

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 697**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2018** **PCT/GB2018/053012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019** **WO19077356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2018** **E 18795756 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3697403**

54 Título: **N-óxido de lidocaína para su uso en la profilaxis de muerte súbita cardíaca**

30 Prioridad:

18.10.2017 GB 201717140

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

24.10.2023

73 Titular/es:

BIOTHERICS LIMITED (100.0%)
56A Charnwood Road, Shepshed
Loughborough, Leicestershire LE12 9NP, GB

72 Inventor/es:

PATTERSON, LAURENCE HYLTON

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 951 697 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

N-óxido de lidocaína para su uso en la profilaxis de muerte súbita cardíaca

La presente invención se refiere a la muerte súbita cardíaca y específicamente a los regímenes de tratamiento profiláctico que se pueden utilizar para prevenir la muerte súbita cardíaca por fibrilación ventricular (FV).

5 Antecedentes de la invención

10 Cada latido del corazón se origina como un impulso eléctrico de una pequeña área de tejido en la aurícula derecha del corazón denominado nódulo sinusal o nódulo sinoauricular (SA). El impulso inicialmente hace que ambas aurículas se contraigan y luego activa el nódulo auriculoventricular (o AV), que normalmente es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos o cámaras de bombeo principales. El impulso luego se propaga a través de ambos ventrículos a través de las fibras de His Purkinje causando una contracción sincronizada del músculo cardíaco.

Arritmia cardíaca (también conocida como disritmia) es un término genérico para cualquier afección en la que exista un ritmo cardíaco anormal. El latido del corazón (pulso) puede ser demasiado rápido o demasiado lento, y puede ser regular o irregular.

15 Las arritmias se pueden clasificar por frecuencia (por ejemplo, taquicardia, bradicardia), ritmo (bigeminismo, fibrilación) y mecanismo subyacente (automatismo, reentrada).

Las arritmias ventriculares tal como la taquicardia ventricular (TV) y la fibrilación ventricular (FV) son las principales causas de muerte súbita cardíaca. Son ritmos cardíacos potencialmente mortales que se asocian comúnmente con ataques cardíacos (infartos agudos de miocardio).

20 La muerte súbita cardíaca (MSC) es la principal causa de muerte en el Reino Unido y otros países desarrollados. En la mitad de las víctimas, la muerte es el primer síntoma.

25 La FV implica un temblor rápido de las paredes ventriculares que les impide bombear. Se caracteriza por una serie descoordiada y potencialmente fatal de contracciones ventriculares muy rápidas e ineficaces, producidas por múltiples impulsos eléctricos caóticos. La TV implica que los ventrículos se contraen rápidamente, a una frecuencia de más de 100 veces por minuto. Si la contracción ventricular es tan rápida que no hay tiempo para que el corazón vuelva a llenarse, el pulso se vuelve indetectable y esto se conoce como TV sin pulso. La FV y la TV presentan contracciones ventriculares ineficaces y el individuo no recibirá un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos.

Dado que no se bombea sangre desde el corazón, la FV representa un tipo de paro cardíaco y, a menos que se interrumpa (por ejemplo, mediante desfibrilación) en los pocos minutos posteriores a su inicio, es mortal. La FV es la base de más del 70 % de los casos de paro cardíaco.

30 La FV se produce en más del 70 % de los casos de paro cardíaco y la tasa de supervivencia de esta arritmia sigue siendo muy baja. Muchos pacientes sobreviven al infarto de miocardio inicial, pero mueren por FV. Si no se trata, la FV puede llevar a la muerte en cuestión de minutos. Incluso para aquellos sujetos en los que se logra una reversión al ritmo sinusal, la tasa de alta hospitalaria es baja.

35 De acuerdo con las recomendaciones de la *American Heart Association*, la desfibrilación eléctrica siempre se debe intentar como primer tratamiento. Sin embargo, la desfibrilación debe ser realizada por personas entrenadas, y el tiempo de desfibrilación es crítico, ya que con cada minuto que pasa la posibilidad de una reversión efectiva se reduce en un 10 %.

40 También se conocen fármacos antiarrítmicos tal como lidocaína, amiodarona, procainamida y sotalol y se pueden utilizar para el tratamiento agudo de arritmias ventriculares hemodinámicamente comprometidas, tal como las que ocurren después de isquemia miocárdica o infarto o durante procedimientos de manipulación cardíaca tal como cirugía cardíaca o cateterismo cardíaco.

Por ejemplo, se pueden utilizar durante un paro cardíaco para el tratamiento de la FV refractaria o la TV sin pulso.

Los efectos secundarios de la lidocaína incluyen: hipotensión, arritmias, bloqueo cardíaco, colapso cardiovascular, bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto) y parestesia.

45 A pesar de los riesgos de arritmia mortal tras un infarto de miocardio, no se recomienda el uso rutinario de fármacos antiarrítmicos profilácticos en este contexto, ya que no existen estudios que demuestren un beneficio de mortalidad con estos agentes, y de hecho hay algunos estudios que muestran daño.

Se recomiendan fármacos antiarrítmicos intravenosos tal como amiodarona o lidocaína cuando se producen arritmias potencialmente mortales. Durante la infusión de fármacos, es necesaria un monitoreo constante del ECG. La infusión debe interrumpirse tan pronto como el ritmo cardíaco básico parezca estable, o en el primer signo de toxicidad y debe interrumpirse inmediatamente si hay signos de depresión cardíaca excesiva (por ejemplo, prolongación del intervalo PR y del complejo QRS, aparición o agravamiento de arritmias). El intervalo PR es el tiempo que se extiende desde el inicio de la onda P (que indica el inicio de la despolarización auricular) hasta el comienzo del complejo QRS (que indica el inicio de la despolarización ventricular).

