de esfuerzo que esté bien adaptado a la cinética de Tc99m-BATO, o un derivado de BATO. Aproximadamente 6 minutos después de la inyección de Tc99m-BATO, el hígado captura el Tc99m-BATO a una concentración muy alta. La interferencia hepática en general pone en peligro la adquisición de imágenes limpias de reposo miocárdico. Esto produce la necesidad de realizar un estudio de fase de reposo separado que requiere una inyección radiofarmacéutica adicional. Por lo tanto, la cantidad de tiempo disponible para la adquisición de imágenes en condiciones de reposo después de la fase de esfuerzo debe ser muy corta, estimada entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 minutos después de la administración de Tc99m-BATO. Entre todos los factores de esfuerzo existentes, la ADBC es el único producto que puede encajar perfectamente con la cinética de Tc99m-BATO, ya que la hiperemia máxima coronaria con la ADBC ocurre después de 30 segundos (después de la inyección), permanece durante aproximadamente 40 a 60 segundos y regresa a la línea basal en aproximadamente un minuto o menos.

45

50

También cabe mencionar que los diseños de protocolo descritos anteriormente no se pueden lograr con otros factores de esfuerzo, ya sea con los que se comercializan en la actualidad o los que están en desarrollo, a excepción de ADBC. En la Fig. 4, se muestra el curso temporal de los cambios en la conductancia coronaria causados por los factores de esfuerzo regadenoson, binodenoson, CGS-21680, apadenoson y adenosina. Estos protocolos no pueden proporcionar el mismo beneficio en términos de reducción de la duración del estudio de exposición a la radiación y de la sensibilidad de la imagen, con Persantine[®] (dipiridamol) debido a su efecto vasodilatador prolongado y al retorno prolongado a la línea basal.

55

60

La misma observación se aplica a Lexiscan[®] (regadenoson), ya que este producto induce hiperemia coronaria después de 30 segundos. La hiperemia se mantiene durante 2 a 3 minutos y es seguida por un retorno lento a la línea basal, como se muestra en la Fig. 4, lo que significa que un efecto vasodilatador sostenido persiste hasta

65

aproximadamente 7 a aproximadamente 10 minutos después de la inyección. Esto requiere esperar un mínimo de aproximadamente 12 a aproximadamente 15 minutos antes de la adquisición de imágenes en reposo, y requiere una segunda inyección de isótopos. Esto es demasiado largo de un período de espera, con el riesgo de interferencia hepática (la excreción de Tc99m-BATO es enterohepática, con la absorción hepática máxima aproximadamente 6 minutos después de la inyección, y hay retención persistente de la actividad del agente de formación de imágenes en el hígado en comparación con el tecnecio) y, lo que es más importante, el lavado acelerado del agente de formación de imágenes miocárdicas que puede resultar en la reducción de los recuentos miocárdicos y la degradación de la sensibilidad de la imagen. La eliminación de Tc99m-BATO del miocardio está relacionada con el CBF, y la eliminación más corta es la mejor. Esto sugiere que un rápido retorno a la línea basal (como ocurre con el uso de la ADBC) es un importante factor de sensibilidad de la imagen, mientras que un retorno prolongado a la línea basal (Lexiscan[®]) conduce a una disminución de la sensibilidad. La sensibilidad es el factor determinante del diagnóstico. Existe una relación inversa entre la afinidad y la duración de acción de los agonistas A2A. Fuente: Gao Z et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:209-218.

Otros agonistas A2a en desarrollo, como binodenoson y apadenoson, no pueden usarse, porque la duración de su acción (incluyendo su retorno a la línea basal) es demasiado prolongada.

Adenoscan[®] (adenosina) (el producto de referencia) no puede usarse sin la modificación de su método de uso recomendado (infusión de 6 minutos). Adenoscan[®] también tendría la desventaja de requerir el uso de una jeringa eléctrica y un ajuste de la dosis al peso del paciente.

Esto demuestra que la ADBC es el agente de esfuerzo ideal para Tc99m-BATO, que el uso de Tc99m-BATO con la ADBC es el "la combinación de agente de formación de imágenes radiomarcado-agente farmacológico" ideal para las cámaras ultrarrápidas de MPI-SPECT, y la combinación de estos tres componentes se puede usar conjuntamente para proporcionar métodos que puedan mejorar los procesos de formación de imágenes y reducir la exposición a la radiación reduciendo la cantidad de agente de formación de imágenes que se necesita usar.

5.4 Concentraciones y formas de dosificación unitarias

En una selección de realizaciones de las composiciones proporcionadas en el presente documento, la concentración de adenosina es de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml, preferentemente de 0,5 mg/ml a 1,2 mg/ml. Las concentraciones de adenosina pueden estar en incrementos de aproximadamente 0,1 mg/ml dentro de este intervalo.

En ciertas realizaciones, la concentración de dipiridamol es de 3 mg/ml a 7 mg/ml, preferentemente de entre 3 mg/ml y 4,2 mg/ml. Las concentraciones de dipiridamol pueden estar en incrementos de aproximadamente 0,1 mg/ml dentro de este intervalo.

En diversas realizaciones de composiciones que comprenden adenosina en combinación con dipiridamol, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,0, aproximadamente 3,9, aproximadamente 3,8, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,1 o aproximadamente 3,0. En ciertas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 3,0. El término "aproximadamente" significa en torno a o en la región de. Cuando se usa en el contexto del pH de la solución, tal como "aproximadamente 3,1" el pH de la solución podría variar de 3,05 a 3,15.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml de la composición farmacéutica formulada como un fluido estéril, normalmente una solución estéril, no pirogénica, adecuada para la administración parenteral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene aproximadamente 2 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 6 ml o aproximadamente 7 ml. La FDU preferida contiene las sustancias activas en aproximadamente 3 ml o aproximadamente 4 ml de solución.

