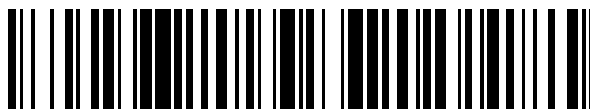


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 692**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2007 PCT/EP2007/005923**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08003479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2007 E 07765052 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2049007**

54 Título: **Métodos, composiciones, formas farmacéuticas unitarias y kits para pruebas de estrés farmacológico con efectos secundarios reducidos**

30 Prioridad:

05.07.2006 US 818928 P

02.07.2007 US 772684

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

26.12.2018

73 Titular/es:

ADENOBIO N.V. (100.0%)

Schiphol Boulevard 231

1118 BH Amsterdam Schiphol, NL

72 Inventor/es:

GORNY, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 694 692 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

Métodos, composiciones, formas farmacéuticas unitarias y kits para pruebas de estrés farmacológico con efectos secundarios reducidos

1. Antecedentes

La evaluación funcional del miocardio, en particular la evaluación del estado de oxígeno del miocardio, es importante para orientar las decisiones terapéuticas en la atención de pacientes con isquemia cardíaca. En la práctica clínica actual, el estado de isquemia miocárdica se evalúa con mayor frecuencia mediante el uso de metodologías de imagen de perfusión nuclear no invasivas, como la gammagrafía planar o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), con talio y tecnecio como los isótopos más utilizados. Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) con rubidio-82 ha ido ganando reconocimiento al proporcionar imágenes mejoradas con menos radiación. La ecografía doppler transesofágica semiinvasiva también es útil para estudiar el movimiento de las paredes ventriculares, y la ecocardiografía doppler transtorácica no invasiva es una metodología fácil y no invasiva para medir la reserva de flujo coronario.

Estas pruebas funcionales generalmente requieren que el corazón del paciente esté "estresado", ya sea a través de ejercicio controlado o por medios farmacológicos, y por lo tanto se les conoce genéricamente y coloquialmente como "pruebas de estrés". Los estresantes farmacológicos para la evaluación funcional del miocardio actúan a través de la vasodilatación coronaria, al dilatar los vasos normales en un mayor grado que los vasos enfermos, estos agentes establecen una derivación, o "robo de miocardio", que produce aumentos diferenciales en el flujo sanguíneo en arterias sanas frente a arterias enfermas en pacientes con arteriopatía coronaria, optimizando la imagen discriminatoria de las áreas del músculo cardíaco que necesitan suministro de oxígeno.

La adenosina y el dipiridamol son vasodilatadores coronarios, cada uno de los cuales está aprobado para su uso individual como un estresante farmacológico para las pruebas de estrés. La adenosina actúa directamente estimulando los receptores de PI de la pared arterial purinérgicos de adenosina. Se cree que el dipiridamol actúa indirectamente al bloquear la recaptación de adenosina a nivel celular, lo que lleva a un aumento de la concentración de adenosina endógena en la sangre. El dipiridamol produce una hiperemia coronaria casi máxima similar a la producida por la adenosina exógena, pero menos rápidamente.

Para asegurar la vasodilatación coronaria casi máxima, y para proporcionar el tiempo suficiente para la adquisición de imágenes cardíacas, la adenosina se perfunde durante 6 minutos a una tasa de dosificación de 140 µg/kg de peso corporal/min; el dipiridamol se perfunde durante 4 minutos a 140 µg/kg de peso corporal del paciente/min. Por lo tanto, la dosis total recomendada de adenosina es de 0,84 mg/kg, y la dosis total recomendada de dipiridamol es de 0,56 mg/kg como mínimo y de 0,80 mg/kg en promedio en una perfusión de 4 minutos. Si la vasodilatación es insuficiente, la dosis total de dipiridamol puede aumentarse hasta 0,95 mg/kg, administrada en una perfusión de 6 minutos.

Aunque se perfunden solo durante unos minutos, los compuestos que estimulan los receptores de adenosina se acompañan de numerosos efectos adversos incómodos. Con adenosina, los más frecuentes son sofocos (44 %), dolor torácico o malestar torácico (40 %), disnea (28 %), cefalea (18 %), dolor de garganta o cuello o mandíbula (15 %) y malestar gastrointestinal (13 %); otros efectos secundarios son menos frecuentes.

Los efectos adversos de la adenosina son dependientes de la dosis. Los síntomas como sensación de calor, sofocos, disnea y dolor torácico aumentan a medida que aumenta la dosis de adenosina de 60 a 140 µg/kg/min, en una perfusión de seis minutos. El dolor torácico aparece generalmente en dosis de 90 µg/kg/min, y se vuelve frecuente en 120 µg/kg/min. A una dosis de 70 µg/kg/min o menos, se ha observado que las reacciones adversas a la adenosina son muy pocas y de intensidad leve. Sin embargo, cuando se administra por perfusión intravenosa a 70 µg/kg/min o menos, o incluso a 90-120 µg/kg/min, la adenosina muestra una eficacia reducida y no se recomienda para pruebas de estrés en dosis tan reducidas.

El perfil de efectos secundarios del dipiridamol es similar, pero los acontecimientos adversos ocurren con menos frecuencia. Sin embargo, los efectos secundarios del dipiridamol duran más tiempo, son más difíciles de manejar y, por lo tanto, requieren más frecuentemente la administración de aminofilina intravenosa como antídoto.

Debido a que se entiende que el dipiridamol actúa al aumentar la adenosina endógena, el uso de adenosina y dipiridamol en dosis intravenosas completas está contraindicado. De manera análoga, generalmente se evita la ingesta oral de dipiridamol antes de una prueba farmacológica de estrés con adenosina.

En un esfuerzo por reducir los efectos secundarios a dosis de agonistas máximamente efectivas, se están desarrollando agentes adenosinérgicos que son selectivos para el subtipo de receptor A2a. Ver, por ejemplo, las patentes US-6.531.457; US-6.448.235; US-6.322.771; y US-5.877.180. Los compuestos específicos en desarrollo incluyen regadenosón, binodenosón y apadenosón (BMS068645). Sin embargo, a pesar de su selectividad del receptor, solo se han observado reducciones modestas en los efectos secundarios con estos compuestos. Además,

los compuestos tienen una duración de acción más prolongada que la adenosina; en consecuencia, los efectos secundarios, p.ej., sofocos, cefalea y disnea, persisten más tiempo. Por lo tanto, aunque son más específicos que la adenosina, es más probable que estos agentes desencadenen efectos secundarios prolongados y requieran la administración de antidotos farmacológicos, que la propia adenosina, cuyos efectos secundarios se disipan rápidamente una vez que se detiene la administración. Además, ninguno de estos agentes selectivos ha sido aprobado para su uso clínico.

Por lo tanto, existe una necesidad continua en la técnica de agentes inyectables que puedan usarse para pruebas de estrés farmacológico que tengan un inicio rápido y una vida media corta de adenosina, y por lo tanto puedan manejarse clínicamente de la misma manera que la adenosina, y que proporcionen la máxima eficacia con efectos secundarios reducidos.

2. Sumario

Aunque se cree que el dipiridamol actúa indirectamente al aumentar la concentración de adenosina, y en la práctica clínica tiene un perfil de efectos secundarios similar al de la adenosina, ahora se ha descubierto que las dosis parenterales extremadamente bajas de dipiridamol, del orden del 5 % de la dosis utilizada actualmente clínicamente en estudios de imagen cardíaca, pueden potenciar los efectos de vasodilatación de la adenosina administrada de forma complementaria sin una potenciación proporcional de los efectos secundarios de la adenosina. Esto permite que la adenosina se use en dosis reducidas para efectuar la vasodilatación coronaria, p.ej., para la evaluación funcional de la función miocárdica, con una eficacia igual o superior en comparación con los protocolos actuales, pero con efectos secundarios reducidos. Además, los efectos clínicos y hemodinámicos desaparecen ventajosamente en menos de un minuto después del cese de la administración de adenosina.

En consecuencia, en la presente memoria se describen métodos, composiciones, formas farmacéuticas unitarias y kits que explotan este fenómeno recientemente descubierto.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adenosina y dipiridamol en una relación en peso de adenosina:dipiridamol de 2:1 a 10:1, en la que la composición se formula para administración parenteral a un sujeto individual y en la que la adenosina y el dipiridamol están presentes en cantidades que permiten la administración de adenosina a una tasa de dosificación de 35 a 100 µg/kg/min y la administración de dipiridamol a una tasa de dosificación de 3,5 a 50 µg/kg/min, en la que la administración es continua durante un período de menos de 6 minutos.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica unitaria que contiene de 2 a 50 ml de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición es un fluido estéril.

La presente invención proporciona además una forma farmacéutica unitaria que contiene de 5 a 60 mg de adenosina y de 0,5 a 30 mg de dipiridamol, en la que la composición es un sólido capaz de reconstitución estéril en un disolvente o solución fisiológicamente aceptable para administración parenteral a un sujeto individual, y en la que la relación en peso adenosina:dipiridamol es de 2:1 a 10:1.

La presente invención proporciona además adenosina y dipiridamol para administración concurrente, para su uso en un método para efectuar vasodilatación coronaria para diagnóstico cardíaco, en la que la adenosina y el dipiridamol se administran simultáneamente por vía parenteral a un sujeto individual en una relación de adenosina:dipiridamol en peso de 2:1 a 10:1, y en la que la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 35 a 100 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 3,5 a 50 µg/kg/min, en la que la administración es continua durante un período de menos de 6 minutos.

En un primer aspecto de la divulgación, se proporcionan métodos para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardíaco. El método comprende administrar simultáneamente adenosina y dipiridamol, en la que la adenosina y el dipiridamol se administran por vía parenteral en una relación en peso adenosina:dipiridamol de 2:1 a 10:1.

En las composiciones divulgadas en la presente memoria, la relación adenosina:dipiridamol puede ser de 2:1 a 4:1, tal como 4:1; en otras realizaciones, la relación de adenosina dipiridamol es de 7:1 u 8:1.

En un método divulgado en la presente memoria, la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 35 a 100 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 3,5-50 µg/kg/min. En algunas realizaciones, la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 70 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 10 µg/kg/min; la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 70 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 8.75 µg/kg/min; la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 50 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 12,5-25 µg/kg/min.

La adenosina y el dipiridamol pueden administrarse por vía parenteral de forma continua durante un período de al menos 2 minutos, generalmente menos de 6 minutos. En ciertas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol se administran por vía parenteral de forma continua durante un período de 4 minutos.

- 5 En algunas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol se administran como una única composición. En otras realizaciones, la adenosina y el dipiridamol se administran a partir de composiciones separadas.

10 En la presente memoria se divulga al menos una adenosina y dipiridamol que pueden administrarse por perfusión intravenosa. En la presente memoria se divulga al menos una adenosina y dipiridamol que pueden administrarse por administración intraauricular o intraarterial. La dosis de ese agente se puede ajustar hacia abajo utilizando un multiplicador de dosis de 1/200 - 1/400, en comparación con la dosis intravenosa. Cuando se administra adenosina y/o dipiridamol por administración intra-coronaria, la dosis de ese agente se puede ajustar hacia abajo utilizando un multiplicador de dosis de 1/200 - 1/400, en comparación con la dosis intravenosa.

15 Ciertas realizaciones comprenden además la etapa de evaluar la función cardíaca. La evaluación de la función cardíaca puede incluir el uso de una o más técnicas seleccionadas del grupo que consiste en: electrocardiografía, ecografía en modo M, ecografía bidimensional, ecografía tridimensional, eco-doppler, imágenes cardíacas, gammagrafía planar (convencional), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía computarizada dinámica por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones (PET), angiografía por radionúclidos de primer paso, angiografía por radionúclidos en equilibrio, resonancia magnética nuclear (RMN), ecocardiografía de contraste para perfusión, angiografía por sustracción digital (DSA) y tomografía computarizada de rayos Z ultrarrápida (CINE CT). En ciertas realizaciones, la evaluación funcional se realiza por SPECT; en otras realizaciones, la evaluación se realiza por PET.

25 En la presente memoria se divulgan métodos que comprenden además la evaluación de la función cardíaca, la evaluación de la función cardíaca incluye la administración parenteral de un isótopo. El isótopo se administra generalmente no menos de 2,5 minutos después de que haya comenzado la administración parenteral concurrente de adenosina y dipiridamol. El isótopo puede administrarse no menos de 2,55 minutos, no menos de 2,6 minutos, no menos de 2,65 minutos, no menos de 2,7 minutos, no menos de 2,75 minutos después de que haya comenzado la administración concomitante de adenosina y dipiridamol. El isótopo se puede administrar aproximadamente 2,5 a 2,75 minutos después de que haya comenzado la administración parenteral concurrente de adenosina y dipiridamol.

