



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 060**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02711903 .1**
(96) Fecha de presentación : **08.02.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1363636**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

(54) Título: **Una combinación que comprende levosimendano y una fuente de calcio para el tratamiento del fallo cardíaco.**

(30) Prioridad: **08.02.2001 FI 20010233**

(73) Titular/es: **ORION CORPORATION**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.07.2010

(72) Inventor/es: **Levijoki, Jouko**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.07.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

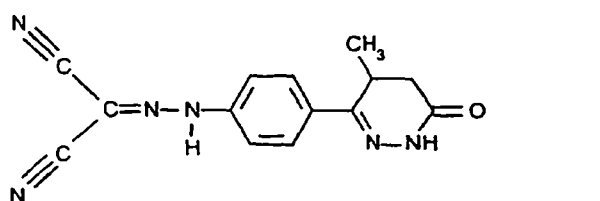
Una combinación que comprende levosimendano y una fuente de calcio para el tratamiento del fallo cardíaco.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una combinación sinérgica de levosimendano y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular para el uso en el tratamiento del fallo cardíaco, en particular el fallo cardíaco agudo.

10 **Antecedentes de la invención**

El levosimendano, que es el enantiómero (-) de [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo, y el método para su preparación se describen en EP 565546 B1. El levosimendano es potente en el tratamiento del fallo cardíaco y tiene una significativa unión dependiente del calcio a troponina. El levosimendano se representa mediante la fórmula:



Los efectos hemodinámicos del levosimendano en el hombre se describen en Sundberg, S. *et al.*, Am. J. Cardiol., 1995; 75: 1061-1066 y en Lilleberg, J. *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 26 (Supl.1), S63-S69, 1995. La farmacocinética del levosimendano en el hombre después de la dosificación i.v. y oral se describe en Sandell, E.-P. *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 26 (Supl. 1), S57-S62, 1995. El uso del levosimendano en el tratamiento de la isquemia de miocardio se describe en WO 93/21921. El uso del levosimendano en el tratamiento de la hipertensión pulmonar se describe en WO 99/66912. Estudios clínicos han confirmado los efectos beneficiosos del levosimendano en pacientes con fallo cardíaco congestivo.

La administración intravenosa de sales de calcio se ha usado clínicamente para elevar el contenido de calcio ionizado en sangre, p. ej. en el tratamiento del ataque cardíaco. Por otra parte, se sabe que un nivel alto de calcio intracelular puede tener efectos perjudiciales en algunos procesos de lesión celular (Hughes W.G. y Ruedy, J.R., "Should calcium be used in cardiac arrest?", The American Journal of Medicine, 81, 285-296, 1986).

40 **Sumario de la invención**

Se ha encontrado ahora que una administración concomitante de levosimendano y una fuente de iones calcio, incluso en dosis que no tienen efecto si se administran solas, tenía un marcado efecto sinérgico sobre la supervivencia en el fallo cardíaco agudo inducido por verapamil o diltiazem. Por otra parte, los efectos sinérgicos también se observan en la administración concomitante de levosimendano con diversos agentes capaces de incrementar el nivel de calcio intracelular en las células cardíacas. Por lo tanto, la combinación de levosimendano y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular es particularmente útil para el tratamiento del fallo cardíaco, especialmente el fallo cardíaco agudo.

La presente invención proporciona un producto que comprende levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del fallo cardíaco.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular.

En otro aspecto, la invención proporciona levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en combinación con una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular en el tratamiento del fallo cardíaco.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular como ingredientes activos en la fabricación de una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial para el tratamiento del fallo cardíaco.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de levosimendano, cloruro cálcico y su combinación sobre la supervivencia de cobayas anestesiadas intoxicadas con verapamil. En el tiempo cero, la intoxicación se comenzó con una inyección intravenosa en bolo de verapamil y se continuó inmediatamente con una infusión de 4 min. La dosis total de verapamil era 2,0 mg/kg. Los animales de control se trataron con solución salina. Todos los tratamientos se iniciaron un minuto después del final de la infusión de verapamil. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ frente al control (análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier seguido por la prueba de logrank).

La Fig. 2 muestra el efecto de levosimendano, cloruro cálcico y su combinación sobre la supervivencia de cobayas anestesiadas intoxicadas con diltiazem. En el tiempo cero, la intoxicación se comenzó con una inyección intravenosa en bolo de diltiazem y se continuó inmediatamente con una infusión de 4 min. La dosis total de diltiazem era 4,5 mg/kg. Los animales de control se trataron con solución salina. Todos los tratamientos se iniciaron un minuto después del final de la infusión de diltiazem. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ frente al control (análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier seguido por la prueba de logrank).