Ver, por ejemplo:

- AHFS Drug Information 2017. McEvoy GK, ed. Lidocaine Hydrochloride. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2017;
- Baxter Healthcare Corporation. Lidocaine hydrochloride and 5% Dextrose Injection, USP prescribing information. Deerfield, IL; 1998;
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction); and
- The American Heart Association. Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2005; 112 (Suppl I): IV1-211.

Eur. J. Pharmacol. 2010, 644, 120 divulga lidocaína para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la muerte súbita cardíaca

Circ. Res. 1956, 4, 680 divulga la lidocaína para su uso en la interrupción de la fibrilación ventricular en un método de reanimación cardíaca.

Por lo tanto, está bien establecido que la lidocaína es un tratamiento a corto plazo para ser utilizado en respuesta a una situación de emergencia, potencialmente mortal. El fármaco no se administra durante más tiempo del necesario y es administrado por un electrofisiólogo (especialista en arritmias).

Existe una situación similar para la amiodarona. La utilización de agentes antiarrítmicos en el Reino Unido para las arritmias ventriculares después del infarto de miocardio ha sido sustituida por el uso de desfibriladores cardíacos implantables (DCI) que pueden desfibrilar estas arritmias en grupos de alto riesgo. Para los pacientes que tienen una gran carga de arritmias y choques desagradables, la amiodarona a menudo se da como un complemento para reducir la frecuencia de los choques. Solo se utiliza en esta situación de riesgo muy alto, ya que produce efectos secundarios desagradables, y a veces muy graves, (es decir, fibrosis pulmonar y daño hepático severo).

Breve descripción de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento, como se define en la reivindicación 1.

Específicamente, la presente invención reivindicada proporciona una composición farmacéutica que comprende el N-óxido de lidocaína (LNO), o una sal farmacéutica aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento, el método que es un tratamiento profiláctico para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada a la fibrilación ventricular (FV) en un sujeto. Por lo que la composición se proporciona al torrente sanguíneo del sujeto a través de la membrana mucosa oral o a través de la absorción pulmonar en los pulmones o por administración IV.

La presente invención ha determinado que existe la necesidad de un régimen de tratamiento profiláctico, para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca por fibrilación ventricular (FV) en pacientes con alto riesgo de FV.

Los pacientes con alto riesgo de FV generalmente se clasificarían en una de tres categorías: los que corren un alto riesgo de sufrir un infarto de miocardio, aquellos que sufren actualmente un infarto de miocardio y los que han sufrido un infarto de miocardio con anterioridad.

Este nuevo régimen de tratamiento no solo reduciría la tasa de mortalidad debido a la prevalencia de la muerte súbita cardíaca, sino que también reduciría las cargas de tiempo y costo en el servicio de salud que actualmente están asociados con problemas cardíacos.

En la actualidad no existen fármacos antiarrítmicos de uso rutinario para pacientes en ninguna de estas categorías, excepto el uso de betabloqueantes en la fase crónica posterior al infarto de miocardio, donde se reduce la fracción de eyección. Los betabloqueantes no son agentes antiarrítmicos particularmente eficaces y se utilizan predominantemente por sus efectos beneficiosos en el remodelado del ventrículo izquierdo y en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

- Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el N-óxido de lidocaína (LNO), o una sal farmacéutica aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento, el método que es un tratamiento profiláctico para prevenir la muerte súbita cardíaca asociada a FV en un sujeto, por lo que la composición se proporciona al torrente sanguíneo del sujeto a través de la membrana mucosa oral, o a través de la absorción pulmonar en los pulmones, o por administración intravenosa (IV).
- LNO es un N-óxido de amina terciaria alifática de lidocaína, que no es nuevo *per se*: Se ha conocido en la técnica durante varios años. Sin embargo, no se ha utilizado previamente como tratamiento profiláctico para la FV.
- Por ejemplo, WO2005/044233 describe una formulación que contiene N-óxido de lidocaína para inhibir la inflamación en pulmones asmáticos. La formulación se puede suministrar como un aerosol.
- La formación de aminas terciarias alifáticas como N-óxidos se estudió en una tesis doctoral de Pamela Tien, Universidad De Montfort, mayo de 1999. Se estudió el metabolismo reductor de los N-óxidos y se identificó en los tejidos de rata que el LNO se reduce a lidocaína en ausencia de oxígeno, sin que se detecten otros metabolitos.
- Sin embargo, como se señaló anteriormente, ha sido bien aceptado en este campo técnico que la lidocaína es solo un tratamiento a corto plazo en respuesta a una situación de emergencia que amenaza la vida. Es solo en esa situación de vida o muerte donde los riesgos de causar hipotensión, arritmia, bloqueo cardíaco, colapso cardiovascular y/o bradicardia están justificados por los posibles efectos anti-arrítmicos que salvan vidas. La lidocaína no se administra por más tiempo del necesario porque de lo contrario los riesgos significativos superan los beneficios. Los efectos secundarios de la lidocaína pueden ser fatales.
- Los estudios e investigaciones que ahora se llevan a cabo en relación con la presente invención muestran que el LNO se puede proporcionar como un tratamiento profiláctico seguro y eficaz, antes de que se produzca fibrilación ventricular.
- Como se señaló anteriormente, hasta ahora los estudios no han mostrado ningún beneficio neto de mortalidad con la administración profiláctica de agentes antiarrítmicos, y de hecho hay algunos estudios que muestran daños. En otras palabras, en el mejor de los casos los efectos secundarios anulan cualquier beneficio, y por lo tanto no hay una mejora general de la tasa de supervivencia.
- La presente invención ha determinado que el LNO se puede proporcionar como un tratamiento profiláctico, antes de que ocurra la fibrilación ventricular, sin los efectos perjudiciales normalmente asociados con antiarrítmicos, por ejemplo, los efectos cardiotóxicos de la lidocaína. LNO tiene un beneficio neto para las tasas de supervivencia. Por lo tanto, el LNO es un tratamiento profiláctico seguro y eficaz.
- En este sentido, cuando se administra LNO al torrente sanguíneo antes del infarto, esto tiene una eficacia sorprendente en la prevención de la FV que se produce después de que se produzca un infarto, y por lo tanto mejora las tasas de supervivencia para el grupo de pacientes tratados, y en la mejora de la tasa de supervivencia cuando se produce FV.
- Significativamente, lo hace sin ningún signo de toxicidad.
- Es sorprendente, con base en lo que se conoce por otros agentes antiarrítmicos, que existe una falta de cardiotoxicidad fuera del objetivo que logre una buena eficacia contra la FV, permitiendo así su uso seguro y efectivo en un entorno profiláctico.
- Específicamente, el N-óxido de lidocaína se puede administrar sin signos de reducción excesiva en la función contráctil, disminución de frecuencia cardíaca, bloqueo cardíaco completo o asistolia. Esto se ha demostrado cuando el N-óxido de lidocaína se administra al torrente sanguíneo de la rata antes de un infarto (y, por lo tanto, antes de la FV), mediante administración intravenosa o a través de la membrana mucosa oral.
- No hay necesidad de tratar de limitar la dosis del LNO, porque no tiene los efectos secundarios adversos conocidos para otros agentes antiarrítmicos.
- Para una dosis dada, el efecto global neto sobre la vida y salud del sujeto, en términos de reducción de la FV cuando se compara con efectos secundarios perjudiciales, por ejemplo, cardiotoxicidad, es sorprendentemente bueno. Existe un claro beneficio neto, que hace que el LNO sea un profiláctico eficaz y seguro, mientras que lo que se conoce y entiende en la técnica a partir de estudios para otros agentes antiarrítmicos es que existe una ganancia neta cero o incluso una desventaja neta al usarlos profilácticamente.
- Es evidente que no se utilizan regímenes de tratamiento que tengan una ganancia neta de aproximadamente cero, debido a consideraciones de costo, así como a consideraciones de salud y seguridad.

Durante los estudios en ratas anestesiadas, el tratamiento con LNO directamente al torrente sanguíneo antes del infarto de miocardio podría dar una tasa de supervivencia de 100% para las ratas, sin que haya efectos adversos tal como hipotensión, arritmias, bloqueo cardíaco, colapso cardiovascular o bradicardia.

5 Como se señaló anteriormente, ha habido una necesidad larga y continua de tratamientos para las arritmias ventriculares, tal como la taquicardia ventricular (TV) y la FV, para reducir los casos de muerte cardíaca repentina.

10 Sin embargo, también ha habido una comprensión establecida desde hace mucho tiempo de que cuando los agentes antiarrítmicos se usan profilácticamente, generalmente hacen más daño que bien. El ensayo CAST en la década de 1980 mostró un incremento de tres veces en el riesgo de mortalidad con el uso de flecainida en pacientes con alto riesgo de TV o FV después de un infarto de miocardio. La terapia de lidocaína con lidocaína para la FV o TV es un tratamiento a corto plazo administrado únicamente en respuesta a una situación de emergencia que amenaza la vida.

Por lo tanto, ha habido poco desarrollo adicional en el campo de la profilaxis antiarrítmica desde estos estudios. El uso de profilaxis antiarrítmica en el contexto de pacientes con alto riesgo de infarto de miocardio, o incluso en pacientes con infarto de miocardio en evolución continua, no está respaldado por pautas internacionales que incluyen AHA y ESC.

15 La presente invención cambia esa posición. La presente invención proporciona la comprensión nueva y útil de que el N-óxido de lidocaína se puede proporcionar de manera segura y efectiva al torrente sanguíneo de un sujeto de una manera profiláctica. Esto puede ser como un tratamiento posterior al infarto, es decir, como profilaxis contra la FV potencial posterior al infarto, o puede ser como un régimen de tratamiento profiláctico antes del infarto para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con la FV (una aplicación a la que la lidocaína no es muy ciertamente adecuada).

20 Por lo tanto, a los pacientes con alto riesgo de FV debido a estar en alto riesgo de un infarto de miocardio se les puede proporcionar un régimen de tratamiento profiláctico antes del infarto para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV.

Mientras tanto, a los pacientes con alto riesgo de FV debido a que actualmente tienen un infarto de miocardio se les puede proporcionar un régimen de tratamiento profiláctico como profilaxis contra la FV potencial posterior al infarto.

25 Además, a los pacientes con alto riesgo de FV debido a haber tenido previamente (y sobrevivido) un infarto de miocardio se les puede proporcionar un régimen de tratamiento profiláctico antes de cualquier nuevo infarto, para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV.

Por lo tanto, se proporcionan en primer lugar tratamientos profilácticos para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV para pacientes que nunca han tenido un infarto, pero que están en riesgo de infarto de miocardio.