35 En un segundo aspecto de la divulgación, se proporcionan métodos para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardíaco. Estos métodos comprenden: (i) la administración parenteral de dipiridamol; y (ii) a continuación, de forma concurrente o secuencial, administrar parenteralmente un agonista del receptor de adenosina. Cada uno de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se administra a una dosis menor que la requerida para la vasodilatación coronaria máxima cuando se administra como un agente único por vía parenteral idéntica.

40 En la presente memoria el agonista del receptor de adenosina divulgado se puede seleccionar del grupo que consiste en: adenosina, trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y profármacos y sales de adenosina o AMP, ADP, ATP farmacéuticamente aceptables.

45 Cada vía de administración parenteral puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: administración intraarterial, intravenosa y auricular. El dipiridamol se puede administrar mediante inyección de bolos intravenosa o intraarterial. El dipiridamol se puede administrar como un bolo intravenoso o intraarterial en una dosis de no más de 140 µg/kg, no más de 50 µg/kg, incluso no más de 40 µg/kg, y generalmente en una dosis de al menos 14 µg/kg. Por ejemplo, el dipiridamol se puede administrar como un bolo intravenoso o intraarterial en una dosis de 23 a 60 µg/kg, como 35 µg/kg o 40 µg/kg.

50 En diversas realizaciones, el dipiridamol se administra por perfusión intravenosa durante 1 o 2 minutos.

55 En la presente memoria se divulga que la administración del agonista del receptor de adenosina puede comenzar después de la finalización de la administración de dipiridamol, tal como entre 30 segundos y 2 minutos después de la inyección o perfusión de dipiridamol.

En la presente memoria se divulga que dipiridamol se puede administrar en mezcla con el agonista del receptor de adenosina por perfusión intravenosa durante 2 a 6 minutos, por ejemplo, durante 4 minutos.

60 El agonista del receptor de adenosina de la invención es adenosina, administrada por perfusión intravenosa a una dosis de 35 µg/kg/min - 100 µg/kg/min. En la invención, la adenosina se administra a una tasa de dosificación de no más de 100 µg/kg/min. En algunas realizaciones, la adenosina se administra a una tasa de dosificación de no más de aproximadamente 70 µg/kg/min, incluso no más de aproximadamente 50 µg/kg/min. El agonista del receptor de adenosina de la invención es adenosina, administrada por perfusión intravenosa a una tasa de dosificación de al menos 35 µg/kg/min, incluso al menos 50 µg/kg/min. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la adenosina se administra por perfusión intravenosa a una tasa de aproximadamente 50 µg/kg/min a aproximadamente 70 µg/kg/min, tal como aproximadamente 70 µg/kg/min.

En algunas realizaciones, el dipiridamol se administra por vía intravenosa y la adenosina se administra por vía intravenosa.

5 En ciertas realizaciones ilustrativas, el agonista del receptor de adenosina es adenosina, la dosis total de dipiridamol es de 23 a 40 $\mu\text{g/kg}$, y la tasa de dosificación para la adenosina es de 50 a 70 $\mu\text{g/kg/min}$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de dipiridamol es de 40 $\mu\text{g/kg}$ y la tasa de dosificación de adenosina es de 70 $\mu\text{g/kg/min}$.

10 El método divulgado en la presente memoria puede comprender además la etapa de: evaluar la función cardíaca. La evaluación de la función cardíaca puede incluir la administración parenteral de un isótopo, y el isótopo se administra después de 2 minutos, cuando el dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se administran secuencialmente, y después de 2,5 minutos, después de 2,55 minutos, después de 2,6 minutos, después de 2,65 minutos, después de 2,75 minutos, después de 2,8 minutos, después de 2,85 minutos, después de 2,9 minutos o después de 2,95 minutos pero antes de 3 minutos, cuando se administran simultáneamente dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina. En algunas realizaciones, el isótopo se administra a aproximadamente 2,5 - 2,75 minutos después de la administración secuencial de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina.

20 En otro aspecto, se presentan composiciones farmacéuticas que comprenden adenosina y dipiridamol. Las composiciones comprenden adenosina y dipiridamol en relaciones en peso de adenosina:dipiridamol de 2:1 a 10:1, tales como 2:1 a 4:1. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 7:1 u 8:1.

La adenosina y el dipiridamol de la invención están presentes en cantidades que permiten que la adenosina se administre a una tasa de dosificación de 35 a 100 $\mu\text{g/kg/min}$ y que el dipiridamol se administre a una tasa de dosificación de 3,5 a 50 $\mu\text{g/kg/min}$.

25 La composición puede ser un fluido estéril, tal como un fluido estéril adecuado para administración parenteral, tal como administración intravenosa. En algunas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol están presentes en concentraciones que permiten la administración intravenosa directa, sin dilución.

30 En diversas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol están presentes en concentraciones que permiten la administración de adenosina a una tasa de dosificación de 70 $\mu\text{g/kg/min}$ y el dipiridamol a una tasa de dosificación de 8,75 a 10 $\mu\text{g/kg/min}$. En algunas realizaciones, la adenosina y el dipiridamol están presentes en concentraciones que permiten la administración de adenosina a una tasa de dosificación de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ y de dipiridamol a una tasa de dosificación de 12,5 a 25 $\mu\text{g/kg/min}$.

35 En un rango de realizaciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, la concentración de adenosina es de 1 a 10 mg/ml. Convenientemente, la concentración de adenosina es de 3 mg/ml o 4 mg/ml, incluso 5 mg/ml o 7 mg/ml.

40 En ciertas realizaciones, la concentración de dipiridamol es de aproximadamente 0,1 a 5 mg/ml, tal como: de 0,375 a 0,428 mg/ml; de 0,5 a 0,571 mg/ml; de 0,625 a 0,714 mg/ml; de 0,75 a 0,857 mg/ml; y de 0,875 a 1 mg/ml. La concentración puede ser, por ejemplo, 1 mg/ml.

45 En otro aspecto, se proporcionan formas farmacéuticas unitarias que contienen composiciones farmacéuticas como las descritas anteriormente, que comprenden adenosina y dipiridamol.

En algunas realizaciones, la dosis unitaria contiene de 2 a 50 ml de la composición farmacéutica formulada como un fluido estéril, generalmente una solución estéril, no pirogénica, adecuada para administración parenteral. En algunas realizaciones, la dosis unitaria contiene 2 ml, 3 ml, 4 ml, 7 ml, 8 ml o 14 ml.

50 En algunas realizaciones, la dosis unitaria contiene de 5 a 60 mg de adenosina y de 0,5 a 30 mg de dipiridamol; la composición es un sólido capaz de reconstitución estéril en un disolvente o solución fisiológicamente aceptable.

55 En realizaciones ilustrativas, por ejemplo, la dosis unitaria contiene 14 mg de adenosina y 2 mg de dipiridamol, 21 mg de adenosina y 3 mg de dipiridamol; 28 mg de adenosina y 4 mg de dipiridamol; 35 mg de adenosina y 5 mg de dipiridamol; 42 mg de adenosina y 6 mg de dipiridamol; 56 mg de adenosina y 8 mg de dipiridamol; 20 mg de adenosina y de 5 a 10 mg de dipiridamol; 30 mg de adenosina y de 7,5 a 15 mg de dipiridamol; 40 mg de adenosina y de 10 a 20 mg de dipiridamol.

60 En un aspecto adicional de la divulgación, se proporcionan dosis unitarias de dipiridamol. En diversas realizaciones, el dipiridamol se proporciona en solución a una concentración de aproximadamente 0,1 a 5 mg/ml.

65 La concentración de dipiridamol puede ser útil a aproximadamente 0,5 mg/ml. Entre estas realizaciones de la divulgación se encuentran formas farmacéuticas unitarias que contienen 3 mg de dipiridamol en 6 ml; 4 mg de dipiridamol en 8 ml; 5 mg de dipiridamol en 10 ml; 6 mg de dipiridamol en 12 ml; 8 mg de dipiridamol en 16 ml. En algunas realizaciones, la dosis unitaria contiene dipiridamol a una concentración entre aproximadamente 3 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, tal como 3 mg/ml o 4 mg/ml, convenientemente en volúmenes de 1 ml o de 2 ml,

proporcionando formas farmacéuticas unitarias que contienen 6 mg de dipiridamol en 2 ml y 8 mg de dipiridamol en 2 ml.

En un aspecto adicional de la descripción, se proporcionan dosis unitarias de adenosina. Las dosis unitarias se formulan en una composición de fluido estéril, y el envasado de la dosis permite la introducción estéril de un segundo fluido en un volumen de al menos el 15 % de la composición de adenosina. El segundo fluido comprende de forma útil dipiridamol.

La dosis unitaria puede contener 21 mg de adenosina en 6 ml; 28 mg de adenosina en 6 ml; 42 mg de adenosina en 12 ml; o 56 mg de adenosina en 12 ml.

La dosis unitaria puede comprender adenosina a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml. La dosis unitaria puede contener 28 mg de adenosina en 7 ml; 56 mg de adenosina en 14 ml.

También se divulgan en la presente memoria kits. Los kits comprenden al menos una dosis unitaria de dipiridamol y al menos una dosis unitaria de adenosina. La al menos una dosis unitaria de dipiridamol puede ser una dosis unitaria como se describió anteriormente, y la dosis unitaria de adenosina es una dosis unitaria como la descrita anteriormente.

3. Descripción detallada

3.1 Visión general

Aunque se cree que el dipiridamol actúa indirectamente al aumentar la concentración de adenosina, y en la práctica clínica tiene un perfil de efectos secundarios similar al de la adenosina, ahora se ha descubierto que las dosis subclínicas parenterales extremadamente bajas de dipiridamol, del orden del 5 % de la dosis utilizada actualmente clínicamente en estudios de imagen cardíaca, pueden potenciar los efectos de vasodilatación de la adenosina administrada de forma complementaria sin una potenciación proporcional de los efectos secundarios de la adenosina. Esto permite que la adenosina se use en dosis reducidas para efectuar la vasodilatación coronaria, p.ej., para la evaluación funcional de la función miocárdica, con una eficacia igual o superior en comparación con los protocolos actuales, pero con efectos secundarios de corta duración.

En el primero de los dos estudios clínicos detallados a continuación (Ejemplo 1), los efectos hemodinámicos de la administración de dipiridamol y adenosina por vía intravenosa como un estresante farmacológico combinado (aunque administrado de forma secuencial) se compararon con los efectos de la administración de adenosina sola en 40 pacientes consecutivos que padecen cardiopatía isquémica. Cada paciente sirvió como su propio control. El dipiridamol se administró como un bolo intravenoso. La adenosina se administró inmediatamente después por perfusión intravenosa continua durante tres minutos. Cada uno de los dos agentes se administró a una dosis menor que su dosis clínicamente preferida cuando se usaba como agente único para los estudios de imagen de perfusión miocárdica: dipiridamol al 4 - 6 % de su dosis total de agente único, adenosina a la mitad de su tasa de dosificación de agente único.

Los efectos se midieron mediante ecocardiografía doppler transtorácica no invasiva (TTDE). Las velocidades de flujo sanguíneo medidas (conocidas como valores de flujo sanguíneo coronario reflejantes), ya sean pico o medias, fueron 1,5 a 4 % más bajas en valores absolutos que las medidas tras la administración de adenosina sola a su dosis estándar. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$): no hubo diferencias estadísticas entre el tratamiento convencional actual (perfusión de adenosina sola a 140 $\mu\text{g/kg/min}$) y la administración de bolo secuencial de dipiridamol a 4-6 % de su dosis típica de agente único seguida de perfusión de adenosina a 70 $\mu\text{g/kg/min}$.

Además, entre la primera serie de 30 pacientes, tres (3) pacientes recibieron la perfusión de adenosina dos minutos después del bolo de dipiridamol, en lugar de hacerlo inmediatamente después, y dos (2) pacientes fueron inyectados con los dos agentes simultáneamente en la misma línea de perfusión utilizando un conector "Y". No se observaron diferencias en comparación con el protocolo de administración secuencial.