En otras realizaciones, las formas de dosificación unitarias de adenosina y dipiridamol están separadas, conteniendo cada una de ellas, independientemente entre sí, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 2 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 6 ml o aproximadamente 7 ml.

En una realización, las formas de dosificación unitarias de adenosina y dipiridamol están separadas, conteniendo una dosis unitaria de 1 mg a 4 mg de adenosina, preferentemente de 2 mg a 3 mg, más preferentemente de 2,0 mg a 2,5 mg, lo más preferentemente de 2,1 mg a 2,4 mg, y conteniendo otra dosis unitaria de 9 mg a 14 mg de dipiridamol, preferentemente de 12 mg a 14 mg, más preferentemente de 12 mg a aproximadamente 12,6 mg. En otra realización, las formas de dosificación unitarias de adenosina y dipiridamol están separadas, conteniendo una dosis unitaria de 1 mg a 4 mg de adenosina y conteniendo otra dosis unitaria de 9 mg a 14 mg de dipiridamol.

5.5 Kits de agentes de esfuerzo

También se proporcionan kits. En los kits ilustrativos, los dos agentes pueden estar envasados juntos. Por ejemplo, en realizaciones, el envase puede contener útilmente al menos una forma de dosificación unitaria de dipiridamol

envasada junto con al menos una forma de dosificación unitaria de adenosina, de un fosfato de adenosina, como se ha descrito anteriormente.

5 En estas realizaciones, la al menos una forma de dosificación unitaria de adenosina y las al menos una forma de dosificación unitaria de dipiridamol se mezclan antes de la administración al paciente o se inyectan secuencialmente. La dosis unitaria de dipiridamol puede estar envasada en un vial o en una jeringa precargada con o sin un orificio de inyección, y la dosis unitaria de adenosina envasada de manera similar como un vial o una jeringa precargada con o sin un orificio de inyección, tal como un septo, siendo el objetivo final permitir la introducción estéril de dipiridamol en la dosis de adenosina o al contrario.

10 En algunas realizaciones del kit, el kit comprende una forma de dosificación unitaria de la composición de adenosina:dipiridamol y, posiblemente, también una forma de dosificación unitaria con solución salina.

15 Los conectores adaptados, el diluyente (por ejemplo, la solución salina) y el conjunto de extensiones/vías venosas se incluyen de manera útil en los kits.

5.6 Composiciones

20 En algunas realizaciones, la composición es seca y adecuada para su reconstitución antes de la inyección mediante la adición de un fluido estéril (por ejemplo, solución salina) en el que tanto el dipiridamol como la adenosina se disuelven fácilmente. La composición comprende adenosina y dipiridamol en cantidades adecuadas para permitir la reconstitución en el recipiente que contiene las dosis de adenosina y dipiridamol descritas anteriormente.

25 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar presentes en formas de dosificación unitarias separadas, donde la cantidad de adenosina es de 1 mg a 4 mg, de 2 mg a 3 mg, más preferentemente de 2,0 mg a 2,5 mg, lo más preferentemente de 2,1 mg a 2,4 mg y la cantidad de dipiridamol es de 9 mg a 14 mg, preferentemente de 12 mg a 14 mg, más preferentemente de 12 mg a 12,6 mg. Estas formas de dosificación separadas pueden mezclarse entre sí para formar una sola composición antes de la inyección.

30 5.7 Radiofármacos (agentes de formación de imágenes) y kits de BATO

35 El tecnecio solo y el talio solo son isótopos que también se denominan radionúclidos. Esto se refiere a su capacidad para ser usados como marcadores radiactivos. Cuando los isótopos se combinan con un vehículo que se dirige a un órgano específico (sestamibi, tetrofosmina, BATO), se aplica el término radiofármaco. El término radiofármaco o agente de formación de imágenes se usa en el presente documento independientemente de esta distinción.

40 Los radiofármacos más comúnmente usados en la práctica clínica son el talio-201 (Tl-201), Tc99m-sestamibi y Tc99m-tetrofosmin. Tras la inyección, se distribuyen principalmente a través del miocardio en proporción al flujo sanguíneo coronario (estos agentes de formación de imágenes tienen una extracción miocárdica de primer paso superior al 65 %). También son capturados por otros tejidos, pero solo en una segunda etapa. Para facilitar el procedimiento, la inyección inicial del agente de formación de imágenes se suele acoplar a la adquisición de imágenes en condiciones de esfuerzo. A continuación, se sigue la adquisición de imágenes en reposo. Sin embargo, esto requiere que el agente de formación de imágenes, después de su captación inicial, se redistribuya homogéneamente en todo el miocardio, lo que no siempre ocurre. Cuando no es el caso, se necesita una sesión retardada en condiciones de reposo, con una segunda inyección de radiofármaco.

50 El talio tiene una semivida larga (73 horas) y debe administrarse a dosis muy bajas para limitar la exposición a la radiación en el tiempo. Esto reduce la calidad de la imagen. Sin embargo, se redistribuye bien en el miocardio permitiendo la adquisición de imágenes en reposo (después de las adquiridas en condiciones de esfuerzo), pero no antes de 4 a 24 horas después de la inyección inicial, ya que la redistribución de Tl-201 es un fenómeno muy lento. Incluso entonces, a menudo se administra de nuevo una pequeña dosis de talio.

55 Tc99m-sestamibi y Tc99m-tetrofosmina tienen un perfil muy similar. Pueden administrarse a dosis mayores que el talio y producir una mejor calidad de la imagen. Sin embargo, su desventaja es la falta de redistribución, que requiere una segunda inyección de radiofármaco en condiciones de reposo. Esta segunda inyección se puede hacer con talio o, por ejemplo, con Tc99m, pero en este último caso a mayores dosis.

60 Estos radiofármacos tienen las desventajas de requerir protocolos que requieren tiempo y exponer a los pacientes a altos niveles de radiación.