30 También se proporcionan tratamientos profilácticos para prevenir la muerte cardíaca repentina asociada con FV para pacientes que han tenido (y sobrevivido) previamente un infarto, que están en riesgo de un infarto de miocardio adicional.

También se ofrecen en tercer lugar tratamientos profilácticos para prevenir la muerte súbita cardíaca asociada a la FV en pacientes que actualmente tienen un infarto de miocardio, para evitar que se produzca la FV. Como se señaló anteriormente, muchos pacientes sobreviven a un infarto de miocardio inicial, pero mueren por la FV después del infarto.

35 Los dos primeros tratamientos profilácticos son tratamientos profilácticos regulares que se pueden utilizar a medio y largo plazo. Se utilizan de forma continua en el grupo de pacientes para prevenir la muerte súbita cardíaca asociada a la FV. Pueden usarse durante un período de semanas o meses o incluso años. Se pueden administrar regularmente, por ejemplo, una o dos veces al día.

40 El tercer tratamiento profiláctico es un tratamiento profiláctico a corto plazo. Se puede utilizar sobre una base reactiva en respuesta al infarto, para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV. Se puede administrar en el lugar de un infarto y/o en una ambulancia u otro vehículo en ruta a un hospital u otro centro médico. Se puede administrar en una o más ocasiones separadas. Esto puede ser ad hoc, o se puede administrar durante un período de horas o días.

Descripción detallada de la invención

45 La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método profiláctico de tratamiento, como se define en la reivindicación 1. La presente invención, por lo tanto, se refiere a un tratamiento profiláctico (preventivo), es decir, un tratamiento dirigido a prevenir la muerte súbita cardíaca asociada a FV. En una realización, el tratamiento minimiza, o inhibe parcial o completamente, la aparición de FV. En otra realización, se produce FV pero no conduce a muerte cardíaca súbita.

La presente invención puede reducir la frecuencia o gravedad de la FV. El tratamiento profiláctico (preventivo) de la

presente invención no requiere una exclusión absoluta de FV, aunque en algunas realizaciones esto se puede lograr. Por el contrario, este término incluye disminuir la posibilidad de aparición de FV y/o mejorar la supervivencia después de la desfibrilación de la FV.

5 Por lo tanto, en el contexto de la comprensión de la invención, se describe un método de tratamiento pero no se reivindica, el método que es un tratamiento profiláctico, cuyo método comprende la administración de una composición que comprende LNO, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al torrente sanguíneo de un sujeto a través de la membrana mucosa oral, o mediante absorción pulmonar en los pulmones, o mediante IV, previniendo así la aparición de FV en el sujeto o reduciendo la gravedad de FV en el sujeto.

10 Al prevenir la aparición de FV en el sujeto o reducir la gravedad de la FV, el método sirve para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV en el sujeto.

Se apreciará que el tratamiento profiláctico (preventivo) de la presente invención puede mejorar las posibilidades del sujeto de sobrevivir a la FV cuando se usa terapia de desfibrilación y/o reperusión posterior al inicio de la FV. No se reivindican métodos que impliquen desfibrilación y/o terapia de reperusión.

15 Por lo tanto, en el contexto de la comprensión de la invención, se describen métodos para reducir la aparición y/o mejorar la supervivencia a pesar de la aparición de FV en un sujeto, pero no se reivindican, los métodos que comprenden proporcionar al torrente sanguíneo de un sujeto a través de la membrana mucosa oral o mediante administración IV una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende LNO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También en el contexto de la comprensión de la invención, se describen métodos para reducir la probabilidad de muerte cardíaca súbita asociada con FV en un sujeto, pero no se reivindican, los métodos que comprenden proporcionar al torrente sanguíneo de un sujeto a través de la membrana mucosa oral, a través de absorción pulmonar en los pulmones, o mediante administración IV, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende LNO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Como se señaló anteriormente, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método profiláctico de tratamiento, como se define en la reivindicación 1. El tratamiento es para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV, ventajosamente sin que haya efectos adversos tal como uno o más de hipotensión, arritmias, bloqueo cardíaco, colapso cardiovascular o bradicardia. En una realización, el tratamiento es para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con FV, sin que haya ningún signo medible de bloqueo cardíaco u otra cardiotoxicidad.

El tratamiento preventivo se proporciona adecuadamente a un sujeto con mayor riesgo de un ataque cardíaco.

30 El sujeto puede ser un mamífero, en particular un ser humano, especialmente un ser humano adulto.

Sin embargo, se puede contemplar que el sujeto podría ser un niño. El niño humano puede estar en riesgo de FV, por ejemplo, debido a una cardiopatía congénita.

35 En una realización, el sujeto está en mayor riesgo de un ataque al corazón debido a su edad. Por ejemplo, el sujeto puede ser un hombre de 45 años o más (por ejemplo, 50 o más, o 55 o más, o 60 o más, o 65 o más, o 70 o más), o una mujer de 55 o más años (por ejemplo, 60 o más, o 65 o más, o 70 o más).

En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a tener antecedentes familiares de ataque cardíaco o enfermedad de la arteria coronaria (EAC), por ejemplo, tener un padre o hermano o abuelo que haya tenido previamente un ataque cardíaco o un diagnóstico de EAC.

40 En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a tener colesterol en sangre alto, por ejemplo, a un nivel de 240 mg/dl o superior.

En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a tener presión arterial alta, por ejemplo, a un nivel de 140 sobre 90 o superior.

En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a la presencia de una afección autoinmune o inflamatoria de larga duración.