Se observó una reducción significativa en la incidencia de dolor torácico entre los 40 pacientes en este estudio, en comparación con el número que refirió dolor torácico tras la administración de adenosina sola a 140 $\mu\text{g/kg/min}$. Además, la gravedad de los tres principales efectos secundarios adversos (dolor torácico, disnea y sofocos) acumulados en todas las dosis de dipiridamol, se redujo en un 31,6 % con la combinación secuencial en comparación con el tratamiento convencional con adenosina. Esta disminución fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

Como se describe en detalle en el Ejemplo 2, a continuación, se han evaluado 27 pacientes en un estudio posterior de Fase II que compara la administración de la combinación de dipiridamol y adenosina con la adenosina sola (Adenoscan®, Astellas) como el factor estresante farmacológico en pacientes coronarios sometidos a estudios de imagen de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

Los datos de los pacientes iniciales que participaron en un estudio preliminar de determinación de la dosis demostraron que la administración intravenosa en bolo de dipiridamol a 35 µg/kg durante 20 a 30 segundos, seguida de una perfusión intravenosa de adenosina a 70 µg/kg/min (probado en 3 pacientes)) o la administración concurrente de los dos fármacos a la misma dosis (probada en 5 pacientes), proporcionó imágenes comparables a Adenoscan (adenosina a 140 µg/kg/min) en 7 pacientes consecutivos, mientras que Adenoscan obtuvo una puntuación baja en un paciente, pero dentro de los límites aceptables definidos por el protocolo. La combinación de estresantes de 40 µg/kg de dipiridamol seguido de 70 µg/kg/min de adenosina probada en 10 pacientes o su administración concurrente en la misma dosis (adenosina 70 µg/kg/min con dipiridamol 10 µg/kg/min) probada en 9 pacientes mostró resultados equivalentes, y en ocasiones mejores que Adenoscan en términos de eficacia de imagen en 10 y 9 pacientes consecutivos respectivamente.

Se observó una reducción significativa tanto en la aparición como en la gravedad del dolor torácico con la combinación de dipiridamol-adenosina, en comparación con la adenosina sola, al igual que una reducción de los cambios de ST en el ECG.

Los datos de estos dos estudios demuestran que la administración de bolo secuencial de dipiridamol a 28 a 40 µg/kg, muy por debajo de la dosis total perfundida cuando se usa dipiridamol como agente estresante de agente único, seguida de una perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min (50 % menos que su dosis habitual), es igualmente eficaz en la administración de la vasodilatación coronaria para estudios de imagen, y causa menos efectos secundarios. Los datos también demuestran que el dipiridamol y la adenosina se pueden combinar en una sola perfusión, durante 4 minutos, para lograr un efecto similar. Entre los efectos secundarios reducidos por la combinación de la presente divulgación se encuentran el dolor torácico y el riesgo de un bloqueo cardíaco significativo.

En consecuencia, en la presente memoria se describen métodos, composiciones farmacéuticas, formas farmacéuticas unitarias y kits que aprovechan este descubrimiento, combinando adenosina con dipiridamol en dosis en las que se reducen significativamente algunos de los efectos secundarios más frecuentes de adenosina y dipiridamol, especialmente efectos secundarios cardíacos, a la vez que se mantiene una vasodilatación coronaria óptima para el diagnóstico de la isquemia miocárdica.

3.2 Métodos para efectuar la vasodilatación coronaria

Los métodos para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardíaco se divulgan en la presente memoria.

Los métodos pueden comprender la administración parenteral de dipiridamol y simultáneamente o secuencialmente la administración parenteral de un agonista del receptor de adenosina. Cada uno de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se administra a una dosis menor que la requerida para la vasodilatación coronaria máxima cuando el agente respectivo se administra individualmente por una vía parenteral idéntica. El dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se administran en cantidades, en proporciones en peso, y durante un tiempo, suficientes para lograr el efecto terapéutico o diagnóstico deseado.

Las bombas de jeringa o microbombas programables, como son típicas en la práctica clínica, se emplean convenientemente para facilitar la administración parenteral en dosis precisas.

La vía de administración parenteral se elige según el efecto clínico deseado, como se describe más adelante. En la presente memoria se divulga al menos uno de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina puede administrarse por perfusión intravenosa. En otras realizaciones de la divulgación, al menos uno de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se administra por perfusión intraarterial, tal como perfusión intra-coronaria, o por perfusión intraauricular. En estas últimas realizaciones de la divulgación, el principio activo se administra a una velocidad menor, y a una dosis más baja, que para la perfusión intravenosa, como se describe más adelante. En otras realizaciones más de la divulgación, al menos uno de los principios activos se administra como un perfusato.

Al menos uno de dipiridamol y el agonista del receptor de adenosina se puede infundir durante un período de al menos 1 minuto, generalmente al menos 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, incluso al menos 6 minutos. Como se usa en la presente memoria, "perfusión continua" se refiere a la perfusión durante un período de al menos 2 minutos.

El dipiridamol se puede administrar por perfusión intravenosa a una velocidad de perfusión de 3,5 µg/kg/min a 50 µg/kg/min. Todos los rangos de dosificación descritos en la presente memoria incluyen los límites superior e inferior y los valores intermedios no enteros. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se perfunde a una velocidad de al menos 3,5 µg/kg/min, al menos 4 µg/kg/min, al menos 5 µg/kg/min, al menos 6 µg/kg/min, al menos 7 µg/kg/min, al menos 7,5 µg/kg/min, al menos 8 µg/kg/min, al menos 8,75 µg/kg/min, al menos 9 µg/kg/min, al menos 10 µg/kg/min, a aproximadamente 11 µg/kg/min, al menos 11,25 µg/kg/min, al menos 12 µg/kg/min, al menos 12,5 µg/kg/min, al menos 13 µg/kg/min, al menos 13,75 µg/kg/min, al menos 14 µg/kg/min, al menos 15 µg/kg/min, al menos 16 µg/kg/min, al menos 16,25 µg/kg/min, al menos 17 µg/kg/min, y al menos 17,5

- 5 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 18 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 19 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 20 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 21 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 22 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 23 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 24 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 25 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 26 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 27 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 28 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 29 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 30 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 31 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 32 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 33 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 34 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 35 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 36 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 37 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 38 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 39 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 40 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 41 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 42 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 43 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 44 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 45 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 46 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 47 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 48 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 49 $\mu\text{g/kg/min}$, al menos 50 $\mu\text{g/kg/min}$, con valores intermedios permitidos.
- 10 En algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se inyecta por vía intravenosa a una velocidad de no más de 50 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 49 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 48 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 47 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 46 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 45 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 44 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 43 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 42 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 41 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 40 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 39 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 38 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 37 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 36 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 35 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 34 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 33 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 32 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 31 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 30 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 29 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 28 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 27 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 26 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 25 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 24 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 23 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 22 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 21 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 20 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 19 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 18 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 17,5 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 17 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 16,25 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 16 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 15 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 14 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 13,75 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 13 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 12,5 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 12 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 11,25 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 11 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 10 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 9 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 8,75 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 8 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 7,5 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 7 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 6 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 5 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 4 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 3,5 $\mu\text{g/kg/min}$, con valores intermedios permitidos.
- 25 En algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra como un bolo, generalmente durante un período de aproximadamente 20-30 segundos.
- En algunas de estas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra como un bolo intravenoso. En tales realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra a una dosis entre 14 $\mu\text{g/kg}$ y 140 $\mu\text{g/kg}$. En diversas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra por vía intravenosa como un bolo en una dosis entre 28 $\mu\text{g/kg}$ y 40 $\mu\text{g/kg}$.
- 30 Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra como un bolo intravenoso a una dosis de al menos 14 $\mu\text{g/kg}$, al menos 20 $\mu\text{g/kg}$, al menos 25 $\mu\text{g/kg}$, al menos 28 $\mu\text{g/kg}$, al menos 29 $\mu\text{g/kg}$, al menos 30 $\mu\text{g/kg}$, al menos 31 $\mu\text{g/kg}$, al menos 32 $\mu\text{g/kg}$, al menos 33 $\mu\text{g/kg}$, al menos 34 $\mu\text{g/kg}$, al menos 35 $\mu\text{g/kg}$, al menos 36 $\mu\text{g/kg}$, al menos 37 $\mu\text{g/kg}$, al menos 38 $\mu\text{g/kg}$, al menos 39 $\mu\text{g/kg}$, al menos 40 $\mu\text{g/kg}$, al menos 45 $\mu\text{g/kg}$, al menos 50 $\mu\text{g/kg}$, al menos 55 $\mu\text{g/kg}$, al menos 60 $\mu\text{g/kg}$, al menos 65 $\mu\text{g/kg}$, incluso al menos 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, incluso 140 $\mu\text{g/kg}$, con dosis intermedias admisibles.
- 35 En algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra por vía intravenosa en forma de bolo a una dosis de no más de 140 $\mu\text{g/kg}$, 130 $\mu\text{g/kg}$, 120 $\mu\text{g/kg}$, 110 $\mu\text{g/kg}$, 100 $\mu\text{g/kg}$, 90 $\mu\text{g/kg}$, 80 $\mu\text{g/kg}$, 70 $\mu\text{g/kg}$, incluso no más de 60 $\mu\text{g/kg}$, incluso no más de 55 $\mu\text{g/kg}$, no más de 50 $\mu\text{g/kg}$, no más de 45 $\mu\text{g/kg}$, no más de 40 $\mu\text{g/kg}$, no más de 39 $\mu\text{g/kg}$, no más de 38 $\mu\text{g/kg}$, no más de 37 $\mu\text{g/kg}$, no más de 36 $\mu\text{g/kg}$, no más de 35 $\mu\text{g/kg}$, no más de 34 $\mu\text{g/kg}$, no más de 33 $\mu\text{g/kg}$, no más de 32 $\mu\text{g/kg}$, no más de 31 $\mu\text{g/kg}$, no más de 30 $\mu\text{g/kg}$, no más de 29 $\mu\text{g/kg}$, no más de 28 $\mu\text{g/kg}$, no más de 25 $\mu\text{g/kg}$, no más de 20 $\mu\text{g/kg}$, no más de 14 $\mu\text{g/kg}$, con valores intermedios permitidos.
- 45 Cuando se administran a un ser humano, las dosis de dipiridamol útiles en los métodos de la presente divulgación se pueden expresar en μg multiplicando la dosis, expresada como $\mu\text{g/kg}$, por el peso del individuo. Por ejemplo, para un humano que pesa 50 kg, la dosis de dipiridamol útil en los presentes métodos puede expresarse como entre 700 y 7.000 μg ; para un ser humano que pesa 60 kg, la dosis de dipiridamol puede expresarse en un rango que varía entre 840 y 8.400 μg ; para un ser humano que pesa 75 kg, la dosis de dipiridamol se puede expresar entre 1.050 y 10.500 μg ; y para un ser humano que pesa 100 kg, la dosis puede expresarse en un rango entre 1.400 a 14.000 μg .
- 50 En diversas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se perfunde por vía intraarterial a una velocidad de perfusión de no más de 0,07 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 0,06 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 0,05 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 0,03 $\mu\text{g/kg/min}$, no más de 0,02 $\mu\text{g/kg/min}$, o no más de 0,01 $\mu\text{g/kg/min}$, con valores intermedios permitidos.
- 55 En diversas realizaciones de la divulgación, el agonista del receptor de adenosina se selecciona del grupo que consiste en adenosina y donadores de adenosina (es decir, compuestos que pueden metabolizarse en adenosina), incluidos donantes naturales tales como trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), y monofosfato de adenosina (AMP), cada uno en aproximadamente las mismas dosis que la adenosina, y cualquier molécula sintética que pueda metabolizarse en adenosina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 60 Generalmente, se usa la adenosina. Por conveniencia, su uso particular se describirá a continuación, sin pretender limitar de este modo los métodos descritos para el uso de adenosina como agonista del receptor de adenosina.
- 65

En algunas realizaciones de la divulgación, la adenosina se administra por perfusión intravenosa a una velocidad de perfusión entre 35 µg/kg/min a 100 µg/kg/min. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, la adenosina se perfunde a una tasa de al menos 35 µg/kg/min, al menos 40 µg/kg/min, al menos 45 µg/kg/min, al menos 50 µg/kg/min, al menos 55 µg/kg/min, al menos 60 µg/kg/min, al menos 65 µg/kg/min, al menos 70 µg/kg/min, al menos 75 µg/kg/min, al menos 80 µg/kg/min, al menos 85 µg/kg/min, al menos 90 µg/kg/min, al menos 95 µg/kg/min y al menos 100 µg/kg/min, con valores intermedios permitidos.

En diversas realizaciones de la divulgación, la adenosina se inyecta por vía intravenosa a una velocidad de no más de 100 µg/kg/min, no más de 95 µg/kg/min, no más de 90 µg/kg/min, no más de 85 µg/kg/min, no más de 80 µg/kg/min, no más de 75 µg/kg/min, no más de 70 µg/kg/min, no más de 65 µg/kg/min, no más de 60 µg/kg/min, no más de 55 µg/kg/min, no más de 50 µg/kg/min, no más de 45 µg/kg/min, no más de 40 µg/kg/min, no más de 35 µg/kg/min, con valores intermedios permitidos.

Cuando se administra a un ser humano, la tasa de dosificación de adenosina se puede expresar en µg/min multiplicando la tasa de dosificación expresada en µg/kg/min por el peso del individuo. Por ejemplo, para un ser humano que pesa 50 kg, la dosis de adenosina útil en la práctica de los presentes métodos se puede expresar en un rango entre 1.750 y 5.000 µg/min; para un ser humano que pesa 60 kg, la tasa de dosificación de adenosina se puede expresar en un rango entre 2.100 y 6.000 µg/min; para un ser humano que pesa 75 kg, la dosis de adenosina se puede expresar en un rango entre 2.625 y 7.500 µg/min; y para un ser humano que pesa 100 kg, la dosis de adenosina puede expresarse en un rango entre 3.500 y 10.000 µg/min.