65 Tc99m-BATO (teboroxima del ácido borónico) se acerca al agente ideal de formación de imágenes de perfusión miocárdica y es posiblemente el mejor de todos los radiofármacos. Su fracción de extracción (captura por el miocardio) es mayor que la de Tl-201 o Tc99m. Esto coincide con su excelente correlación con el flujo sanguíneo coronario. La captación miocárdica de Tc99m-BATO ocurre después de tan solo un minuto. El agente de formación de imágenes se redistribuye no más de un minuto después de su captura por los miocitos y se elimina del miocardio después de 3 minutos. Esta rápida absorción y lavado, que incluye una fase de redistribución, permite, en teoría,

protocolos de esfuerzo/reposo sumamente cortos.

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad de teboroxima de ácido borónico (BATO) o un derivado que permite la administración de aproximadamente 5 milicurios a aproximadamente 15 milicurios de Tc-99m.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad de teboroxima de ácido borónico o un derivado que permite la administración de aproximadamente 5 milicurios a aproximadamente 10 milicurios de Tc-99m.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad de teboroxima de ácido borónico o un derivado que permite la administración de aproximadamente 6 milicurios a aproximadamente 12 milicurios de Tc-99m.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad de teboroxima de ácido borónico o un derivado que permite la administración de aproximadamente 10 milicurios a aproximadamente 15 milicurios de Tc-99m.

En un aspecto específico, la forma de dosificación unitaria de BATO o de un derivado BATO se envasa junto con el agente de esfuerzo o los dos productos están en el mismo kit.

La administración de adenosina a 140 µg/kg/min durante un período de 6 minutos es el producto de referencia usado en la formación de imágenes cardiacas para inducir una vasodilatación coronaria casi máxima. Sin embargo, el uso del producto se acompaña de numerosos efectos secundarios incómodos. Además de los efectos secundarios presentes, su modo de uso requiere ajustar la dosis a los pesos de los pacientes. El método de uso también requiere el uso de una bomba de infusión eléctrica, que no es conveniente. Los nuevos agonistas A2 son más convenientes de usar (dosis de bolo fija), pero siguen siendo afectados por la persistencia de muchos efectos secundarios y una larga duración de la acción. El producto combinado descrito en la presente solicitud es tan eficaz como el producto de referencia (adenosina), sorprendentemente tan conveniente de usar como los agonistas A2, pero además tiene un mejor perfil de tolerancia de seguridad debido a su baja dosis y a una corta duración de la acción, algo fundamental con respecto a la seguridad. Esto permite protocolos de esfuerzo/reposo de SPECT-MPI muy cortos y una reducción de la exposición a la radiación a aproximadamente 1,5-4 mSv/estudio usando cámaras gamma ultrarrápidas.

Ejemplos

Como se ha expuesto en estos ejemplos, se evaluaron los efectos de la administración de adenosina y dipiridamol por vía intravenosa en forma de un bolo y un factor de esfuerzo farmacológico combinado frente a la adenosina convencional usando ecocardiograma Doppler transtorácica (TTDE) y mediciones de la velocidad de flujo como reflejo de las mediciones del flujo sanguíneo. El valor del flujo sanguíneo coronario absoluto (CBF) puede ser sustituido con el valor de la velocidad del CBF (velocidades máxima y media). Esto es posible porque hay poco cambio en el diámetro de las arterias coronarias epicárdicas después de la administración de la adenosina, siendo el efecto del fármaco (vasodilatación y robo coronario) predominante en la microcirculación intramural del miocardio. Dado que el flujo sanguíneo = velocidad de flujo x sección transversal, si la sección transversal es constante, las variaciones de velocidad reflejan las variaciones del flujo sanguíneo.

TTDE es un enfoque no invasivo realizado en las mismas condiciones que para la gammagrafía de talio o tecnecio (inyección intravenosa) y otra forma de estudiar la reserva de flujo coronario (CFR). Por lo tanto, proporciona datos más realistas que los obtenidos a través de los escenarios de laboratorio invasivos de cateterismo. La utilidad de TTDE para evaluar la CFR ha sido publicada en varios estudios clínicos incluyendo más de 1.000 pacientes, y ha sido validada como reproducible y comparable con el Doppler intracoronario y la tomografía por emisión de positrones (ref 24-27).

El protocolo fue diseñado de la siguiente manera:

- Mediciones de la velocidad de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) (PV y MV) en reposo.
- Adenosina convencional a 140 µg/kg/min de infusión durante 2 minutos.
- Mediciones de la velocidad de LAD durante y después de 2 minutos de la infusión de adenosina a 140 µg/kg/min.
- Estabilización a la línea basal durante 5 minutos.
- Medición de la velocidad de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) en reposo.
- Inyección en bolo (30 segundos) de adenosina: dipiridamol a diversas dosis.
- Medición de la velocidad de LAD después de la inyección en bolo de adenosina:dipiridamol.
- Después de cada inyección de producto, mediciones del tiempo hasta el máximo (TTP), duración del efecto óptimo (DOE), tiempo de retorno a la línea basal (RBL).
- Cálculo de la reserva coronaria (CR).

- Evaluación de la tolerancia usando escalas específicas para los síntomas, EKG continua, monitorización de la presión arterial.

5 En un estudio de determinación de la dosis en curso, se evaluaron 18 pacientes inicialmente con proporciones de dosis de adenosina:dipiridamol con dosis más altas o equivalentes de adenosina que de dipiridamol tales como, por ejemplo, de 7 mg a 9 mg de adenosina combinada con 6 mg a 9 mg de dipiridamol. Los resultados mostraron que la eficacia y, en algunos casos, la duración del efecto óptimo se pudo alcanzar a cambio de un aumento de los acontecimientos adversos con la aparición de problemas de seguridad inaceptables (3 pacientes/18 pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado).