45 En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a que se le ha diagnosticado diabetes mellitus.

En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a que se le ha diagnosticado enfermedad

de la arteria coronaria (EAC).

En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de un ataque cardíaco debido a cualquiera de las realizaciones anteriores en combinación con un estrés agudo iatrogénico o accidental, tal como cirugía mayor o trauma agudo que causa pérdida de sangre.

- 5 En una realización, el sujeto tiene un mayor riesgo de isquemia coronaria por otras causas que pueden resultar en arritmias similares, por ejemplo, vasoespasmo coronario (causado por drogas, tal como cocaína, o como parte de la enfermedad vasoespástica coronaria), enfermedad de Kawasaki, hipoxia sistémica, derivación cardiopulmonar, arteritis de Takayasu y otras vasculitis de vasos grandes, disección de la arteria aórtica/coronaria o estenosis aórtica grave.

- 10 La composición que comprende LNO, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar como una intervención profiláctica regular. Esto se aplica en particular a pacientes que nunca han tenido un infarto, pero están en riesgo de infarto de miocardio, y también a pacientes que han tenido (y sobrevivido) previamente un infarto, que están en riesgo de un infarto de miocardio adicional.

- 15 Por lo tanto, la composición se puede administrar como un tratamiento profiláctico regular, de mediano a largo plazo. La composición se puede usar como un régimen de tratamiento durante un período de semanas, por ejemplo, durante dos o más semanas, o durante un mes o más, o durante tres meses o más, o durante seis meses o más, o durante un año o más. Durante ese período de tiempo, la composición se puede administrar regularmente, por ejemplo, una o dos veces por semana o más, tal como una o dos veces al día.

- 20 En una realización, la composición se administra al menos una vez al mes, por ejemplo, una o dos veces a la semana o con más frecuencia. Se puede administrar una vez cada dos días, o con más frecuencia. En una realización, la composición se administra al menos diariamente, tal como una vez al día o dos veces al día, por ejemplo, cada mañana y/o cada noche.

- 25 Sin embargo, la composición que comprende LNO, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar como una intervención profiláctica a más corto plazo. Esto se aplica en particular a pacientes que actualmente tienen un infarto de miocardio, la profilaxis que es para prevenir la FV que se produce después del infarto. Como se señaló anteriormente, muchos pacientes sobreviven a un infarto de miocardio inicial, pero mueren por la FV después del infarto.

- 30 Por lo tanto, la composición se puede administrar como un tratamiento profiláctico a corto plazo. La composición se puede administrar una vez o dos veces o más sobre una base ad hoc, por ejemplo, en la ubicación del infarto y/o en una ambulancia u otro vehículo mientras se transporta al paciente con el infarto al hospital u otro centro médico. La composición se puede usar como un régimen de tratamiento durante un período de horas, por ejemplo, durante una o dos o más horas, o durante seis o más horas, durante 12 o más horas, durante 24 horas o más, durante 48 horas o más, o durante una semana o más. Durante ese período de tiempo, la composición se puede administrar opcionalmente de manera regular, por ejemplo, una o dos veces por hora, o una o dos veces al día.

- 35 La composición se administra al torrente sanguíneo del sujeto a través de la membrana mucosa oral, o mediante absorción pulmonar en los pulmones, o mediante administración IV. La administración no es a través del sistema digestivo. En una realización, la composición se puede administrar al torrente sanguíneo del sujeto a través de la membrana mucosa oral o mediante administración IV. En una realización, esto es mediante administración IV, administración bucal o administración sublingual. Sin embargo, también se contempla la administración a través de la mucosa gingival o a través de la mucosa palatina.

- 40 En una realización, la composición se administra al torrente sanguíneo del sujeto a través de las membranas mucosas orales, por ejemplo, mediante el uso de administración bucal o administración sublingual.

- 45 Un efecto beneficioso del régimen profiláctico de la presente invención es que si el sujeto sufre un ataque cardíaco repentino, es significativamente menos probable que el sujeto desarrolle FV. Como se analizó anteriormente, la FV comúnmente conduce a la muerte a los pocos minutos del inicio de los síntomas, sin dar tiempo a que llegue la asistencia. Al reducir la probabilidad de FV, hay tiempo para que el sujeto reciba asistencia médica, por ejemplo, para llegar al hospital y recibir terapia de perfusión, y/o recibir tratamiento de desfibrilación.

- Del mismo modo, si el sujeto tiene un ataque cardíaco (infarto de miocardio), el régimen profiláctico de la presente invención se puede usar en ese momento, de modo que es significativamente menos probable que el sujeto desarrolle una FV posterior. Por lo tanto, esto puede dar tiempo para que el sujeto reciba asistencia médica, por ejemplo, para llegar al hospital y recibir terapia de perfusión, y/o para recibir tratamiento de desfibrilación.

- 50 La terapia de perfusión puede comprender la administración de fármacos y/o cirugía, con el fin de restablecer el flujo sanguíneo a través o alrededor de arterias bloqueadas. Los fármacos pueden ser trombolíticos y/o fibrinolíticos. La cirugía puede ser un procedimiento endovascular mínimamente invasivo, tal como una intervención coronaria percutánea (PCI)

seguida de una angioplastia coronaria, o puede ser una cirugía de derivación que injerta arterias alrededor de bloqueos.