En algunas realizaciones de la divulgación, la adenosina se administra mediante perfusión intraarterial, como la perfusión intracoronaria, a una velocidad de perfusión de aproximadamente 200 a 400 veces menor que la perfusión intravenosa. Así, en algunas realizaciones de la divulgación, la adenosina se perfunde a una velocidad de al menos 0,50 µg/kg/min, al menos 0,45 µg/kg/min, al menos 0,40 µg/kg/min, 0,35 µg/kg/min al menos 0,30 µg/kg/min, al menos 0,25 µg/kg/min al menos 0,20 µg/kg/min, al menos 0,15 µg/kg/min, al menos 0,10 µg/kg/min, con valores intermedios permitidos.

En diversas realizaciones de la divulgación, la adenosina se perfunde por vía intraarterial y, en particular, por vía intracoronaria a una velocidad de perfusión de no más de 0,10 µg/kg/min, no más de 0,15 µg/kg/min, no más de 0,20 µg/kg/min, no más de 0,25 µg/kg/min, no más de 0,30 µg/kg/min, no más de 0,35 µg/kg/min, no más de 0,40 µg/kg/min, no más de 0,45 µg/kg/min, incluso no más de 0,50 µg/kg/min, con valores intermedios permitidos.

En diversas realizaciones de la divulgación, los métodos presentados en este documento comprenden la administración parenteral de dipiridamol; y simultáneamente o secuencialmente después la administración parenteral de un agonista del receptor de adenosina, tal como adenosina, en una relación en peso de adenosina:dipiridamol (A:D) de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1. En diversas realizaciones de la divulgación, los métodos comprenden administrar simultáneamente adenosina y dipiridamol en una relación adenosina:dipiridamol de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

En algunas realizaciones de la divulgación, la relación es 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, incluso 10:1, con relaciones no enteras entre 2:1 y 10:1 permitidas. En ciertas realizaciones de la divulgación, los métodos comprenden la perfusión concurrente de adenosina y dipiridamol en una relación A:D de 6:1 a 8:1, preferiblemente 7:1. Para ciertos métodos más detallados a continuación, las realizaciones comprenden convenientemente la perfusión parenteral concurrente de adenosina y dipiridamol en una relación en peso A:D de 2:1 a 4:1.

En algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra por perfusión intra-coronaria: en tales realizaciones, el dipiridamol se administra normalmente a una velocidad de perfusión de 1/7 la de la adenosina, y entre 0,01 y 0,07 µg/kg/min. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se perfunde por vía intraarterial a una velocidad de al menos 0,01 µg/kg/min, al menos 0,02 µg/kg/min al menos 0,03 µg/kg/min al menos 0,04 µg/kg/min, al menos 0,05 µg/kg/min al menos 0,06 µg/kg/min al menos 0,07 µg/kg/min.

En diversas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra como un bolo intravenoso, y la adenosina se administra posteriormente como una perfusión intravenosa.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el dipiridamol se administra durante 20 a 30 segundos, y la adenosina se perfunde durante 2 a 6 minutos.

En estas realizaciones de la divulgación, la dosis total de dipiridamol administrada por vía intravenosa en forma de bolo suele ser de 1/16 a 1/24, por ejemplo, 1/20 (5 %), la de la dosis estándar total recomendada cuando se usa dipiridamol como un agente único (dosis estándar de agente único: 0,56 mg - 0,80 mg/kg). En estas realizaciones de la divulgación, la dosis total de adenosina perfundida por vía intravenosa es generalmente del 25 % al 50 % de la dosis estándar total recomendada cuando se usa adenosina como agente único (dosis estándar de agente único: 0,84 mg/kg).

En realizaciones típicas de la divulgación, el dipiridamol se administra como un bolo IV durante 20-30 segundos a una dosis de 14 a 60 $\mu\text{g/kg}$, seguido inmediatamente (es decir, tan pronto como sea clínicamente posible, generalmente dentro de aproximadamente 5 a 30 segundos) por perfusión de adenosina en una dosis de 35 a 100 $\mu\text{g/kg/min}$ durante un período de 3 a 6 minutos. La duración de la administración de adenosina está determinada por la metodología de imagen elegida, como es bien conocido en la técnica.

En algunas realizaciones de la divulgación, a un bolo de dipiridamol por vía intravenosa de 28 a 40 $\mu\text{g/kg}$ le sigue inmediatamente es decir, tan pronto como sea clínicamente posible, generalmente dentro de unos 5 a 30 segundos, adenosina a 50-70 $\mu\text{g/kg/min}$ mediante perfusión intravenosa durante 2 a 6 minutos. En ciertas realizaciones de la divulgación, a un bolo de dipiridamol IV de 40 $\mu\text{g/kg}$ le sigue inmediatamente la administración intravenosa de adenosina a 70 $\mu\text{g/kg/min}$ durante 4 minutos.

En realizaciones de administración secuencial de la divulgación, la perfusión de adenosina puede demorarse hasta 2 a 10 minutos después del bolo de dipiridamol, generalmente no más de 5 minutos después del bolo de dipiridamol.

En realizaciones de administración secuencial de la divulgación, el dipiridamol se puede inyectar manualmente como un bolo a través de una jeringa, aunque también es posible la administración programable (por ejemplo, mediante microbomba). Cuando se administra en microbomba, el dipiridamol se puede inyectar durante 1 o 2 minutos antes de la perfusión de adenosina. La perfusión de adenosina se realiza generalmente usando un dispositivo programable para asegurar su administración medida.

En algunas realizaciones de la divulgación, dipiridamol y adenosina se administran simultáneamente.

En ciertas realizaciones de la administración simultánea de la divulgación, el dipiridamol y la adenosina están en formas farmacéuticas unitarias separadas, y se mezclan antes de la administración y se perfunden juntos en una única composición.

Por ejemplo, en algunas realizaciones de la divulgación, se toma una muestra de un volumen de dipiridamol correspondiente a una dosis de 14 a 60 $\mu\text{g/kg}$ y se toma una muestra similar de un volumen de adenosina que corresponde a una dosis de 35 a 100 $\mu\text{g/kg/min}$ y se mezclan los dos en la misma jeringa. La mezcla se perfunde luego durante 3 a 6 minutos. La duración de la administración intravenosa está determinada por la metodología de imagen elegida, como es bien conocido en la técnica.

En algunas realizaciones, se toma una muestra del volumen de dipiridamol correspondiente a 28 - 40 $\mu\text{g/kg}$ y se toma una muestra similar del volumen de adenosina correspondiente a una dosis de 50 a 70 $\mu\text{g/kg/min}$, y se mezclan las dos en la misma jeringa. La mezcla se perfunde luego durante 3 a 6 minutos. En ciertas realizaciones, se toma una muestra del volumen de dipiridamol correspondiente a 40 $\mu\text{g/kg}$ y se toma una muestra similar del volumen de adenosina correspondiente a una dosis de 70 $\mu\text{g/kg/min}$ y se mezclan las dos en la misma jeringa. La mezcla se perfunde luego durante 4 minutos. Así, como se describe más adelante, en otro aspecto, se proporcionan formas farmacéuticas unitarias específicas de adenosina, habitualmente coenvasadas de forma útil con formas farmacéuticas unitarias específicas de dipiridamol, para facilitar el muestreo secuencial y la mezcla de ambos principios activos en la misma jeringa.

En otras realizaciones de la divulgación, el volumen total de la forma farmacéutica unitaria de dipiridamol se inyecta en el vial de adenosina y los dos se mezclan. Por lo tanto, como se describe a continuación, en otro aspecto, la divulgación proporciona formas farmacéuticas unitarias de adenosina envasadas de forma que se permite la introducción estéril de un volumen apropiado de dipiridamol.

En realizaciones en las que los dos principios activos están mezclados en una composición única antes de la administración, el volumen a administrar se calcula convenientemente utilizando tablas de dosis de adenosina como referencia.

En otras realizaciones, dipiridamol y adenosina se administran simultáneamente a partir de composiciones separadas. Convenientemente, los dos agentes pueden introducirse en la misma línea de perfusión utilizando un conector en Y (en las mismas dosis que se describieron anteriormente).

3.3 Métodos de prueba de estrés farmacológico

La vasodilatación que se logra de acuerdo con los métodos descritos anteriormente se utilizará a menudo como un factor de estrés farmacológico en las pruebas de esfuerzo cardíaco. Por consiguiente, los métodos descritos en la presente memoria comprenden además la etapa de evaluar la función cardíaca.

Se puede usar cualquier método adecuado para evaluar la función cardíaca en las pruebas de esfuerzo cardíaco.

En varias realizaciones, por ejemplo, evaluar la función cardíaca incluye el uso de una o más técnicas seleccionadas del grupo que consiste en: electrocardiografía, ecografía (modo M, bidimensional y tridimensional), eco-doppler,

imágenes cardíacas, incluyendo gammagrafía planar (convencional), gammagrafía, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía computarizada dinámica por emisión de fotón único (D-SPECT™ Cardiac Scan), tomografía por emisión de positrones (PET), angiografía por radionúclidos (estudios de primer paso y en equilibrio utilizando, por ejemplo, eritrocitos marcados con tecnecio-99m, resonancia magnética nuclear (RMN), ecocardiografía de contraste de perfusión, angiografía de sustracción digital (DSA) y tomografía computarizada de rayos X ultrarrápida (TC CINE).

La SPECT y la PET presentan ciertas ventajas.

Los estudios de SPECT se pueden realizar utilizando cualquiera de los isótopos que se sabe que son adecuados para tales estudios, como el talio-201, el tecnecio sestamibi y la tetrofosmina. Los estudios de PET se pueden realizar utilizando cualquiera de los isótopos que se sabe que son adecuados para tales estudios, como por ejemplo rubidio-82, nitrógeno-13, flúor-18, carbono-11, boro-11 y oxígeno-15.

Por lo general, el isótopo se inyecta durante la perfusión de adenosina, y la imagen comienza a adquirirse después del final de la perfusión. En algunas realizaciones, el isótopo se administra no menos de aproximadamente 2,5 minutos después de que haya comenzado la perfusión de adenosina.

3.4 Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos descritos anteriormente.

En realizaciones típicas, la composición farmacéutica comprende adenosina y dipiridamol en una proporción en peso de adenosina:dipiridamol (A:D) de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1, con valores intermedios (incluyendo no enteros) permitidos. En ciertas realizaciones en las que se pretende que la adenosina se administre a 70 µg/kg/min, la proporción útil es de aproximadamente 7:1, 8:1, 9:1 y 10:1, con relaciones intermedias y no enteras permitidas. En otras realizaciones, en las cuales la adenosina debe administrarse a 50 µg/kg/min o menos, las relaciones A:D son útiles en aproximadamente 2:1, 3:1 y 4:1, con relaciones intermedias y no enteras entre 2:1 y 4:1 permitidas. Para ciertos métodos clínicos, la composición comprende convenientemente adenosina e inosina en una relación en peso A:D de aproximadamente 7:1.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para perfusión intravenosa, intraauricular o intraarterial.

La composición puede, por ejemplo, estar en forma de una composición fluida estéril, no pirogénica.

En realizaciones típicas de fluidos, la concentración de adenosina es de al menos aproximadamente 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml y posiblemente 5 mg/ml, con valores intermedios, no enteros, permitidos. Estas realizaciones tienen generalmente un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8. En otras realizaciones típicas de fluidos con un pH inferior (p.ej., pH 2-3,5), la concentración de adenosina puede ser mayor, incluso al menos aproximadamente 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml e incluso 10 mg/ml, con valores intermedios, no enteros permitidos. En realizaciones de composiciones farmacéuticas típicas, la adenosina está presente en una concentración de aproximadamente 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml o 7 mg/ml.

En varias realizaciones de fluidos, la concentración de dipiridamol es de al menos aproximadamente 0,1 mg/ml, y puede ser de forma útil hasta 2,5 mg/ml, e incluso 5 mg/ml. La concentración puede, en ciertas realizaciones, ser al menos aproximadamente 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,7 mg/ml, 0,8 mg/ml, 0,9 mg/ml, 1 mg/ml, o más, incluyendo, por ej., 1,1 mg/ml, 1,2 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,4 mg/ml, 1,5 mg/ml, 1,6 mg/ml, 1,7 mg/ml, 1,8 mg/ml, 1,9 mg/ml, 2 mg/ml, 2,1 mg/ml, 2,2 mg/ml, 2,3 mg/ml o 2,4 mg/ml, 2,5 mg/ml, 3 mg/ml, 3,5 mg/ml, 4 mg/ml, 4,5 mg/ml, 5 mg/ml, con valores intermedios y no enteros permitidos (por ejemplo, 0,43, 0,57, 0,71 o 0,86 mg/ml).