10 Se evaluaron los efectos de varias dosis y proporciones de la adenosina con respecto al dipiridamol administradas a pacientes usando varias proporciones de dosis invertidas administradas como un bolo de aproximadamente 30 segundos en 25 pacientes distintos. Diferentes dosis que varían de 1 mg a 5 mg de adenosina combinada con 12 y 14 mg de dipiridamol de forma repetida. Se muestran cuatro tablas como ejemplos para ilustrar dicho enfoque.

15 Diferentes combinaciones de adenosina:dipiridamol frente a la adenosina convencional a 140 µg/kg (igual que Adenoscan®) administradas como una infusión de 2 minutos en el mismo paciente

20 La Tabla 1 muestra 5 estudios consecutivos realizados en el mismo paciente coronario (peso corporal = 70 kg, Altura = 175 cm, IMC = 23) cada uno en un intervalo de una semana comparando diferentes proporciones de dosis de bolo de adenosina-dipiridamol frente a la adenosina convencional (Conv.). No hubo diferencia significativa entre todas las dosis ensayadas y la Conv. en términos de eficacia - La eficacia obtenida con la adenosina a 1 mg es ligeramente inferior a la de la Conv. con un DOE limitado a 40 segundos. Se obtuvieron los mejores resultados de eficacia, de duración del efecto óptimo y de reserva coronaria con las dosis de 2 y 2,4 mg de adenosina, que también indujeron las velocidades máximas más altas. Las dosis de 3 mg, 4 mg y 5 mg de adenosina no mejoraron (ns) el rendimiento de la combinación frente a la Conv., pero aumentaron claramente los efectos secundarios (escala de 0 a 10 en gravedad). Cabe señalar que los efectos secundarios con la combinación no duraron más de 10 segundos, siendo muy inferiores a los inducidos por la Conv. No se observó ningún problema de seguridad.

30 Efectos de la combinación de adenosina a 4 mg:dipiridamol a 12 mg

Tabla 1: Serie de combinaciones diferentes en el mismo paciente

Tabla 1	Adenosina (140 µg/kg/min)	Ade:dipi 1 mg:12 mg	Ade:dipi 2 mg:12 mg	Ade:dipi 3 mg:12 mg	Ade:dipi 4 mg:12 mg	Ade:dipi 5 mg:12 mg
PV	23-98 24-105 24-105 37-108 26-96	24-87	24-105	26-110	31-99	32-103
MV	19-78 18-80 18-82 26-75 19-74	18-68	17-78	20-91	22-72	25-78
CR (basado en MV)	4,11 4,44 4,56 2,88 3,80	3,78	4,59	4,55	3,27	3,12
TTP	40-50	30	30	30	30	30
DOE	60-90	40	70	80	75	70
RBL	40-50	25	25	30	35	30
Toler.	Disnea 2+ a 3+ Enrojecimiento +	Disnea +	Disnea 2+ Enrojecimiento +	Disnea 3+ Molestias en el pecho +	Disnea 4+	Disnea 6+
<i>PV= Velocidad máxima (cm/s)-MV=Velocidad media (cm/s): los primeros datos son en reposo, los segundos datos son en condiciones de esfuerzo - CR = Proporción de reserva coronaria TTP = Tiempo hasta el máximo (segundos)-DOE = Duración del efecto óptimo (segundos)-RBL= Retorno a la línea basal (segundos) - Toler. = Tolerancia.</i>						

35 La Tabla 2 muestra la misma proporción de dosis de 4 mg de adenosina y 12 mg de dipiridamol usada en tres pacientes coronarios diferentes. La proporción de dosis de 4:12 es eficaz en todos ellos, y la DOE es suficiente. No hubo diferencias estadísticas entre la combinación y la Conv. en términos de eficacia. Los únicos acontecimientos adversos fueron disnea y enrojecimiento. Sin embargo, los efectos secundarios no disminuyeron con la combinación en comparación con la Conv. No se observó ningún problema de seguridad.

Tabla 2. Adenosina a 4 mg:dipiridamol a 12 mg

	Adenosina conv. 140 µg/kg/min	Paciente 1 Ade:dipi 4 mg:12 mg	Paciente 2 Ade:dipi 4 mg:12 mg	Paciente 3 Ade:dipi 4 mg:12 mg
MV	23-50 14-33 26-75	20-57	11-32	22-79
CR (basada en MV)	2,12 2,36 2,88	2,85	2,91	3,12
TIP		30	35	30
DOE		55	80	70
RBL		20	25	30
Tolerancia	Disnea : 5+ Disnea : 3+ Disnea : 3+	Disnea : 3+	Disnea : 3+	Disnea : 5+

5 Las Tablas 3 y 4 muestran una serie de pacientes coronarios que recibieron 2 mg de adenosina:12 mg de dipiridamol (n = 7) o 2,4 mg de adenosina:12 mg de dipiridamol (n = 10). La eficacia fue similar a la de la Conv. con la combinación de 2 mg de adenosina o incluso mejor, mientras que la tolerancia fue mejor y el número de efectos secundarios menor. La dosis de 2,4 mg de adenosina proporcionó resultados similares a los de la dosis de 2 mg de adenosina tanto en términos de eficacia como en términos de tolerancia. El peso corporal no se correlacionó con los resultados. No se registró ningún problema de seguridad.

10

Efectos de 2 mg y 2,4 mg de adenosina con 12 mg de dipiridamol.