- 5 La cantidad de LNO, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionada por la composición puede ser 1 μM o superior, tal como 5 μM o superior, por ejemplo, 10 μM o superior o 15 μM o superior o 20 μM o superior. En una realización, la cantidad puede ser de 1 a 1000 μM o más, tal como de 5 a 500 μM o más, por ejemplo, de 10 a 300 μM o más. Puede ser de 10 a 750 μM , o de 10 a 700 μM , o de 10 a 650 μM o de 10 a 600 μM . Puede ser de 10 a 200 μM , o de 10 a 150 μM , o de 10 a 100 μM . Puede ser de 20 a 200 μM , o de 20 a 150 μM , o de 20 a 100 μM . Puede ser de 10 a 200 μM , o de 10 a 150 μM , o de 10 a 100 μM .
- 10 El LNO, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto como una dosis unitaria de 0,1 mg/kg o superior, tal como 0,5 mg/kg o superior o 1 mg/kg o superior o 1,5 mg/kg o superior. En una realización, la dosis puede ser de 0,1 a 30 mg/kg o más, tal como 0,5 a 25 mg/kg o más, o 1 a 20 mg/kg o más, o 1,5 a 15 mg/kg o más. En una realización, la dosis puede ser de 0,1 a 20 mg/kg o más, tal como 0,5 a 15 mg/kg o más, o 1 a 10 mg/kg o más, o 1,5 a 5 mg/kg o más. Puede ser de 0,5 a 30 mg/kg, tal como 0,5 a 25 mg/kg o 0,5 a 20 mg/kg o 0,5 a 15 mg/kg. Puede ser de 1 a 20 mg/kg, tal como 1 a 15 mg/kg o 1 a 10 mg/kg o 1 a 5 mg/kg. Puede ser de 2 a 20 mg/kg, tal como 2 a 15 mg/kg o 2 a 10 mg/kg o 2 a 5 mg/kg. Puede ser de 3 a 20 mg/kg, tal como 3 a 15 mg/kg o 3 a 10 mg/kg o 3 a 5 mg/kg.
- 15 El LNO, o una sal farmacéutica aceptable, se puede administrar al sujeto como una dosis de infusión de 0,01 mg/kg/min o superior, tal como 0,05 mg/kg/min o superior o 0,1 mg/kg/min o superior o 0,2 mg/kg/min o superior. En una realización, la dosis puede ser de 0,01 a 10 mg/kg/min o más, tal como 0,05 a 5 mg/kg/min o más o 0,1 a 2 mg/kg/min o más o 0,2 a 1 mg/kg/min o más. Puede ser de 0,1 a 10 mg/kg/min, tal como 0,1 a 5 mg/kg/min o de 0,1 a 2 mg/kg/min o de 0,1 a 1 mg/kg/min.
- 20 La composición se administra directamente al torrente sanguíneo del sujeto, a través de la membrana mucosa oral, o mediante absorción pulmonar en los pulmones, o mediante IV. Por lo tanto, el agente activo tiene acceso directo a la circulación sistémica.

En una realización, la composición se puede colocar dentro de la cavidad oral del sujeto adyacente a la mejilla para la administración bucal.
- 25 En otra realización, la composición se puede colocar entre el labio superior y las encías para permitir la administración gingival.

En otra realización, la composición se puede administrar por vía sublingual a un sujeto colocando la forma de dosificación oral debajo de la lengua del sujeto. Después de colocar la composición debajo de la lengua, el sujeto debe evitar comer, beber y hablar para mantener la composición en su lugar y evitar tragar. En un ejemplo, el sujeto puede mantener la composición bajo la lengua entre aproximadamente 10 segundos y aproximadamente 2 minutos antes de tragar, por ejemplo, entre aproximadamente 15 segundos y aproximadamente 1 minuto.
- 30 En una realización, la composición se puede administrar por inhalación en los pulmones, lo que permite la absorción pulmonar en los pulmones, por ejemplo, la composición puede estar en forma de un aerosol para inhalación.
- 35 WO2005/044233 describe una formulación que contiene N-óxido de lidocaína para inhibir la inflamación en pulmones asmáticos, y la formulación se puede administrar como un aerosol. Por lo tanto, se pueden seguir las enseñanzas de este documento con respecto a la formulación de LNO como un aerosol.

En una realización, la composición se autoadministra, es decir, el sujeto toma la composición por sí mismo, por ejemplo, mediante administración bucal o sublingual o gingival, o mediante inhalación en sus pulmones. Esto es especialmente en una situación en la que la composición se administra a un sujeto que nunca ha tenido un infarto, pero que está en riesgo de infarto de miocardio, o un sujeto que ha tenido (y sobrevivido) previamente un infarto, que está en riesgo de un infarto de miocardio adicional.
- 40 En una realización, la composición se administra por un primer auxiliar o paramédico. Esto es especialmente en una situación en la que la composición se administra a un sujeto que tiene un infarto de miocardio, como profilaxis contra la FV potencial posterior al infarto.
- 45 En una realización, la composición no se administrada por un electrofisiólogo (especialista en arritmias).

La presente invención en una realización utiliza LNO. En otra realización, usa una sal farmacéuticamente aceptable de LNO.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de ácido o metal alcalinotérreo no tóxica de LNO. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del LNO, o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente.
- 50

Sales ácidas representativas incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, citrato, maleato y tartrato. Los metales alcalinotérreos representativos de sales de metales alcalinos incluyen sales de sodio, potasio, calcio y magnesio.

La composición usada en la presente invención incluye adecuadamente un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia estándar en este campo.