En ciertas realizaciones, la composición comprende adenosina a una concentración de aproximadamente 3 mg/ml y dipiridamol a una concentración de aproximadamente 0,375 - 0,428 mg/ml (relaciones A:D de 8:1 y 7:1), que pueden redondearse a 0,38 - 0,43 mg/ml. En una realización, por ejemplo, la composición comprende adenosina a una concentración de aproximadamente 3 mg/ml y dipiridamol a una concentración de aproximadamente 0,43 mg/ml (relación 7:1). En otra realización, la composición comprende adenosina a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml y dipiridamol a una concentración de aproximadamente 0,5 a 0,57 mg/ml (relaciones de aproximadamente 8:1 a 7:1). En otra realización, la composición comprende adenosina en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml y dipiridamol en una concentración de aproximadamente 0,62 - 0,71 mg/ml (relaciones de 8:1 y 7:1). En otra realización, la composición comprende adenosina a una concentración de aproximadamente 6 mg/ml y dipiridamol a una concentración de aproximadamente 0,86 mg/ml (relación 7:1). En otra realización, la composición comprende adenosina a una concentración de aproximadamente 7 mg/ml y dipiridamol a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml (relación 7:1), y así sucesivamente, hasta concentraciones de adenosina de hasta 10 mg/ml.

En otras realizaciones, la composición es seca y adecuada para la reconstitución antes de la perfusión mediante la adición de un fluido estéril en el que tanto el dipiridamol como la adenosina se solubilizan fácilmente. Convenientemente, la composición comprende adenosina y dipiridamol en cantidades adecuadas para permitir la reconstitución en el recipiente que contiene las concentraciones de adenosina y dipiridamol descritas anteriormente.

Ya sea fluida o seca, la composición farmacéutica puede comprender además vehículos y excipientes adecuados para administración intravenosa, intraauricular o intraarterial, como son bien conocidos en la técnica. Entre dichos excipientes se encuentran los utilizados en composiciones de dipiridamol y adenosina aprobadas actualmente, tales como ácido tartárico, ácido clorhídrico y polietilenglicol (macrogol 600). Otros excipientes permitidos son, por ejemplo, manitol. Ver, http://www.adenosin.com/en/en_SPC_05.pdf (Item Development AB, 2005). Ver además, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed. (2005), Lippincott Williams & Wilkins (ISBN:0781746736).

Las composiciones pueden comprender además principios activos adicionales, y en algunas realizaciones, pueden comprender además agentes de contraste, que incluyen agentes para ecografía y agentes de contraste para RM.

En realizaciones destinadas a la perfusión intravenosa continua en los métodos descritos anteriormente, la adenosina suele estar presente en la composición farmacéutica a una concentración, o en una cantidad de peso, que permite perfundir la adenosina a una velocidad de entre aproximadamente 35 µg/kg/min y aproximadamente 100 µg/kg/min.

En algunas de estas realizaciones, la adenosina está presente en una cantidad que permite la perfusión a una velocidad de al menos 35 µg/kg/min, al menos 40 µg/kg/min, al menos 45 µg/kg/min, al menos 50 µg/kg/min, al menos 55 µg/kg/min, al menos 60 µg/kg/min, al menos 65 µg/kg/min, al menos 70 µg/kg/min, al menos 75 µg/kg/min, al menos 80 µg/kg/min, al menos 85 µg/kg/min, al menos 90 µg/kg/min, al menos 95 µg/kg/min y 100 µg/kg/min, con valores intermedios y no enteros permitidos.

En algunas realizaciones, la adenosina está presente en la composición en una cantidad que permite la perfusión a una velocidad de no más de 100 µg/kg/min, no más de 95 µg/kg/min, no más de 90 µg/kg/min, no más de 85 µg/kg/min, no más de 80 µg/kg/min, no más de 75 µg/kg/min, no más de 70 µg/kg/min, no más de 65 µg/kg/min, no más de 60 µg/kg/min, no más de 55 µg/kg/min, no más de 50 µg/kg/min, no más de 45 µg/kg/min, no más de 40 µg/kg/min, no más de 35 µg/kg/min, con valores intermedios y no enteros permitidos.

En realizaciones destinadas a la perfusión intravenosa continua, el dipiridamol está presente generalmente en la composición farmacéutica en una concentración, o en una cantidad en peso, que permite que se perfunda el dipiridamol a una velocidad de entre 3,5 µg/kg/min y 50 µg/kg/min.

En algunas de estas realizaciones, el dipiridamol está presente en una cantidad que permite la perfusión a una velocidad de al menos 3,5 µg/kg/min, al menos 4 µg/kg/min, al menos 5 µg/kg/min, al menos 6 µg/kg/min, al menos 7 µg/kg/min, al menos 7,5 µg/kg/min, al menos 8 µg/kg/min, al menos 8,75 µg/kg/min, al menos 9 µg/kg/min, al menos 9,25 µg/kg/min, al menos 9,50 µg/kg/min, al menos 10 µg/kg/min, al menos 11 µg/kg/min, al menos 11,25 µg/kg/min, al menos 12 µg/kg/min, al menos 12,5 µg/kg/min, al menos 13 µg/kg/min, al menos 13,75 µg/kg/min, al menos 14 µg/kg/min, al menos 15 µg/kg/min, al menos 16 µg/kg/min, al menos 16,25 µg/kg/min, al menos 17 µg/kg/min, y al menos 17,5 µg/kg/min, al menos 18 µg/kg/min, al menos 19 µg/kg/min, al menos 20 µg/kg/min, al menos 21 µg/kg/min, al menos 22 µg/kg/min, al menos 23 µg/kg/min, al menos 24 µg/kg/min, al menos 25 µg/kg/min, al menos 26 µg/kg/min, al menos 27 µg/kg/min, al menos 28 µg/kg/min, al menos 29 µg/kg/min, al menos 30 µg/kg/min, al menos 31 µg/kg/min, al menos 32 µg/kg/min, al menos 33 µg/kg/min, al menos 34 µg/kg/min, al menos 35 µg/kg/min, al menos 36 µg/kg/min, al menos 37 µg/kg/min, al menos 38 µg/kg/min, al menos 39 µg/kg/min, al menos 40 µg/kg/min, al menos 41 µg/kg/min, al menos 42 µg/kg/min, al menos 43 µg/kg/min, al menos 44 µg/kg/min, al menos 45 µg/kg/min, al menos 46 µg/kg/min, al menos 47 µg/kg/min, al menos 48 µg/kg/min, al menos 49 µg/kg/min, 50 µg/kg/min, con valores intermedios y no enteros permitidos.

En algunas realizaciones, el dipiridamol está presente en la composición en una cantidad que permite la perfusión intravenosa a una velocidad de no más de 50 µg/kg/min, no más de 49 µg/kg/min, no más de 48 µg/kg/min, no más de 47 µg/kg/min, no más de 45 µg/kg/min, no más de 44 µg/kg/min, no más de 43 µg/kg/min, no más de 42 µg/kg/min, no más de 41 µg/kg/min, no más de 40 µg/kg/min, no más de 39 µg/kg/min, no más de 38 µg/kg/min, no más de 37 µg/kg/min, no más de 36 µg/kg/min, no más de aproximadamente 35 µg/kg/min, no más de aproximadamente 34 µg/kg/min, no más de aproximadamente 33 µg/kg/min, no más de aproximadamente 32 µg/kg/min, no más de aproximadamente 31 µg/kg/min, no más de aproximadamente 30 µg/kg/min, no más de aproximadamente 29 µg/kg/min, no más de aproximadamente 28 µg/kg/min, no más de aproximadamente 27 µg/kg/min, no más de aproximadamente 26 µg/kg/min, no más de aproximadamente 25 µg/kg/min, no más de aproximadamente 24 µg/kg/min, no más de aproximadamente 23 µg/kg/min, no más de aproximadamente 22 µg/kg/min, no más de aproximadamente 21 µg/kg/min, no más de aproximadamente 20 µg/kg/min, no más de aproximadamente 19 µg/kg/min, no más de aproximadamente 18 µg/kg/min, no más de aproximadamente 17,5 µg/kg/min, no más de aproximadamente 17 µg/kg/min, no más de aproximadamente 16,25 µg/kg/min, no más de aproximadamente 16 µg/kg/min, no más de aproximadamente 15 µg/kg/min, no más de aproximadamente 14 µg/kg/min.

µg/kg/min, no más de aproximadamente 13,75 µg/kg/min, no más de aproximadamente 13 µg/kg/min, no más de aproximadamente 12,5 µg/kg/min, no más de aproximadamente 12 µg/kg/min, no más de aproximadamente 11,25 µg/kg/min, no más de aproximadamente 11 µg/kg/min, no más de aproximadamente 10 µg/kg/min, no más de aproximadamente 9,25 µg/kg/min, no más de aproximadamente 9,50 µg/kg/min no más de aproximadamente 9 µg/kg/min, no más de aproximadamente 8,75 µg/kg/min, no más de aproximadamente 8 µg/kg/min, no más de aproximadamente 7,5 µg/kg/min, no más de aproximadamente 7 µg/kg/min, no más de aproximadamente 6 µg/kg/min, no más de aproximadamente 5 µg/kg/min, no más de aproximadamente 4 µg/kg/min, no más de aproximadamente 3,5 µg/kg/min, con valores intermedios y no enteros permitidos.

3.5 Formas farmacéuticas unitarias

3.5.1 Composiciones combinadas de dipiridamol:adenosina

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se envasan convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adaptada para su uso en los métodos descritos anteriormente.

En realizaciones en las que la composición farmacéutica está en forma de un líquido adecuado para perfusión parenteral, la composición puede, por ejemplo, envasarse en volúmenes de 2 a 50 ml. Las formas farmacéuticas unitarias convenientes contienen de 2 a 14 ml, generalmente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 14 ml. También son posibles formas de dosis unitarias que contienen volúmenes tan bajos como 1 ml, y formas farmacéuticas unitarias que contienen volúmenes más altos, como 15 o 20 ml. Se permiten volúmenes intermedios y no enteros.

La Tabla 1 a continuación enumera ciertas realizaciones de formas farmacéuticas unitarias útiles de las composiciones farmacéuticas de adenosina:dipiridamol descritas en la presente memoria.

Tabla 1				
Concentración de adenosina (mg/ml)	Volumen (ml)	Cantidad total de adenosina por unidad de dosificación (mg)	Peso máximo del paciente (kg)	Cantidad total de dipiridamol (relación A:D 7:1) (mg)
3	7	21	75	3
	14	42	150	6
4	7	28	100	4
	14	56	200	8
5	7	35	125	5
6	7	42	150	6
7	2	14	50	2
	3	21	75	3
	4	28	100	4
	5	35	125	5
	6	42	150	6
	8	56	200	8

Así, en algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria contiene de forma útil 14 mg de adenosina y 2 mg de dipiridamol en 2 ml; 21 mg de adenosina y 3 mg de dipiridamol en 3 o 7 ml; 28 mg de adenosina y 4 mg de dipiridamol en 4 o 7 ml; 35 mg de adenosina y 5 mg de dipiridamol en 5 o 7 ml; 42 mg de adenosina y 6 mg de dipiridamol en 6 o 7 ml; 56 mg de adenosina y 8 mg de dipiridamol en 8 o 14 ml.

En diversas realizaciones se envasa de forma útil 9 mg o 12 mg de adenosina, respectivamente, en 3 ml o 4 ml para pacientes de peso ligero (p.ej., niños). En otras realizaciones se envasa de forma útil 20 mg de adenosina en un volumen total de 5 ml (20 mg/5 ml), 24 mg en un volumen total de 6 ml (24 mg/6 ml) y 25 mg en un volumen total de 5 ml (25 mg/5 ml). Diversas realizaciones de dosis unitarias de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria contienen 30 mg de adenosina en un volumen total de 6 ml (30 mg/6 ml), 30 mg/10 ml o 32 mg/8 ml. Otras realizaciones de dosis unitarias contienen convenientemente adenosina a 36 mg/9 ml, 40 mg/10 ml, 40 mg/8 ml, 44 mg/11 ml, 45 mg/15 ml y 50 mg/10 ml.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria contiene, en un total de 10 ml, 30 mg de adenosina y de 3 a 5 mg de dipiridamol, con cantidades intermedias y no enteras de dipiridamol permitidas (p.ej., 3,75 mg o 4,28 mg, para relaciones A:D de 8:1 y 7:1). En otras realizaciones, un vial o ampolla de 6 ml contiene 24 mg de adenosina con 3 mg de dipiridamol (relación 8:1). En otras realizaciones, un vial o ampolla de 8 ml contendrá de forma útil 32 mg de

adenosina con 3,2 a 5,3 mg de dipiridamol, con cantidades intermedias y no enteras de dipiridamol permitidas (p.ej., 4 mg a 4,57 mg, para relaciones de 8:1 y 7:1).