Tabla 3

Proporción de dosis	Adenosina a 2 mg:dipiridamol a 12 mg							
	1	2	3	4	5	6	7	Valor medio
Paciente n.º								
Sexo	M	M	F	F	M	M	M	
PC (kg)	70	98	65	69	80	64	57	
IMC	23	30	25	23,5	23,4	29,5	24,4	
TTP	30	30	20	60	40	50	30	37
DOE	80	30	50	65	35	45	40	49
RTBL	30	20	30	30	25	35	15	27
Eficacia frente a Conv.	=	>	>	<	>	>	<	ns
Gravedad de los efectos secundarios	=	<	<	<	=	<	<	<

Tabla 4

Proporción de dosis	Adenosina a 2,4 mg : dipiridamol a 12 mg										
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Valor medio
Paciente n.º											
Sexo	M	M	M	M	M	M	M	F	M	F	
PC (kg)	73	84	90	72	74	70	89	84	80	74	
IMC	26	28	29	23,5	23,4	26,3	29,4	32,6	27,7	27	
TTP	30	35	35	50	45	45	35	30	40	40	38,5
DOE	50	90	45	35	40	40	45	55	45	50	49,5
RTBL	30	40	60	15	15	20	25	25	30	30	29
Eficacia frente a Conv.	Eficacia frente a Conv,	=	=	=	>	=	=	>	=	=	ns
Gravedad de los efectos secundarios	=	>	=	=	=	>	<	<	=	>	ns

Velocidad media (cm/s): los primeros datos son en reposo, los segundos datos son en condiciones de esfuerzo - CR = Proporción de reserva coronaria -TTP = Tiempo hasta el máximo (segundos)- DOE = Duración del efecto óptimo (segundos)- RTBL= Retorno a la línea basal (segundos)- PC = Peso Corporal (kilogramos) IMC = Índice de Masa Corporal -[sobrepeso = 25-29,9; obesidad > 30; peso normal = 18,5-24,9]

15

Además, una serie de 3 pacientes con 2,1 mg de adenosina combinada con 12,6 mg de dipiridamol y una serie de 3 pacientes con 2,4 mg de adenosina combinada con 12,4 mg de dipiridamol mostraron resultados muy similares a los descritos anteriormente.

- 5 Resumen – También se observaron los siguientes resultados:
- Las dosis tan bajas como de 1 mg de adenosina (n = 3 pacientes) combinadas con al menos 12 mg de dipiridamol pueden proporcionar tanta eficacia como la adenosina convencional durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 segundos en algunos, pero no en todos, los pacientes (2 de cada 3), independientemente del peso del paciente. Esta dosis está justo por debajo y muy cerca del umbral de eficacia.
 - 10 - Las proporciones de dosis de 2 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol y superiores (por ejemplo, 2,4 mg o 3 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol) muestran resultados uniformes que son similares a los de la adenosina convencional en términos de eficacia, igualmente eficientes y comparables para la duración del efecto óptimo (siempre > 30 segundos) independientemente del peso del paciente (Tablas 1, 3 y 4).
 - 15 - Las proporciones de dosis de 3 mg o 4 mg o 5 mg de adrenalina/12 mg de dipiridamol (n = 3 pacientes/combinación) no mejoran aún más la eficacia y no son tan bien toleradas como las proporciones de dosis de 2 mg a 2,4 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol. La tolerancia es dependiente de la dosis (Tabla 2).
 - Mientras que la tolerancia de los pacientes a la proporción de dosis de 2,4 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol y superior es comparable a la de la Conv. administrada en infusión de 2 minutos, los efectos secundarios de las combinaciones tienen una duración al menos dos o tres veces menor (no duran más de 10 segundos) que los asociados con la administración de Conv.
 - 20 - Las dosis de 2,4 mg (n = 3 pacientes), 3 mg (n = 3 pacientes) y 4 mg (n = 3 pacientes) de adenosina sola administrada como un bolo de 30 segundos, son menos eficaces que la Conv. Estas dosis de adenosina sola inducen no más del 50 al 60 % del efecto óptimo inducido por la Conv. y estos efectos duran solo de 10 a 15 segundos.
 - 25 - El dipiridamol, cuando se inyecta en forma de bolo solo (n = 5 pacientes) a la dosis de 12 mg, no induce ningún efecto o síntoma coronario significativo.
 - El dipiridamol sirve principalmente para modular la duración del efecto adenosinérgico óptimo, independientemente de la dosis de adenosina, siempre que el dipiridamol se administre a la dosis mínima de 9 mg y no superior a 14 mg.
 - 30 A continuación, se muestra el efecto de la dosis de dipiridamol en la duración media del efecto óptimo. 14 mg garantizan un efecto de 60 a 100 segundos de duración, pero tienen la desventaja de prolongar también los efectos secundarios cuando se producen.

<u>Dosis de Dpiridamol (mg)</u>	<u>Duración media del efecto óptimo (s)</u>
9	30-40
10	40-50
12	40-90
14	60-100**

**Mientras que la dosis de 14 mg de dipiridamol garantiza unos efectos óptimos medios durante aproximadamente 60 a aproximadamente 100 segundos, esta dosis tiene la desventaja de prolongar los efectos secundarios cuando se producen.

- 35 En el siguiente párrafo, se resumen las proporciones de dosis útiles. Ejemplo: 2 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol - 2,1 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol; 2,4 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol, etc. Las proporciones de dosis preferidas son las correspondientes a las FDU de 3 y 4 ml.

La siguiente tabla resume todas las formas de dosificación unitarias útiles y posibles.

Forma de dosificación unitaria	Concentración de adenosina (mg/ml)	Concentración de dipiridamol (mg/ml)
2 ml	1 o 1,1 o 1,2	6 o 6,1 o 6,2 o 6,3
3 ml	0,7 o 0,8	4 o 4,1 o 4,2
4 ml	0,5 o 0,6	3 o 3,1

- 40 Independientemente de la dosis inyectada, la línea basal se alcanza en aproximadamente 30 segundos como media una vez finalizado el efecto óptimo. A los 90 segundos de la inyección, no se observa más efecto de ningún tipo.