Descripción detallada

El método en el que se usa la invención comprende una terapia de combinación para el tratamiento del fallo cardíaco, particularmente fallo cardíaco agudo, administrando a un paciente que lo necesite como ingredientes activos levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular. Los ingredientes activos pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. En particular, el método comprende administrar a un paciente una cantidad de ingredientes activos que es eficaz para mejorar la supervivencia y/o la función hemodinámica de un paciente que sufre fallo cardíaco. Preferiblemente, el método comprende administrar a un paciente una cantidad sinérgicamente eficaz de la combinación. En particular, el efecto sinérgico hace posible administrar una dosis baja de la combinación a fin de minimizar los efectos no deseables de los ingredientes activos. Las rutas de administración de los ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, enteral, p. ej. oral o rectal, o parenteral, p. ej. intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o transdérmica. En el tratamiento del fallo cardíaco agudo, los ingredientes activos se administran preferiblemente de forma parenteral, prefiriéndose particularmente la ruta intravenosa.

De acuerdo con la invención, el levosimendano puede administrarse, p. ej., intravenosamente usando una velocidad de infusión que es de aproximadamente 0,005 a 10 $\mu\text{g/kg/min}$, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$, típicamente tan baja como de aproximadamente 0,02 a 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$. Para un bolo intravenoso, una dosis adecuada está en el intervalo de aproximadamente 1 a 200 $\mu\text{g/kg}$, preferiblemente de aproximadamente 2 a 100 $\mu\text{g/kg}$, típicamente tan baja como de aproximadamente 5 a 10 $\mu\text{g/kg}$. Para el tratamiento del fallo cardíaco agudo, puede ser necesario un bolo intravenoso seguido por una infusión continua.

De acuerdo con la invención, la dosis diaria sugerida de levosimendano es en general de aproximadamente 0,05 a 10 mg, preferiblemente de 0,1 a 5 mg, más preferiblemente de 0,2 a 2 mg, dependiendo de la edad, el peso corporal y el estado del paciente. La cantidad eficaz de levosimendano que ha de administrarse a un sujeto depende del estado que ha de tratarse, la ruta de administración, la edad, el peso y el estado del paciente.

La fuente de calcio puede ser cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable capaz de donar iones calcio y que tenga suficiente solubilidad en agua. Fuentes de calcio adecuadas son sales de calcio inorgánicas y orgánicas conocidas en la técnica. Sales de calcio inorgánicas adecuadas incluyen cloruro cálcico, fosfato cálcico, bifosfato cálcico, carbonato cálcico y otras. Sales de calcio orgánicas adecuadas incluyen gluconato cálcico, gluceptato cálcico, malato cálcico, citrato monocalcico, dicitrato tricálcico, glicerofosfato cálcico y otras. Se prefiere el cloruro cálcico.

De acuerdo con la invención, la fuente de calcio puede administrarse, p. ej., intravenosamente usando una velocidad de infusión que es (como iones calcio) de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg/min, preferiblemente de aproximadamente 0,02 a 1 mg/kg/min, típicamente tan baja como de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg/min. Para un bolo intravenoso, una dosis adecuada (como iones calcio) está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, típicamente tan baja como de aproximadamente 0,2 a 5 mg/kg. Dosis similares pueden usarse en la administración oral. Una dosis diaria sugerida de la fuente de calcio (como iones calcio) es de aproximadamente 10 a 3000 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 a 500 mg, dependiendo del estado que ha de tratarse, la ruta de administración, la edad, el peso y el estado del paciente.

El término “agente que incrementa el calcio intracelular”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier agente farmacéuticamente aceptable capaz de incrementar los niveles de calcio intracelular, particularmente en las células cardíacas. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, agonistas de los receptores beta adrenérgicos, particularmente receptores beta-1, tales como dobutamina o xamoterol; inhibidores de fosfodiesterasa, particularmente inhibidores de fosfodiesterasa isoenzima III, tales como milrinona, amrinona o enoximona; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa, tales como digoxina; abridores de canales del calcio tipo L; abridores de canales de sodio; y bloqueadores de canales de potasio.