5 El envase para las realizaciones de dosificación unitaria está generalmente adaptado para su uso con equipos de perfusión intravenosa estándar.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica unitaria contiene adenosina y dipiridamol como sólidos adecuados para la reconstitución.

10 Ya sea líquida o seca, la forma farmacéutica unitaria es generalmente estéril y no pirogénica.

3.5.2 Formas farmacéuticas unitarias de dipiridamol

15 En realizaciones típicas de los métodos descritos en la presente memoria, el dipiridamol se administra a aproximadamente el 5 % de la dosis a la que se administra actualmente como un agente único. Por consiguiente, en otro aspecto, la divulgación proporciona nuevas formas farmacéuticas unitarias de dipiridamol.

20 Las formas farmacéuticas unitarias convenientes de dipiridamol (como único principio activo) son viales, ampollas o jeringas precargadas, convenientemente con graduaciones de 0,1 ml, que contienen dipiridamol en una concentración de 0,5 mg/ml. Con una dosis de dipiridamol de 35-40 µg/kg, un vial de 5 mg/10 ml, una ampolla o una jeringa precargada es suficiente para casi todas las necesidades clínicas y es conveniente para un ajuste de dosis inmediato y preciso. También son útiles las formas de dosis unitarias de dipiridamol que contienen 4 mg/8 ml; 3,5 mg/7 ml; 3 mg/6 ml; 5 mg/10 ml; 6 mg/12 ml y 8 mg/16 ml.

25 Las formas farmacéuticas unitarias que contienen dipiridamol en una concentración de 1 mg/ml; por ejemplo, las formas farmacéuticas unitarias que contienen 6 mg de dipiridamol en 6 ml, 5 mg/5 ml, 4 mg/4 ml, 3 mg/3 ml también se pueden usar, pero el ajuste fino de la dosis puede ser más difícil a esta mayor concentración. El ajuste se puede obtener de manera óptima después de la dilución de dipiridamol, por ejemplo, en solución salina.

30 Se pueden realizar preparaciones con concentraciones de dipiridamol superiores a 1 mg/ml, como 2 mg/ml, 2,5 mg/ml, 3 mg/ml, 3,5 mg/ml, 4 mg/ml, 4,5 mg/ml, incluso 5 mg/ml y son particularmente convenientes si se pretende mezclar la totalidad de la dosis unitaria de dipiridamol en la dosis unitaria de adenosina, antes de la administración. En este caso, las formas farmacéuticas unitarias de 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/2 ml u 8 mg/2 ml (o jeringas precargadas) son particularmente útiles.

35 En otras realizaciones divulgadas en la presente memoria, las formas farmacéuticas unitarias de dipiridamol contienen dipiridamol a una concentración más baja, tal como 0,1 mg/ml. Convenientemente, tales formas farmacéuticas unitarias contienen 6 mg de dipiridamol en 60 ml (6 mg/60 ml), 5 mg/50 ml, 4 mg/40 ml y 3 mg/30 ml. También se permiten preparaciones de dipiridamol a una concentración de 0,2, 0,3 y 0,4 mg/ml.

40 3.5.3 Formas farmacéuticas unitarias de adenosina

45 Como se describió anteriormente, el dipiridamol y la adenosina pueden proporcionarse convenientemente en composiciones farmacéuticas separadas, y luego combinarse antes de la administración. Una composición de dipiridamol puede introducirse convenientemente en una dosis unitaria de adenosina, y luego la composición combinada puede administrarse.

50 Por lo tanto, se divulgan formas farmacéuticas unitarias de adenosina, en las que la adenosina se formula en una composición fluida estéril, y en la que el envase de dosis permite la introducción estéril de un segundo fluido en un volumen al menos el 15 % del de la composición de adenosina.

55 La adenosina puede estar presente en cualquiera de las concentraciones a las que está presente en las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente: p.ej., convenientemente de 1 mg/ml a 5 mg/ml, si se envasa directamente, o si se realiza después de la introducción de una cantidad apropiada de composición de dipiridamol.

60 Por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria de adenosina puede contener 21 mg de adenosina en 6 ml (21 mg/6 ml). Esto se reconstituirá en una composición deseada de 21 mg de adenosina/7 ml (3 mg/ml de adenosina) tras la introducción de 1 ml de 3 mg/ml de dipiridamol (p. ej., la totalidad de una dosis unitaria de dipiridamol que contenga 1 ml de dipiridamol a 3 mg/ml). En otra realización de la divulgación, una forma farmacéutica unitaria de adenosina contiene 42 mg/12 ml. Esto se reconstituirá en una cantidad de adenosina deseada de 42 mg/14 ml (3 mg/ml) tras la introducción de una dosis unitaria de 6 mg/2 ml de dipiridamol. En otra realización de la divulgación, la forma farmacéutica unitaria de adenosina contiene 28 mg de adenosina/6 ml, que se reconstituirá hasta 28 mg/7 ml (4 mg/ml de adenosina) tras la introducción de una dosis unitaria de 4 mg/ml de dipiridamol. En otra realización de la divulgación, la forma farmacéutica unitaria de adenosina contiene 56 mg de adenosina/12 ml, que se reconstituirá hasta 56 mg/14 ml (4 mg/ml de adenosina) tras la introducción de una dosis unitaria de 8 mg/2 ml de dipiridamol. En otra realización de la divulgación, la forma farmacéutica unitaria de adenosina contiene 28 mg/3 ml o 35 mg/4 ml,

que se reconstituirá hasta 28 mg/4 ml y 35 mg/5 ml tras la introducción de una dosis unitaria de dipiridamol de 4 o 5 mg/ml respectivamente (7 mg/ml de adenosina). En otra realización de la divulgación, la forma farmacéutica unitaria de adenosina contiene 42 mg/4 ml o 56 mg/6 ml, que se reconstituirán hasta 42 mg/6 ml y 56 mg/8 ml tras la introducción de una dosis unitaria de 6 mg/2 ml o una dosis unitaria de 8 mg/2 ml de dipiridamol respectivamente (7 mg/ml de adenosina). La siguiente tabla resume ejemplos de formas farmacéuticas unitarias.

5

Tabla 2

Volumen inicial del vial de adenosina (ml)	Volumen (ml) de la solución de dipiridamol añadido a cada vial de adenosina	Volumen final del vial de adenosina (ml) tras la adición de dipiridamol	Concentración final de adenosina (mg/ml)	Cantidad total de adenosina por forma farmacéutica unitaria (mg)	Cantidad total de dipiridamol (relación A:D 7:1) (mg)	Peso máximo del paciente cubierto por la composición (kg)
6	1	7	3	21	3	75
12	2	14	3	42	6	150
6	1	7	4	28	4	100
12	2	14	4	56	8	200
3	1	4	7	28	4	100
4	1	5	7	35	5	125
4	2	6	7	42	6	150
6	2	8	7	56	8	200

En ciertas realizaciones de la divulgación, dipiridamol y adenosina se muestrean secuencialmente de formas farmacéuticas unitarias separadas y se mezclan en la misma jeringa. En estas realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias de adenosina convenientes son 28 mg de adenosina en 7 ml y 56 mg de adenosina en 14 ml (4 mg/ml de adenosina).

Por lo general, la posología y el muestreo se determinan posteriormente de acuerdo con las tablas de adenosina y no con las tablas de dipiridamol.

3.6 Kits

En otro aspecto, se divulgan kits en los que una o más dosis unitarias de dipiridamol, tales como las descritas anteriormente, se envasan con una o más dosis unitarias de adenosina, tales como las descritas anteriormente. Generalmente, el kit comprenderá un número igual de dosis de dipiridamol y adenosina.

La dosis unitaria de dipiridamol divulgada en la presente memoria puede envasarse en una jeringa preenvasada, y la dosis unitaria de adenosina puede envasarse como un vial con un puerto de inyección, como un tabique, que permite la introducción estéril de dipiridamol en la dosis de adenosina.

El kit divulgado en la presente memoria puede incluir además uno o más de una tabla de dosificación de adenosina, una o más agujas, diluyentes y equipos de perfusión.

4. Ejemplos

4.1 Ejemplo 1

Los efectos de la administración de dipiridamol y adenosina por vía intravenosa como un estresante farmacológico combinado (aunque administrado de forma secuencial) se compararon con los efectos de administrar adenosina sola en 40 pacientes consecutivos que padecían cardiopatía isquémica. En la administración combinada, cada uno de los dos agentes se administró a una dosis más baja que su dosis clínicamente preferida cuando se usaba como un agente único para la obtención de imágenes de perfusión miocárdica. Los efectos se midieron mediante ecocardiografía doppler transtorácica no invasiva (TTDE).

Los criterios de valoración de eficacia principales fueron las velocidades de flujo diastólicas máximas y medias (medidas como valores de flujo sanguíneo coronario reflejados). El criterio de valoración secundario fue la tolerancia del paciente al procedimiento. El protocolo fue diseñado de la siguiente manera.

Se inscribieron cuarenta (40) pacientes consecutivos que sufrían cardiopatía isquémica. Cada paciente sirvió como su propio control.

La adenosina se administró mediante perfusión IV durante tres minutos a la velocidad de perfusión estándar de agente único de 140 µg/kg/min.

Después de un período de estabilización de cinco minutos, los pacientes recibieron una inyección intravenosa de dipiridamol en una dosis total de 23 µg/kg, 28 µg/kg o 35 µg/kg, administrada en forma de bolo durante aproximadamente 20 a 30 segundos. Estas dosis totales están entre aproximadamente 4 a 6 % de la dosis total más baja de dipiridamol como agente único (es decir, 0,56 mg/kg, perfundido durante un total de 4 minutos).

La inyección en bolo de dipiridamol fue seguida inmediatamente por una perfusión IV de adenosina a 70 µg/kg/min durante 3 minutos. Esta dosis es la mitad de la tasa de dosificación estándar de agente único de 140 µg/kg/min.

La velocidad del flujo sanguíneo se midió en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) en cuatro puntos temporales: (i) antes de la perfusión inicial de adenosina (flujo espontáneo en reposo), (ii) durante la perfusión inicial de 140 µg/kg/min de adenosina, (iii) antes de la administración secuencial de dipiridamol y adenosina (durante el período de estabilización), y (iv) durante la perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min, posterior a la inyección en bolo de dipiridamol.

Los resultados se muestran en las Tablas 3 a 6. Las abreviaturas utilizadas en la tabla se definen a continuación:

ADE:	adenosina sola a 140 µg/kg/min
SC:	combinación secuencial de dipiridamol seguida de adenosina a 70 µg/kg/min
PV:	velocidad pico (cm/s)
MV:	velocidad media (cm/s)
máx:	velocidad en condiciones de estrés
mín:	velocidad en reposo (en condiciones basales)
():	desviación estándar
D %:	diferencial de velocidad (pico o media), como porcentaje del pico máximo o velocidad media

La Tabla 3 presenta los resultados que comparan dipiridamol 28 µg/kg bolo IV (más de 20 - 30 segundos) seguido de una perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min (combinación secuencial "DIP5") en comparación con la perfusión de adenosina sola a la dosis estándar de un agente único de 140 µg/kg/min, en 30 pacientes.

Tabla 3								
	Velocidad pico ADE		Velocidad pico SC		Velocidad media ADE		Velocidad media SC	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
Media (d.e.)	82,6 (20,7)	30,6 (8,5)	81 (21)	30,6 (9,6)	61,4 (15,1)	23,1 (6,1)	60,2 (15,3)	22,9 (7,3)
Velocidad máx diferencial	PV : 82,6 - 81 = 1,6				MV : 61,4 - 60,2 = 1,2			
Velocidad máx diferencial (D %)	1,9%				1,9 %			
Valor p	0,217				0,201			

La Tabla 4 presenta los resultados que comparan el bolo de dipiridamol (35 µg/kg) (administrado durante 20 a 30 segundos), seguido de adenosina, administrado por perfusión a una velocidad de 70 µg/kg/min (combinación secuencial "DIP4") en comparación con la perfusión de adenosina solo a la dosis estándar de agente único de 140 µg/kg/min, en 5 pacientes.