- 45 Hay que entender que más allá del umbral de eficacia, correspondiente al número mínimo de receptores de adenosina reclutados para inducir hiperemia coronaria, la eficacia no se mejora por el reclutamiento de receptores adicionales. Sin embargo, los acontecimientos adversos se aumentan. Esta es la razón por la que los efectos secundarios son significativamente más altos a la dosis de 3 mg y 4 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol y superiores en comparación con dosis inferiores, mientras que la eficacia permanece invariable a estas dosis en comparación con las proporciones de dosis inferiores (tales como 2 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol y 2,4 mg de adenosina/12 mg de dipiridamol).
- 50

Se ha observado el mismo perfil de tolerancia con el regadenoson, que también se administra como un bolo

independientemente del peso del paciente: 300 µg es el umbral de eficacia en muchos, pero no en todos, los pacientes, 400 µg es eficaz en todos los pacientes, 500 µg proporciona la misma eficacia que 400 µg, pero la tolerancia es peor. 400 µg es la dosis comercializada.

5 Referencias

1. Bateman T. M., Prvulovich E – “Assessment of prognosis in chronic coronary artery disease”. *Heart* 2004; 90; v10.
- 10 2. Katritsis D. G. Y Jionnidis J. P. A. – “Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in Nonacute coronary artery disease”. *Circulation* 2005, 111, 2906-12.
3. “Adenoscan prescribing information” (Fujisawa).
- 15 4. “Injectable Persantin prescribing information” (Boehringer Ingelheim).
5. Komukai K., Hashimoto K., Shibata T., Iwano K., Muto M., Mogi J., Imai K., Horie T., Mochizuki S., “Effect of continuous ATP injection on human hemodynamics”. *Circ J.* octubre de 2002; 66(10):926-9.
- 20 6. Ferreira J., Gil V. M., Ventosa A., Calqueiro J., Seabra-Gomes R. “Effectiveness and safety of coronary vasodilation with adenosine triphosphate with thallium-201 for the diagnosis of coronary disease”. *Rev Port Cardiol.* Marzo de 1995; 14(3):215-24, 188.
- 25 7. Johnston D. L., Daley J. R., Hodge D. O., Hopfenspirger M. R., Gibbons R. J. “Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2000 patients”. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:331-336.
- 30 8. Taillefer R., Amyot R., Turpin S., Lambert R., Pilon C., Jarry M. “Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium 201 imaging”. *J Nucl Cardiol.* Mayo-Junio de 1996; 3(3):204-11.
- 35 9. Lagerqvist Bo., Christer Sylvén, Elvar Theodorsen, Lennart Kaijser, Gunnar Helmius y Anders Waldenström – “Adenosine induced chest pain - a comparison between intracoronary bolus injection and steady state infusion”. *Cardiovascular Res*, 1992; 26:810-814.
10. Crea F., Pupita G., Galassi A. R., el-Tamimi H., Kaski J. C., Davies G., Maseri A. – “Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain”. *Circulation.* Enero de 1990; 81(1):164-72.
- 40 11. Uematsu T., Kozawa O., Matsuno H., Niwa M., Yoshikoshi H., Oh-uchi M., Kohno K., Nagashima S., Kanamaru M. – “Pharmacokinetics and tolerability of intravenous infusion of adenosine (SUNY4001) in healthy volunteers”. *Br. J. Clin. Pharmacol.* Agosto de 2000; 50(2):177-81.
- 45 12. Ross A. M., Gibbons R. J., Stone G. W., Kloner R. A., Alexander R. W. “A randomized, double blinded, placebo-controlled, multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (Amistad- II)” - *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, 1775-80.
- 50 13. Cerqueira M. D., Verani M. S., Schwaiger M., Heo J., Iskandrian A. S. “Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry”. *J Am Coll Cardiol.* Febrero de 1994; 23(2):384-9.
14. Cerqueira M. D., “The future of pharmacologic stress: selective A2A adenosine receptor agonists”. *Am J Cardiol.* 22 de Julio de 2004; 94(2A):33D-40D; Descripción 40D-42D.
- 55 15. Iskandrian A. E., Bateman T. M., Belardinelli L., Blackburn B., Cerqueira M. D., Hendel R. C., Lieu H., Mahmarian J. J., Olmsted A., Underwood S. R., Vitola J., Wang W.; ADVANCE MPI Investigators. “Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial”. *J Nucl Cardiol.* Sep-Oct de 2007; 14(5):645-58.
- 60 16. Udelson J. E., Heller G. V., Wackers F. J., Chai A., Hinchman D., Coleman P. S., Dilsizian V., DiCarli M., Hachamovitch R., Johnson J. R., Barrett R. J., Gibbons R. J., - “Randomized, Controlled Dose-Ranging Study of the selective A2A receptor agonist Binodenoson for pharmacological stress as an adjunct to myocardial perfusion imaging”. *Circulation* 2004; 109:457-64.
- 65 17. “Bristol-Myers Squibb Medical Imaging and Adenosine Therapeutics” – Comunicado de prensa, 24 de marzo de 2004.