10 Si la composición es para administración IV, puede incluir adecuadamente un portador farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tal como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4 metanol, éteres tal como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

- 15 Las composiciones administradas IV contendrán típicamente de aproximadamente 60% o más en peso del portador farmacéutico, por ejemplo 70% o más, o 75% o más, o 80% o más, tal como de 70% a 99,5% o de 75% a 95%.

Las composiciones administradas IV contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo.

- 20 Los conservantes y amortiguadores también se pueden usar en las composiciones administradas IV. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, estas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en esta formulación varía preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente simple que tiene el EHL anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el EHL deseado.

- 25 Los tensioactivos que se pueden usar adecuadamente incluyen la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

- 30 Las composiciones administradas IV pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectación que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano.

- 40 Las composiciones administradas IV pueden estar alternativamente en forma de una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro de sodio isotónico y soluciones de glucosa isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tal como ácido oleico, pueden utilizarse en la preparación de inyectables.

- 45 Si la composición es para administración a la mucosa oral, puede incluir adecuadamente un portador seleccionado de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, tal como ProSolv® SMCC 90 (disponible comercialmente de JRS Pharma, Patterson, NY, EE. UU.), dextrosa, manitol, sorbitol, maltodextrina, maltitol y combinaciones de los mismos.

- 50 En una realización, la composición puede comprender de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de portador en peso, por ejemplo, de aproximadamente 30% a aproximadamente 85%, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 83%, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 80%, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% en peso.

Si la composición es para administración a la mucosa oral, puede comprender adecuadamente un agente amortiguador suficiente para alcanzar un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0 en la mucosa oral. En un ejemplo, la

composición puede alcanzar un pH dentro de la cavidad oral de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,9, en otro ejemplo de aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,8, y en otro ejemplo de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 7,6.

5 En una realización, el agente amortiguador puede ser cualquier excipiente básico. Los ejemplos no limitantes de agentes amortiguadores pueden incluir meglumina, glicina, carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, amortiguador de fosfato, hidróxido de magnesio y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el agente amortiguador se selecciona de meglumina, glicina y combinaciones de las mismas.

10 Para incrementar el paso del LNO a través de la mucosa oral, se pueden usar uno o más potenciadores de permeabilidad en la composición. Se puede usar cualquier potenciador de permeabilidad eficaz para incrementar la permeabilidad oral. Los ejemplos no limitantes de potenciadores de permeabilidad incluyen sales biliares, tensioactivos, tensioactivos sintéticos, ciclodextrinas, disolventes y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el potenciador de permeabilidad puede ser dodecilsulfato de sodio, estearato de polietilenglicol (PEG)-8 (disponible comercialmente de Croda, Inc., Edison, NJ, EE. UU.), amortiguador citrato, ácido oleico, caprato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, mentol y combinaciones de los mismos. En una realización, el potenciador de permeabilidad se puede seleccionar de caprato de sodio, cloruro de cetilpiridinio y combinaciones de los mismos. En una realización, el potenciador de permeabilidad es caprato de sodio. En una realización, el potenciador de la permeabilidad es cloruro de cetilpiridinio.

20 En una realización, la composición para administración a través de la mucosa oral puede contener aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de potenciador de permeabilidad en peso, tal como de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 6%, por ejemplo, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 1,5% en peso.

En una realización, la composición para administración a través de la mucosa oral puede comprender además un desintegrante, un lubricante u otros excipientes como se entendería y se usaría fácilmente en la técnica.

25 La composición para administración a través de la mucosa oral puede comprender un desintegrante. Se puede incluir un desintegrante para formular una desintegración rápida de la composición después de la administración. Ejemplos no limitantes de desintegrantes pueden incluir crospovidona, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma guar, alginato de sodio y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de desintegrante en peso, por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso.

30 La composición para administración a través de la mucosa oral puede comprender un lubricante. Ejemplos no limitantes de lubricantes pueden incluir estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, talco, polietilenglicol, aceite mineral y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de lubricante en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,5%, o de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1% en peso.

La composición para administración a través de la mucosa oral puede comprender excipientes adicionales, que incluyen, pero no se limitan a: aglutinantes tales como lactosa, almidón y jarabe de maíz; deslizantes tal como dióxido de silicio coloidal y talco; conservantes y estabilizantes.

40 La composición para administración a través de la mucosa oral también puede incluir uno o más aromatizantes, por ejemplo, puede comprender edulcorantes, estimulantes, agentes saborizante, agentes salivantes o combinaciones de los mismos.

45 La composición para administración a través de la mucosa oral se puede proporcionar en cualquier forma de dosificación oral adecuada. Ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas orales pueden incluir tabletas, píldoras, cápsulas, tabletas liofilizadas, pastillas para chupar, polvos, sustancias granulares, películas y fluidos dispersables. En una realización, la composición para administración bucal o sublingual se puede proporcionar como una tableta, píldora, cápsula, tableta liofilizada o pastilla.

La invención anterior se puede entender mejor a partir de los siguientes ejemplos, que se presentan con fines de ilustración y no se propone que limiten el alcance de la invención.

Ejemplos

50 Ejemplo 1 - ratones y ratas anestesiados intactos

Se llevaron a cabo experimentos para determinar si el N-óxido de lidocaína (LNO) reducirá o eliminará las arritmias que

se presentan de forma temprana después de la oclusión de la arteria coronaria izquierda.

Etapas 1:

Se realizó un estudio de toxicidad inicial en ratones anestesiados con pentobarbitona. Una dosis de bolo de 100 mg/kg i.v. Se administró LNO a los ratones.

- 5 Se encontró que esta dosis era bien tolerada.