El agente que incrementa el calcio intracelular se administra usando una dosis que es eficaz para incrementar el calcio intracelular en células cardíacas. Por ejemplo, un agente que incrementa el calcio intracelular puede administrarse

usando los intervalos de dosificación convencionales para estos agentes. Por supuesto, el intervalo variará dependiendo del agente empleado. Sin embargo, se prefiere usar el agente que incrementa el calcio intracelular en dosis bajas, es decir, en dosis que son suficientes para producir un ligero incremento en el nivel de calcio intracelular pero que son suficientemente bajas de modo que no se produzcan efectos significativos que no se desean en el tratamiento del fallo cardíaco.

Los ingredientes activos pueden formularse in formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para el tratamiento del fallo cardíaco agudo usando los principios conocidos en la técnica. Se administran a un paciente como tales o preferiblemente en combinación con excipientes farmacéuticos adecuados en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones por los que el compuesto activo en la formulación es de aproximadamente 0,5 a 100% en peso. Elegir ingredientes adecuados para la composición es un hábito para los expertos normales en la técnica. Es evidente que también pueden usarse portadores, disolventes, ingredientes formadores de gel, ingredientes formadores de dispersión, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, compuestos humectantes, componentes que controlan la liberación, adecuados, y otros ingredientes normalmente usados en este campo de la tecnología.

Se prefieren las composiciones farmacéuticas en forma de soluciones intravenosas.

Los ingredientes activos pueden formularse en la misma formulación farmacéutica. Alternativamente, los ingredientes activos se formulan como formas de dosificación farmacéuticas separadas. La combinación de las formas de dosificación farmacéuticas puede envasarse como un solo producto médico o un estuche para el uso en el método de la invención, opcionalmente junto con un prospecto que instruye sobre el uso correcto del producto médico.

Formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración intravenosa de levosimendano, tales como una formulación para inyección o infusión, comprenden soluciones isotónicas estériles de levosimendano y vehículo, preferiblemente soluciones acuosas. Típicamente, una solución para infusión intravenosa comprende de aproximadamente 0,01 a 0,1 mg/ml de levosimendano. La formulación farmacéutica también puede estar en la forma de un concentrado para infusión intravenosa que ha de diluirse con un vehículo acuoso antes del uso. Tal concentrado puede comprender como un vehículo un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable tal como alcohol deshidratado.

La fuente de calcio puede incluirse en la solución o el concentrado para infusión de levosimendano o puede formularse separadamente como se describe anteriormente. Típicamente, una solución para infusión intravenosa comprende de aproximadamente 1 a 100 mg/ml de iones calcio.

De forma similar, el agente que incrementa el calcio intracelular puede incluirse en la solución para infusión de levosimendano o puede formularse separadamente según se describe anteriormente usando los principios bien conocidos en la técnica.

Una realización preferida de la invención es un producto médico que comprende, separadamente o conjuntamente, como ingredientes activos levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio como una preparación combinada.

Otra realización preferida de la invención es un producto médico que comprende, separadamente o conjuntamente, como ingredientes activos levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente que incrementa el calcio intracelular como una preparación combinada.

Las sales de levosimendano pueden prepararse mediante métodos conocidos. Las sales farmacéuticamente aceptables son útiles como medicamentos activos, sin embargo, sales preferidas son las sales con metales alcalinos o alcalinotérreos.

Ejemplos

Ejemplo farmacéutico

Ejemplo 1

Solución de concentrado para infusión intravenosa

(a) levosimendano	2.5 mg/ml
(b) Kollidon PF12	10 mg/ml
(c) ácido cítrico	2 mg/ml
(d) etanol deshidratado	hasta 1 ml (785 mg)

La solución de concentrado se preparó disolviendo el ácido cítrico, el Kollidon PF121 y el levosimendano en etanol deshidratado en el recipiente de preparación esterilizado, bajo agitación. La solución a granel resultante se filtró a través de un filtro estéril (0,22 μ m). A continuación, la solución a granel filtrada estéril se cargó asépticamente a viales de inyección de 8 ml y 10 ml (con volúmenes de carga de 5 ml y 10 ml) y se cerraron con tapones de caucho.

La solución de concentrado para infusión intravenosa se diluye con un vehículo acuoso antes del uso. Típicamente, la solución de concentrado se diluye con vehículos isotónicos acuosos, tales como solución de glucosa al 5% o solución de NaCl al 0,9%, a fin de obtener una solución acuosa intravenosa, en la que la cantidad de levosimendano está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,001-1,0 mg/ml, preferiblemente aproximadamente 0,01-0,1 mg/ml.