18. University of Virginia- "Induction of pharmacological stress with adenosine receptor agonists". Patente de EE.UU. n.º 6.322.771 y publicación de solicitud de patente de EE.U.U. n.º 2010/0003193 A1.
- 5 19. Glover D. K., Ruiz M., Takehana K., Petruzella F. D., Riou L. M., Rigger J. M., Macdonald T. L., Watson D. D., Linden J., Beller G. A. "Pharmacological stress myocardial perfusion imaging with the potent and selective A(2A) adenosine receptor agonists ATL193 and ATL146e administered by either intravenous infusion or bolus injection". *Circulation*. 4 de septiembre de 2001; 104(10):1181-7.
- 10 20. Masaaki Takeuchi *et al.* – "Direct demonstration by Transthoracic Doppler Echocardiography of adenosine-induced coronary steal in the collateral-dependent vessel". *Am J Cardiol* 2005; 95: 1363-66.
- 15 21. Di Mario C., MD, PhD; Jeffrey W. Moses, MD; Todd J. Anderson, MD, MRCP; Raoul Bonan, MD; Toshiya Muramatsu, MD; Abnash Chander Jain, MD; José Suarez de Lezo, MD; Seung Yun Cho, MD; Morton Kern, MD; Ian T. Meredith, MBBS, PhD; David Cohen, MD, MSc; Issam Moussa, MD; Antonio Colombo, MD; en nombre del grupo de estudio DESTINI (Doppler Endpoint STenting International Investigation) – "Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler". DESTINI Study group. *Circulation* 2000, 103:2938-44.
- 20 22. Serruys, Patrick W., MD, PhD; Carlo di Mario, MD, PhD; Jan Piek, MD, PhD; Erwin Schroeder, MD; Christian Vrints, MD; Peter Probst, MD, PhD; Bernard de Bruyne, MD; Claude Hanet, MD; Eckart Fleck, MD; Michael Haude, MD; Edoardo Verna, MD; Vasilis Voudris, MD; Herbert Geschwind, MD; Håkan Emanuelsson, MD; V. Mühlberger, MD; Giambattista Danzi, MD; Hans O. Peels, MD; Andrew J. Ford, Jr; Eric Boersma, MSc; ; para el grupo de estudio 1 DEBATE – "Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the stenosis and the short and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty". The DEBATE Study. *Circulation* 1997, 96:3369-77.
- 25 23. Serruys, Patrick W., MD; Bernard de Bruyne, MD; Stéphane Carlier, MD; José Eduardo Sousa, MD; Jan Piek, MD; Toshiya Muramatsu, MD; Chris Vrints, MD; Peter Probst, MD; Ricardo Seabra-Gomes, MD; Ian Simpson, MD; Vasilis Voudris, MD; Olivier Gurné, MD; Nico Pijls, MD; Jorge Belardi, MD; Gerrit-Anne van Es, PhD; Eric Boersma, PhD; Marie-Angèle Morel, MS; Ben van Hout, PhD; en nombre del grupo de estudio II Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) – "Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement". Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE II) Study group. *Circulation* 2000, 102:2930-37.
- 30 24. Pizzuto F., MD, Paolo Voci, MD, PhD, Enrica Mariano, MD, Paolo Emilio Puddu, MD, FESC, FACC, Gennaro Sardella, MD y Antonio Nigri, MD – "Assessment of flow velocity Reserve by transthoracic doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting". *J Am Coll Cardiol*; 38,(1), 2001, 155-161.
- 35 25. Takeshi Hozumi, Kiyoshi Yoshida, Takashi Akasaka, Yoshio Asami, Yumiko Ogata, Tsutomu Takagi, Shuichiro Kaji, Takahiro Kawamoto, Yoshiaki Ueda y Shigefumi Morioka, "Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: Comparison with invasive technique". *J. Am. Coll. Cardiol.* 1 de noviembre de 1998; 32(5): 1251-1259.
- 40 26. Saraste M., Koskenvuo J. W., Knuuti J., Toikka J. O., Laine H., Niemi P., Sakuma H., Hartiala J. J. – "Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography". *Clin Physiol* 2001, 21:114-22.
- 45 27. Daimon M., MD, Hiroyuki Watanabe, MD, Hiroyuki Yamagishi, MD, Takashi Muro, MD, Kaname Akioka, MD, Kumiko Hirata, MD, Kazuhide Takeuchi, MD y Junichi Yoshikawa, MD, "FACC Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography". *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1310-15.
- 50 55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una dosis fija de dipiridamol de 9 mg a 14 mg y una dosis fija de adenosina de 1 mg a 4 mg, para su uso en un método de realización de diagnóstico cardiaco, permitiendo las dosis fijas tanto de dipiridamol como de adenosina administrar el dipiridamol y la adenosina al paciente independientemente del peso del paciente, siendo el dipiridamol y la adenosina inyectados simultáneamente por vía parenteral en forma de un bolo lento durante un período de 20 segundos a 45 segundos.
- 10 2. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la dosis fija de adenosina es de 2 mg a 3 mg y la dosis fija de dipiridamol es de 12 mg a 14 mg.
3. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en las que la dosis fija de adenosina es de 2,0 mg a 2,4 mg y la dosis fija de dipiridamol es de 12 mg a 12,6 mg.
- 15 4. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que el diagnóstico cardiaco se usa para realizar mediciones hemodinámicas o cardioeléctricas en condiciones de esfuerzo usando técnicas de ecocardiografía Doppler transtorácica o de ecografía Doppler transesofágica y/o de electrocardiografía.
- 20 5. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que se administra una cantidad eficaz de agente de formación de imágenes a dicho paciente.
- 25 6. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en las que el agente de formación de imágenes es un radionúclido, un radiofármaco o un agente de contraste, y el diagnóstico cardiaco usa una técnica seleccionada del grupo que consiste en SPECT, PET, Doppler, ecografía, EcoDoppler, resonancia magnética nuclear y técnica de exploración por CT.
- 30 7. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el dipiridamol y la adenosina se administran durante un período de 30 segundos.
- 35 8. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la administración parenteral se selecciona del grupo que consiste en administración intraarterial y administración intravenosa.
9. Las dosis fijas para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el dipiridamol y la adenosina se administran por vía intravenosa.
- 40 10. Una composición en forma seca o fluida, composición que comprende una dosis fija de adenosina de 1 mg a 4 mg y una dosis fija de dipiridamol de 9 mg a 14 mg en una forma de dosificación unitaria, siendo la forma de dosificación unitaria adecuada para la administración en bolo para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardiaco en un paciente que lo necesita, en la que las dosis fijas del dipiridamol y de la adenosina permiten la administración del dipiridamol y de la adenosina independientemente del peso del paciente.
- 45 11. La composición de la reivindicación 10, en la que la dosis fija de adenosina es de 2 mg a 3 mg y la dosis fija de dipiridamol es de 12 mg a 14 mg.
- 50 12. La composición de la reivindicación 11, en la que la dosis fija de adenosina es de 2,0 mg a 2,4 mg y la dosis fija de dipiridamol es de 12 mg a 12,6 mg.
13. La composición de la reivindicación 11, en la que: (a) la adenosina está presente a una concentración de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml; y (b) el dipiridamol está presente a una concentración de 3 mg/ml a 7 mg/ml.
- 55 14. La composición de la reivindicación 13, en la que: (a) la adenosina está presente a una concentración de 0,5 mg/ml a 1,2 mg/ml; y (b) el dipiridamol está presente a una concentración de 3 mg/ml a 4,5 mg/ml.
15. La composición de la reivindicación 14, en la que: (a) la adenosina está presente a una concentración de 0,6 mg/ml a 0,8 mg/m; y (b) el dipiridamol está presente a una concentración de 3 mg/ml a 4,5 mg/ml.