Tabla 4								
	Velocidad pico ADE		Velocidad pico SC		Velocidad media ADE		Velocidad media SC	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
Media (d.e.)	80 (22,3)	28 (7,4)	78,8 (15,3)	28 (7,7)	60,4 (15,5)	22,2 (5)	57,8 (14,4)	23 (5,7)
Velocidad máx diferencial	PV: 80-78,8 = 1,2				MV: 60,4 - 57,8 = 2,6			
Velocidad máx diferencial (D %)	1,5%				4,3%			
Valor p	0,863				0,448			

La Tabla 5 presenta los resultados que comparan dipiridamol (23 µg/kg), administrado como un bolo durante 20-30 segundos, seguido de adenosina, administrado por perfusión a una velocidad de 70 µg/kg/min (combinación secuencial "DIP6") en comparación con la perfusión de adenosina sola a la dosis estándar de agente único de 140 µg/kg/min, en 5 pacientes.

Tabla 5								
	Velocidad pico ADE		Velocidad pico SC		Velocidad media ADE		Velocidad media SC	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
Media (d.e.)	107 (36,5)	37,6 (12,1)	105,4 (34,3)	38,6 (16,5)	80,2 (25,4)	28,2 (11,1)	79,2 (24,2)	30 (14,7)
Velocidad máx diferencial	PV: 107 - 105,4 = 1,6				MV: 80,2 - 79,2 = 1			
Velocidad máx diferencial (D %)	1,5%				1,2%			
Valor p	0,842				0,771			

La tabla 6 presenta los resultados acumulados de los 40 pacientes:

Tabla 6								
	Velocidad pico ADE		Velocidad pico SC		Velocidad media ADE		Velocidad media SC	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
Media (d.e.)	85,3 (24)	31,2 (9)	83,8 (23,3)	31,3 (10,5)	63,6 (17,3)	23,7 (6,8)	62,3 (17,3)	23,7 (8,4)
Velocidad máx diferencial	PV: 85,3 - 83,8 = 1,5				MV: 63,6 - 62,3 = 1,3			
Velocidad máx diferencial (D %)	1,75%				2%			
Valor p	0,314				0,109			

Las velocidades de flujo sanguíneo medidas, ya sean pico o medias, fueron entre un 3 y un 4 % más bajas, en valores absolutos, que las de la adenosina sola (ver Tablas 3 a 6). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (todos los valores de $p > 0,05$): no hubo diferencia estadística entre el tratamiento estándar (perfusión de adenosina sola a 140 $\mu\text{g/kg/min}$) y administración de bolo secuencial de dipiridamol (a 4-6 % su dosis total típica de agente único) seguida de adenosina a 70 $\mu\text{g/kg/min}$, ya sea evaluada por separado para cada una de las tres dosis probadas de dipiridamol (Tablas 3 - 5), o acumuladas en todas las dosis de dipiridamol (Tabla 6).

La Tabla 7 muestra el número y la frecuencia de ocurrencia entre los 40 pacientes de los tres acontecimientos adversos más frecuentemente observados en la práctica clínica tras la administración de adenosina sola a 140 $\mu\text{g/kg/min}$: dolor torácico, disnea y sofocos.

Tabla 7			
Acontecimiento adverso	ADE N.º de pacientes que refieren acontecimientos (frecuencia)	Todos SC (DIP 4/5/6) N.º de pacientes que refieren acontecimientos (frecuencia)	% de reducción
Dolor torácico	9 (22,5%)	5 (12,5%)	-44%
Disnea	20 (50%)	18 (45%)	leve
Sofocos	21 (52,5%)	17 (42,5%)	leve

La Tabla 8 presenta estadísticos descriptivos y análisis de la puntuación de la escala analógica visual global promedio (VAS) para los tres acontecimientos adversos principales (cada uno se puntúa de 0 a 10 con una puntuación total de 30). Las puntuaciones VAS proporcionan una medida de la autoevaluación del paciente de la intensidad del dolor/malestar.

Tabla 8				
		n	Media	DE
Grupo DIP4	ADE	5	5,4	1,949
	SC	5	3	3,742
Grupo DIP5	ADE	30	5,95	3,705
	SC	30	4,383	3,38
Grupo DIP6	ADE	5	8,2	1,095
	SC	5	4,4	2,408

Aunque no está tabulado en la Tabla 8, la gravedad de los tres síntomas adversos principales, acumulados en todas las dosis de dipiridamol, se redujo en un 31,6 % con la combinación secuencial en comparación con la adenosina sola. Esta disminución fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$). No se observó diferencia entre las diferentes dosis de dipiridamol: todas las combinaciones secuenciales redujeron la gravedad media en la VAS de cada uno de los tres síntomas adversos principales, en comparación con la adenosina sola a 140 $\mu\text{g/kg/min}$.

Como se muestra en la Tabla 7, el número (y la frecuencia) de acontecimientos adversos relacionados con la estimulación de los receptores A1, principalmente el dolor torácico, se redujo en un 44 % y su gravedad (no se muestra) disminuyó en un 60 % con el tratamiento de combinación secuencial en comparación con adenosina sola.

El número (y la frecuencia) de acontecimientos adversos relacionados con la estimulación de los receptores A2a, principalmente disnea y sofocos, no disminuyó. Sin embargo, su gravedad (no se muestra) disminuyó en un 24 y un 38 % respectivamente, con la combinación secuencial en comparación con la adenosina sola.

5 La reserva de flujo coronario promedio (relación entre flujo de sangre coronario estimulado máximo "CBF" y CBF basal en reposo equivalente a las tasas de velocidad de flujo de sangre promedio y pico) de los 40 pacientes incluidos en el estudio fue superior a 2, lo que indica que la reducción observada en los efectos secundarios con el tratamiento secuencial era dependiente del fármaco, y no debida al estado isquémico de la población estudiada.

10 Aunque no se muestra en los datos tabulares, el ECG no fue significativamente diferente con el tratamiento de combinación secuencial en comparación con la adenosina como agente único estándar, y se mantuvo sin cambios en todos los pacientes. Las constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica) cambiaron de manera similar con los dos métodos. Sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución de la presión arterial fueron menos pronunciados con la combinación secuencial que con la adenosina sola.

15 Cabe señalar que en la primera serie de 30 pacientes (grupo DIP5), tres (3) pacientes recibieron la perfusión de adenosina 2 minutos después del bolo de dipiridamol, y dos (2) pacientes recibieron la inyección de los dos agentes (dipiridamol y adenosina) simultáneamente en la misma línea de perfusión utilizando un conector en "Y". Estas dos modalidades parecían igualmente efectivas y tan efectivas como el protocolo de administración secuencial inmediata.

20 En un primer experimento de control, 5 pacientes fueron tratados de acuerdo con una modificación del protocolo experimental, en el que la perfusión inicial de adenosina a 140 µg/kg/min fue seguida por un período de estabilización de cinco (5) minutos, y luego por una segunda perfusión de adenosina, agente único, a 140 µg/kg/min, sin el uso de dipiridamol. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Las abreviaturas utilizadas en la tabla se definen a continuación:

PV: velocidad pico (cm/s)

30 MV: velocidad media (cm/s)

max: velocidad en condiciones de estrés

min: velocidad en reposo (en condiciones basales)

35 ADE1: primera perfusión de adenosina

ADE2: segunda perfusión de adenosina

Tabla 9								
	PV-ADE1		PV-ADE2		MV-ADE1		MV-ADE2	
ID Paciente	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
MART	68	34	60	31	49	25	45	23
LIEN	65	23	66	22	48	17	48	16
GRAND	102	30	103	29	75	22	75	22
NGHI	73	30	63	26	53	23	47	21
CORD	70	28	62	25	50	20	48	20
Media	75,6	29	70,8	26,6	55	21,4	52,6	20,4
Velocidad diferencial max	PV: 75,6 (ADE1) - 70,8 (ADE2) = 4,8				MV: 55 (ADE1) - 52,6 (ADE2) = 2,4			
Valor p	0,12				0,11			

40 No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$) en las mediciones de velocidad entre la primera y la segunda infusiones de adenosina. No se observaron diferencias significativas en la aparición de síntomas subjetivos (datos no mostrados). Estos datos confirman los trabajos anteriores publicados en la literatura de que la adenosina, administrada de forma aguda, no induce taquifilaxis. Los datos sirven para validar el diseño del protocolo.

45 En una segunda serie de experimentos de control, se administró dipiridamol solo mediante inyección en bolo a 5 pacientes en dosis de 28, 35 o 40 µg/kg después de una perfusión de adenosina de tres minutos a 140 µg/kg/min, y nuevamente después de 3 minutos de un período de estabilización. Los datos se muestran en la Tabla 10.

50

Tabla 10											
ID del paciente	Dosis de DIP (µg/kg)	PV-ADE		PV-DIP		MV-ADE		MV-DIP		Síntomas con ADE	Síntomas con DIP solo
		Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min		
GROS	28	84	27	26	23	64	20	21	19	Sofocos 8/10	Ninguno
COCH	35	84	32	40	30	61	23	28	22	Sofocos 6/10	Ninguno
WURI	35	88	25	23	21	71	21	20	18	Ninguno	Ninguno
STUR	40	92	33	35	33	67	23	25	23	Disena 5/10	Ninguno
TALL	40	112	33	40	34	86	25	29	24	Ninguno	Ninguno

El dipiridamol no modificó las velocidades diastólica pico y media. No se registraron síntomas durante un seguimiento de 10 minutos. Los datos demuestran que la administración de bolo intravenoso de dipiridamol como agente único en el rango de dosificación utilizado en el protocolo experimental, no tiene efectos detectables; las dosis de dipiridamol de 28 a 40 µg/kg solos no inducen efectos hemodinámicos y clínicos significativos.

4.2 Ejemplo 2

Se inició un estudio de Fase II para comparar la administración de la combinación de dipiridamol-adenosina (también denominada aquí, en todas las dosis, Adenosoft™) con la adenosina sola (Adenoscan®, Astellas) como un factor de estrés farmacológico en pacientes coronarios sometidos a estudios de imagen de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). El estudio, que está en curso, es un ensayo transversal, simple ciego, de un solo centro, de 2 grupos.

Todos los pacientes se sometieron a un primer estudio de imagen SPECT con adenosina como agente estresante farmacológico de agente único a 140 µg/kg/min, de acuerdo con el protocolo clínico estándar. Solo aquellos pacientes en los que se detectó una zona isquémica se declararon elegibles para la segunda prueba y se reclutaron en el estudio si cumplían otros criterios de inclusión.

En la segunda prueba, los pacientes elegibles se sometieron a estrés farmacológico mediante la administración en bolo de dipiridamol durante 20 a 30 segundos, seguido de una perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min o su administración simultánea. Las imágenes SPECT se adquirieron según el método estándar realizado la semana anterior.

La aleatorización de imágenes SPECT y su análisis por dos lectores ciegos, se llevó a cabo cada 10 pacientes. Las imágenes anónimas y aleatorias se evaluaron utilizando el modelo estándar de 17 segmentos y el método de puntuación visual semicuantitativa en una escala de 5 puntos (de 0 a 4). La seguridad del procedimiento se analizó como en el estudio hemodinámico anterior (Ejemplo 1) mediante una escala visual, centrándose en los tres síntomas más comunes observados con adenosina, así como en los cambios del ECG y otros parámetros cardíacos habituales.

El estudio está en curso. Incluirá un total de aproximadamente 60 pacientes. Los resultados preliminares son los siguientes.

Aproximadamente 10 pacientes cuya participación permitió que se finalizaran los detalles del protocolo del estudio se excluyeron de las estadísticas del estudio. Sin embargo proporcionaron la siguiente información, que se resume a continuación.

La combinación de 70 µg/kg/min de adenosina + 28 µg/kg de dipiridamol proporcionó imágenes comparables a las proporcionadas por Adenoscan en 3 pacientes, pero se obtuvo una puntuación menor en dos pacientes, a un nivel considerado inaceptable según el protocolo del estudio. La combinación de 70 µg/kg/min de adenosina + 35 µg/kg de dipiridamol proporcionó imágenes comparables a Adenoscan en 7 pacientes consecutivos, mientras que Adenoscan obtuvo una puntuación menor en un paciente, pero dentro de los límites aceptables definidos por el protocolo.

En cinco pacientes de esta serie inicial, la adenosina y el dipiridamol se mezclaron antes de la administración y se perfundieron durante 4 minutos. Esta modalidad tuvo éxito en todos los pacientes.

El estresante de combinación de 40 µg/kg de dipiridamol y 70 µg/kg/min de adenosina se probó y mostró resultados equivalentes, y en ocasiones mejores, que Adenoscan en cuanto a la eficacia de las imágenes en 19 pacientes (10 administraciones secuenciales y 9 administraciones concurrentes). La Tabla 11 muestra las puntuaciones de estrés (correlacionadas con los defectos de isquemia) para los primeros 10 pacientes de esta serie de 40 µg/kg (denominada, "Administración secuencial de la Serie I").