Experimentos

120 cobayas que respiraban espontáneamente (Dunkin Hartley, que pesaban 470 ± 5 gramos, media $\pm$ SEM) se anestesiaron con isoflurano. Se midieron las presiones ventricular izquierda y arterial braquial. La arteria carótida se expuso quirúrgicamente para introducir un transductor de presión en el ventrículo izquierdo. Una cánula de polietileno cargada con fluido se insertó en la arteria braquial y se conectó a otro transductor de presión para el registro de la presión arterial. Las señales de presión se amplificaron, se digitalizaron y se muestrearon. Después de la estabilización, se registró la hemodinámica de la línea de base durante diez minutos antes de la inducción de intoxicación con verapamil o diltiazem.

Las intoxicaciones con verapamil y diltiazem se indujeron en las cobayas mediante una infusión intravenosa de corta duración de estos fármacos en la vena braquial. Las infusiones que contenían 1,0 mg/ml de verapamil o 2,26 mg/ml de diltiazem se administraron a la velocidad de 0,5 ml/kg/min durante un período de cuatro minutos. Las dosis totales de estos fármacos eran 2,0 y 4,5 mg/kg, respectivamente.

Las cobayas se aleatorizaron para ser intoxicadas bien con verapamil o bien con diltiazem y posteriormente ambos grupos de intoxicación se aleatorizaron adicionalmente en grupos: control (solución salina), dosis baja de levosimendano, dosis baja de cloruro cálcico, y dosis baja de levosimendano combinada con la dosis baja de cloruro cálcico. Todos los tratamientos se administraron como una inyección en bolo seguida por una infusión en la vena braquial. Ambos grupos de control recibían solución salina (solución de cloruro sódico al 0,9%) como una inyección en bolo (1,0 ml/kg) seguida por una infusión a la velocidad de 50 μ l/kg/min. El levosimendano se administró inicialmente como una inyección intravenosa en bolo a una dosis de 8,4 μ g/kg. La inyección en bolo fue seguida inmediatamente por una infusión de 0,14 μ g/kg/min, administrada durante una hora. El cloruro cálcico se administró como una inyección intravenosa en bolo de 10 mg/kg, seguida inmediatamente por una infusión de 0,5 mg/kg/min. Las cobayas también se trataron con una combinación de dosis baja de levosimendano y dosis baja de cloruro cálcico usando dosis como las descritas anteriormente. Todos estos tratamientos se comenzaron un minuto después de la administración del bloqueador de canales de calcio y las infusiones se continuaron a lo largo del período de seguimiento de 60 minutos o hasta que sobrevenía la muerte. Al final de los experimentos, los animales supervivientes se sacrificaron mediante una sobredosis de pentobarbital.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 (grupo del verapamil) y 2 (grupo del diltiazem). A los 60 minutos después de que comience la intoxicación con verapamil o diltiazem, sólo 13% de las cobayas están vivas en los grupos de control. Una dosis baja de levosimendano (LS) no mejoraba la supervivencia en animales intoxicados con verapamil (Fig. 1). En animales intoxicados con diltiazem, una dosis baja de levosimendano (LS) mejoraba el grado de supervivencia hasta 63% (Fig. 2).

La dosis baja de cloruro cálcico (CaCl_2) no afectaba al grado de supervivencia en cobayas intoxicadas con verapamil ni diltiazem. Aunque la dosis baja de levosimendano (LS) y cloruro cálcico (CaCl_2) no tenía sola un efecto sobre el grado de supervivencia en cobayas intoxicadas con verapamil, la combinación de estos tratamientos tenía un marcado efecto sinérgico (88% de supervivencia, Fig. 1). En la intoxicación con diltiazem, la combinación de levosimendano (LS) con cloruro cálcico (CaCl_2) también mejoraba el grado de supervivencia más que el tratamiento con levosimendano (LS) o cloruro cálcico (CaCl_2) solo (Fig. 2).

REIVINDICACIONES

5 1. Un producto que comprende levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del fallo cardíaco.

2. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fuente de iones calcio es una sal de calcio inorgánica farmacéuticamente aceptable.

10 3. Un producto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal de calcio inorgánica es cloruro cálcico, fosfato cálcico, bifosfato cálcico o carbonato cálcico.

15 4. Un producto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal de calcio orgánica es gluconato cálcico, gluceptato cálcico, malato cálcico, citrato monocálcico, dicitrato tricálcico o glicerofosfato cálcico.

5. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente que incrementa el calcio intracelular es un agonista de receptor beta adrenérgico, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de sodio/potasio ATPasa, un abridor de canales de calcio tipo L, un abridor de canales de sodio o un bloqueador de canales de potasio.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular.

25 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición está en la forma de una solución intravenosa.

8. Levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en combinación con una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular en el tratamiento del fallo cardíaco.

30 9. Uso de levosimendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una fuente de iones calcio y/o un agente que incrementa el calcio intracelular como ingredientes activos en la fabricación de una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial para el tratamiento del fallo cardíaco.

35

40

45

50

55

60

65

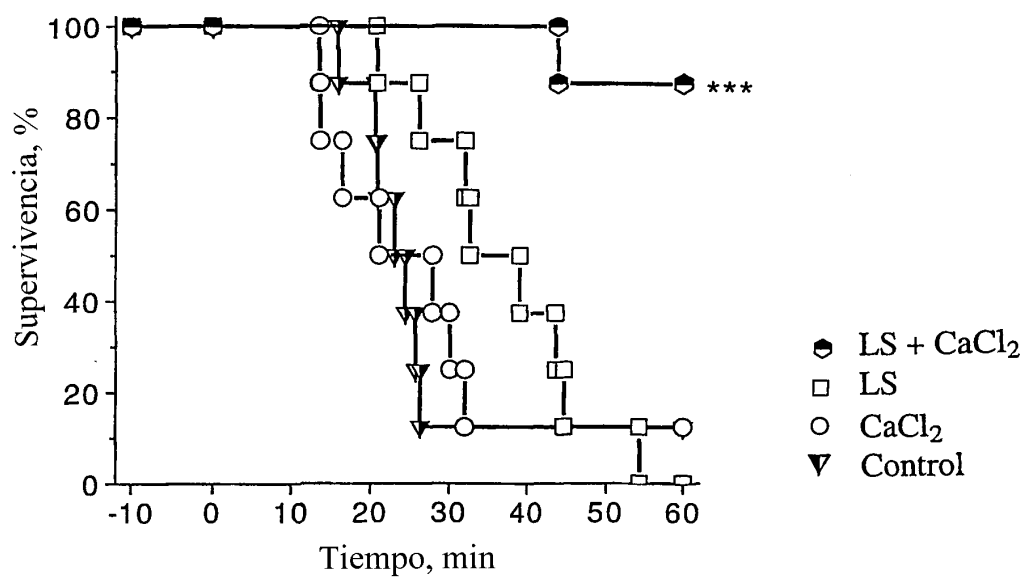


FIG. 1

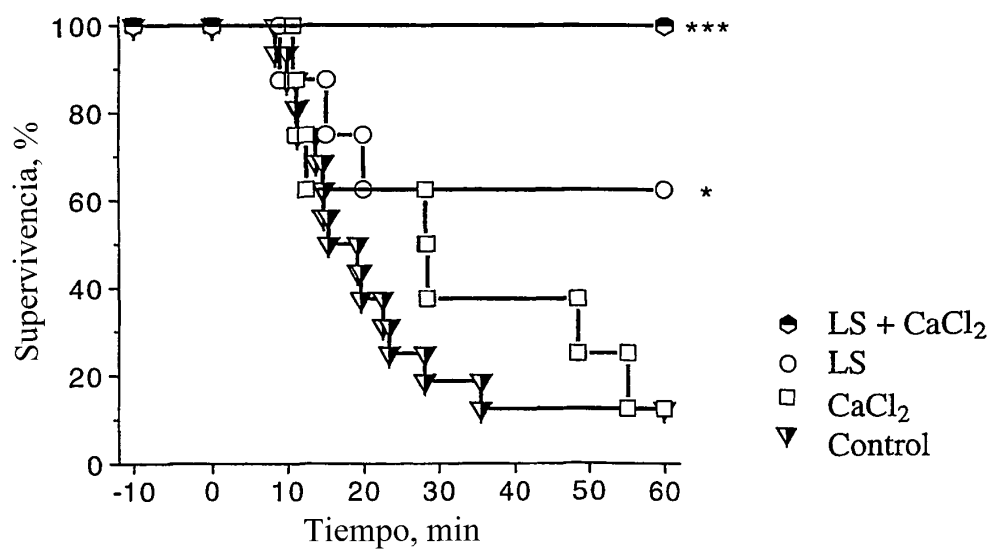


FIG. 2