Fig. 1. Protocolo de estudio 1 – (estudio de esfuerzo/reposo continuo)

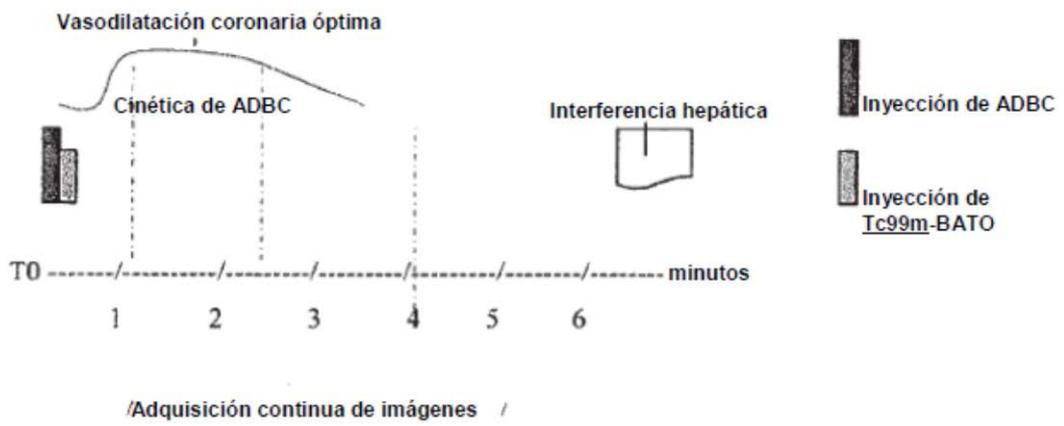


Fig. 2. Protocolo de estudio 2 – (estudio de esfuerzo/reposo continuo)

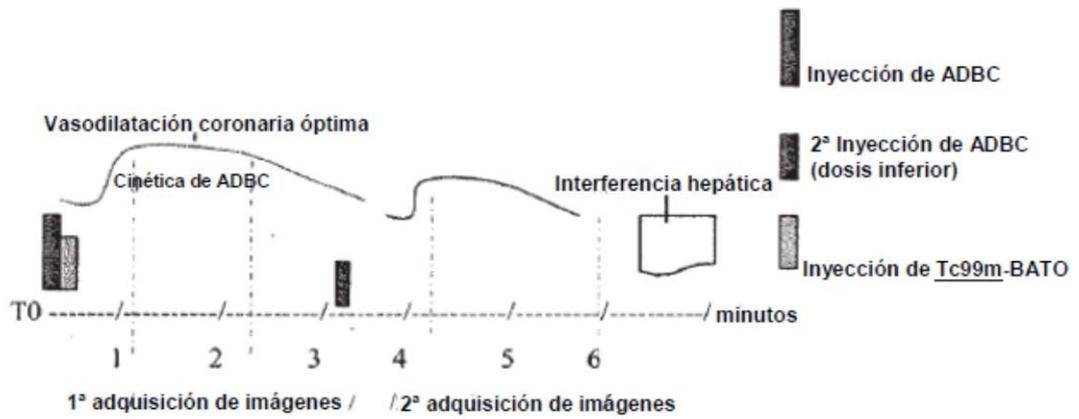


Fig. 3. Protocolo de estudio 3

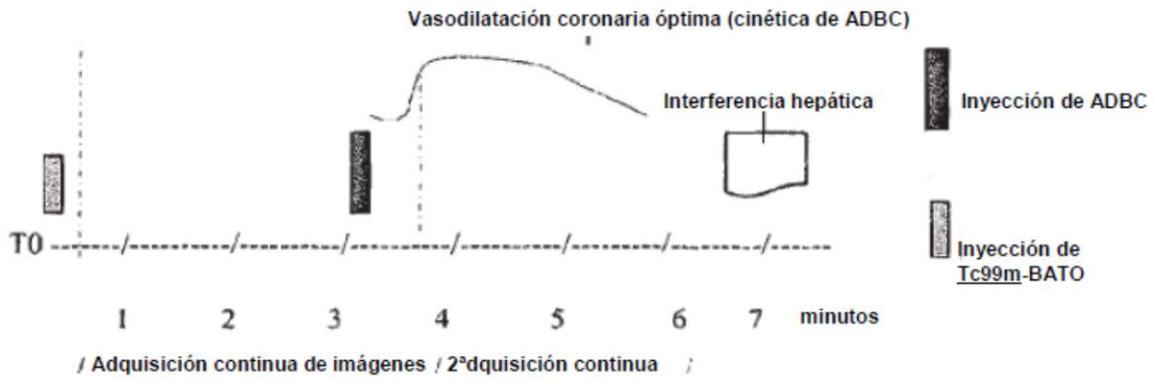


Fig. 4.