Tabla 11			
Serie I	Puntuación de estrés A (Adenoscan)	Puntuación de estrés B (SC)	Puntuación delta
Paciente 1	5	4	1
Paciente 2	13	11	2
Paciente 3	5	5	0
Paciente 4	4	4	0
Paciente 5	7	7,5	-0,5
Paciente 6	5	5	0
Paciente 7	4	3	1
Paciente 8	14	14	0
Paciente 9	5	12,5	-7,5
Paciente 10	5	6	-1
Total			-5

La "puntuación de estrés" es la imagen de isquemia en uno o más de los 17 segmentos cardíacos, según la puntuación de 0 a 4 del lector ciego, utilizando la siguiente escala: perfusión normal = 0, reducción leve en los recuentos = 1, reducción moderada en los recuentos = 2, reducción grave = 3, ausencia de captación = 4). Normalmente, una zona de isquemia es cierta cuando se registra una puntuación ≥ 4 . Una puntuación de estrés suma las puntuaciones de todos los segmentos anormales.

La "puntuación de estrés A" es la diferencia en la puntuación de la imagen entre las condiciones de estrés entre la adenosina sola y las condiciones de reposo. La "puntuación de estrés B" es la diferencia en la puntuación de la imagen entre las condiciones de estrés con el estresante combinado - dipiridamol en bolo a 40 µg/kg durante 20 a 30 segundos, seguida de una perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min y condiciones de reposo. La "puntuación delta" es la diferencia entre la "Puntuación de estrés A" y la "Puntuación de estrés B". No debe ser > 2 .

Dado que el talio se considera actualmente el mejor isótopo para evaluar la viabilidad miocárdica en reposo, y el sestamibi es el mejor isótopo para detectar defectos del miocardio en condiciones de estrés, para este estudio se utilizó una técnica de gammagrafía miocárdica de isótopos dobles.

Como se ve en los datos de la Tabla 11, ningún paciente tuvo una puntuación delta mayor que 2: es decir, en ningún paciente el estresante de combinación tuvo un rendimiento significativamente peor en comparación con Adenoscan. En tres (3) pacientes, la puntuación delta fue negativa, lo que indica que los defectos isquémicos se visualizaron mejor con la combinación de factores estresantes que con Adenoscan solo. La puntuación total delta para los diez pacientes, que es el criterio de valoración principal del estudio, es inferior a 2 e incluso negativa.

Se espera que la segunda serie de 40 µg/kg correspondiente a la administración simultánea de adenosina 70 µg/kg/min con 10 mg/kg/min de dipiridamol proporcione resultados similares (un análisis preliminar realizado por un técnico que no participa en el ensayo indica que las imágenes son comparables en todos los pacientes). Sin embargo, aún no se ha realizado el análisis aleatorio de esta serie de imágenes por los dos lectores ciegos con las puntuaciones delta correspondientes (falta un paciente para llegar a 10).

Con respecto a la tolerancia del paciente al procedimiento, los resultados iniciales se muestran en la Tabla 12 (n = 27 pacientes). Los datos de estos resultados iniciales indican que no hay mucha diferencia en la sintomatología entre (i) 35 µg/kg de dipiridamol combinado con 70 µg/kg/min de adenosina, y (ii) 40 µg/kg de dipiridamol combinado con 70 µg/kg/min adenosina. Por lo tanto, los resultados se acumulan e incluyen datos de 8 pacientes tratados con 35 µg/kg de dipiridamol más adenosina a 70 µg/kg/min, y de 19 pacientes tratados con 40 µg/kg de dipiridamol, más adenosina a 70 µg/kg/min (SC). Dado el perfil de efectos adversos similar, actualmente se prefiere la dosis de dipiridamol de 40 µg/kg, ya que tiende a mostrar una mayor eficacia. Como se señaló anteriormente, las primeras imágenes tomadas a los 27 pacientes fueron con Adenoscan solo (ADE).

Tabla 12			
Acontecimientos adversos	ADE (N.º pacientes que refieren un acontecimiento)	SC (N.º pacientes que refieren un acontecimiento)	% reducción
Dolor torácico	14	8	- 43 %
Disnea	11	9	Ninguno
Sofocos	14	14	Ninguno
Nota: La reducción en el número de acontecimientos de dolor torácico entre los pacientes (n = 19) que recibieron 40 µg/kg de dipiridamol con 70 µg/kg/min de adenosina fue de -45%, sin diferencias en cuanto al número de otros acontecimientos adversos. # = número de			

La Tabla 13 muestra las puntuaciones acumuladas de la gravedad de los acontecimientos adversos, evaluados en una escala visual (de 0 a 10) para los primeros 27 pacientes.

Tabla 13			
	Dolor torácico	Disnea	Sofocos
Adenosina	60	40	43,5
Combinación	18,5	30	44,5
% Cambio	-69%	-25%	+ 2,3 %
Nota: El porcentaje de cambios entre los pacientes (n=19) que recibieron dipiridamol 40µg/kg con adenosina 70µg/kg/min fue muy similar a los valores de la tabla anterior.			

En este punto temporal, la ausencia de diferencia en la aparición de efectos secundarios relacionados con el receptor A₂, o con la gravedad de los síntomas, se han vuelto claramente evidentes entre el estresante de combinación y Adenoscan. Por el contrario, la reducción en la aparición (- 43 %) y la gravedad (-69 %) del dolor torácico (un efecto adverso relacionado con el receptor A₁) ya se ha manifestado en los primeros 27 pacientes. Lo mismo ocurre con la reducción en los cambios de ST en el ECG, que son menos y menos graves durante la prueba con la combinación en comparación con Adenoscan: en 27 pacientes evaluados hasta la fecha, solo 6 pacientes tienen variaciones de ST. La diferencia en la variación de ST para cada paciente solo no es significativa, pero la diferencia total ha alcanzado significación, con una clara tendencia a favor de la combinación. En la tabla siguiente (Tabla 14), los cambios de ST/línea de base se expresan en milímetros.

Tabla 14		
ID del paciente	Adenosina 140 µg/kg/min	Combinación
N.º 5	0,5	0
N.º 12	1	0,1
N.º 14	0,8	0,3
N.º 16	1	0,7
N.º 17	1,2	0,9
N.º 24	1	0
Total	5,5	2

4.3 Ejemplo 3

Se realizó un estudio para evaluar las propiedades farmacológicas de una composición farmacéutica que comprende adenosina y dipiridamol en una relación de peso A:D de 7:1. En particular, el estudio se realizó para evaluar las propiedades de una composición que comprende adenosina a una concentración de 7 mg/ml y dipiridamol a una concentración de 1 mg/ml. Esta formulación particular es muy conveniente, ya que permite el uso de figuras simples para calcular concentraciones, volúmenes máximos y pesos, lo que es útil para reducir los errores de dosificación en el contexto clínico, al tiempo que cubre una amplia gama de necesidades, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 15				
Concentración de adenosina (mg/ml)	Volumen (ml)	Cantidad total de adenosina por unidad (mg)	Peso máximo del paciente cubierto (kg)	Cantidad total de dipiridamol por unidad (mg)
7	2	14	50	2
	3	21	75	3
	4	28	100	4
	5	35	125	5
	6	42	150	6
	8	56	200	8

El dipiridamol es poco soluble en solución salina y es inestable a largo plazo en disolventes con un pH > 4. Las composiciones de adenosina que se usan actualmente en la práctica clínica tienen un pH > 4, y por lo tanto son poco adecuadas para la adición de dipiridamol. Por lo tanto, se eligió un pH más ácido. El pH más bajo también aumenta la solubilidad de adenosina por encima de 4 mg/ml, que es el límite de concentración de adenosina aceptable superior en solución salina.

Se preparó la siguiente composición:

Tabla 16			
Componente	Concentración final	Proveedor	Referencia
Adenosina	7 mg/ml	Sigma aldrich	Eur.Ph. 01/2005:1486
Dipiridamol	1 mg/ml	Sigma aldrich	Eur.Ph. 01/2005: 1199
Polietilenglicol 600	50 mg/ml	SASOL	Eur.Ph. .. 01/2005:1444
Ácido tartárico	2 mg/ml	Sigma aldrich	Eur.Ph. .. 01/2005:0460
Agua para inyectables	- (1 ml)	Aguettant	AMM: 319 508.5

Después de sonicación durante 2 minutos y agitación magnética durante 10 minutos, la solución se volvió completamente transparente con un pH de 3,6 y una osmolalidad de 151 mosmol/kg.

En resumen, la adenosina (Adenoscan, Astellas) es el factor estresante farmacológico convencional utilizado en la obtención de imágenes cardíacas para inducir una vasodilatación coronaria casi máxima. A su tasa de dosificación recomendada de 140 µg/kg/min, su uso es acompañado por numerosos efectos secundarios incómodos. Los datos de estos estudios demuestran que la administración en bolo secuencial de dipiridamol a 28 - 40 µg/kg, muy por debajo de la dosis total perfundida cuando se usa dipiridamol como agente estresante de agente único, seguida de una perfusión de adenosina a 70 µg/kg/min, es igualmente eficaz en lograr la vasodilatación coronaria para estudios de imagen, a la vez que causa menos efectos secundarios. Los datos también demuestran que el dipiridamol y la adenosina se pueden combinar en una sola perfusión, durante 4 minutos, para lograr un efecto similar. Entre los menores efectos secundarios producidos por la combinación divulgada en la presente memoria se encuentran el dolor torácico y el riesgo de un bloqueo cardíaco significativo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende adenosina y dipiridamol en una relación en peso de adenosina:dipiridamol de 2:1 a 10:1, en la que la composición se formula para administración parenteral a un sujeto individual y en la que la adenosina y el dipiridamol están presentes en cantidades que permiten la administración de adenosina a una tasa de dosificación de 35 a 100 µg/kg/min y la administración de dipiridamol a una tasa de dosificación de 3,5 a 50 µg/kg/min, en la que la administración es continua durante un período de menos de 6 minutos.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación es 7:1.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la adenosina y el dipiridamol están presentes en cantidades que permiten la administración de adenosina a una tasa de dosificación de 70 µg/kg/min y la administración de dipiridamol a una tasa de dosificación de 8,75 a 10 µg/kg/min.
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la concentración de adenosina es de 1 a 10 mg/ml, o en la que la concentración de adenosina es de 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml o 7 mg/ml.
- 20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en la que la concentración de dipiridamol es de 0,1 a 5 mg/ml, o en la que la concentración de dipiridamol es de 1 mg/ml.
6. Una forma farmacéutica unitaria que contiene de 2 a 50 ml de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición es un fluido estéril.
- 25 7. Una forma farmacéutica unitaria que contiene de 5 a 60 mg de adenosina y de 0,5 a 30 mg de dipiridamol, en la que la composición es un sólido capaz de reconstitución estéril en un disolvente o solución fisiológicamente aceptable para administración parenteral a un sujeto individual, y en la que la relación en peso adenosina:dipiridamol es de 2:1 a 10:1.
- 30 8. Adenosina y dipiridamol para administración simultánea, para su uso en un método para efectuar la vasodilatación coronaria para el diagnóstico cardíaco, en el que la adenosina y el dipiridamol se administran simultáneamente por vía parenteral a un sujeto individual en una relación en peso adenosina:dipiridamol de 2:1 a 10:1 y en la que la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 35 a 100 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 3,5 a 50 µg/kg/min, en la que la administración es continua durante un
- 35 período de menos de 6 minutos.
9. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 50 a 70 µg/kg/min.
- 40 10. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la adenosina se administra a una tasa de dosificación de 70 µg/kg/min y el dipiridamol se administra a una tasa de dosificación de 10 µg/kg/min.
11. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8
- 45 (a) en la que la adenosina y el dipiridamol se administran por vía parenteral de forma continua durante un período de al menos 2 minutos;
- (b) en la que la adenosina y el dipiridamol se administran por vía parenteral de forma continua durante menos de 6 minutos; o
- 50 (c) en la que la adenosina y el dipiridamol se administran por vía parenteral de forma continua durante un período de 4 minutos.
12. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la adenosina y el dipiridamol se administran como una composición única; o en la que la adenosina y el dipiridamol se administran a partir de composiciones separadas.
- 55 13. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las composiciones de adenosina y dipiridamol se administran por perfusión intravenosa.
14. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la relación adenosina:dipiridamol es 7:1.
- 60 15. Adenosina y dipiridamol para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además la etapa de: evaluar la función cardíaca, opcionalmente, en la que evaluar la función cardíaca incluye el uso de una o más técnicas seleccionadas del grupo que consiste en: electrocardiografía, ecografía en modo M, ecografía bidimensional, ecografía tridimensional, eco-doppler, imágenes cardíacas, gammagrafía planar (convencional), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía computarizada dinámica por emisión de
- 65

fotón único, tomografía por emisión de positrones (PET), angiografía por radionúclidos de primer paso, angiografía por radionúclidos en equilibrio, imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN), ecocardiografía de contraste para perfusión, angiografía por sustracción digital (DSA) y tomografía computarizada de rayos X ultrarrápida (CINE CT).