Etapas 2:

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la tolerabilidad en ratas anestesiadas con pentobarbitona. Dos ratas se infundieron con 60 mg/kg i.v. LNO más de 20 minutos.

Se encontró que esta dosis es tolerada.

- 10 Se supuso que el vehículo de solución salina no tenía efecto, con base en los datos de controles similares en más de 900 ratas.

Etapas 3:

Se estudiaron grupos de ratas hembra, cada uno en el intervalo de peso de 200-300g.

- 15 El protocolo utilizado siguió el utilizado en muchos estudios previos que buscaban datos relacionados con la dosis para nuevos compuestos y fármacos de referencia.

Cinco minutos después del inicio de la administración de fármaco, se ocluyó la arteria coronaria principal izquierda (J Mol Cell Cardiol 19: 399-419 1987). Esto causó una región de isquemia (verificada por la zona ocluida, ZO) que se mantuvo durante la duración del período de observación (30 minutos) durante el cual se producen arritmias graves causadas por la isquemia cardíaca resultante (J Mol Cell Cardiol 19: 399-419 1987).

- 20 Este estudio no fue aleatorizado, pero progresó de una dosis baja a una dosis alta.

Los resultados se evaluaron versus a una base de datos histórica de 140 ratas tratadas de manera idéntica (infusión de solución salina al 0,8% y ligadura de arterias coronarias).

Dosis probadas:

- 25
- Dosis total de 3 mg/kg de LNO en solución salina al 0,9%, administrada como 0,1 ml/kg/min de 1,5 mg/ml durante 20 minutos.
 - Dosis total de 10mg/kg de LNO en solución salina al 0,9%, administrada como 0,1 ml/kg/min de 5 mg/ml durante 20 minutos.
 - Dosis total de 30 mg/kg de LNO en solución salina al 0,9%, administrada como 0,1 ml/kg/min de 15 mg/ml durante 20 minutos.
- 30
- Dosis total de 100 mg/kg de LNO en solución salina al 0,9%, administrada como 0,1 ml/kg/min de 50 mg/ml durante 20 minutos

Procedimientos:

- 35
- A partir del ECG, se determinaron el PR y QT y la frecuencia cardíaca.
 - A partir de un catéter de arteria femoral, se monitorizó la presión arterial (PA).
 - La puntuación arritmica (PA) se determinó contando el número de latidos prematuros ventriculares (LPV) y la aparición de taquicardia ventricular (TV) y fibrilación (FV) (Cardiovasc Res 22: 656-665, 1988).
 - La zona de oclusión (ZO) se midió en peso (g) usando un método de exclusión de colorante (J Mol Cell Cardiol 19: 399-419 1987).

Resultados:

ES 2 951 697 T3

	PR pre- fármaco	PR pre- oclusión	PR oclusión 5'	PR oclusión 10'	PA/FC pre- fármaco	PA/FC pre- oclusión	PA/FC oclusión 5'	PA/FC oclusión 10'	PA	FV	TV	ZO
3 mg/kg	44	45	45	46	97/364	102/357	72/404	33/366	7	1	6	40
	51	52	52	53	100/406	118/398	116/470	121/466	3	0	2	42
	47	45	47	49	106/377	136/389	62/354	109/411	5	0	13	34
	45	45	40	40	127/443	129/447	117/466	133/476	3	0	10	38
Valores promedio	46,75	46,75	46	47	107,5/397,5	121,25/423,5	91,75/423,5	99/429,5	4,5	0,25	7,75	38,5
10 mg/kg	48	45	47	63	118/392	124/387	127/399	133/407	1	0	1	38
	47	47	51	54	116/431	117/410	98/437	97/433	3	0	8	40
	46	43	43	47	122/407	124/394	126/397	127/394	1	0	0	31
Valores promedio	47	45	47	54,67	118,67/410	121,67/397	117/411	119/411,33	1,67	0	3	36,33
30 mg/kg	41	39	43	50	100/379	96/348	92/391	83/372	1	0	0	42
	40	42	46	46	99/401	84/372	108/401	104/409	0	0	0	35
	42	37	46		89/414	78/389	95/482		5	6	66	41
Valores promedio	41	39,33	45	48	96/398	86/369,67	98,33/424,67	93,5/390,5	2	2	22	39,33
100 mg/kg	49	34	46	43	93/397	76/305	71/317	76/323	1	0	0	35
	43	40	45		99/450	82/381	80/416	Muerto	7	1	11	38
	44	44	51	47	99/436	87/391	BP perdido	BP perdido	0	0	0	39
Valores promedio	45,33	39,33	47,33	45	97/427,67	81,67/359			2,67	0,33	3,67	37,33
Media de 140 control es					96/374	100/363		100/360	6,1	0,4	14	39

Clave:

Pr = intervalos PR (mseg);

PA = presión arterial (mmhg);

FC = frecuencia cardíaca (latidos/min);

As = Puntuación de arritmias;

FV = Fibrilación ventricular (número de episodios);

TV = taquicardia ventricular (número de episodios);

Oz = zona ocluida (% del peso ventricular total que se hizo isquémico por ligadura coronaria).

Comentarios:

5 Durante 30 min de isquemia regional, la puntuación de arritmia (PA), que refleja la gravedad de las arritmias ventriculares, se redujo significativamente mediante el uso de cada dosis de LNO probada: es decir, 3, 10, 30 y 100 mg/kg de LNO. En particular, se observa que el grupo de dosis de 10 mg/kg logró una puntuación media de PA de 1,67, en comparación con el valor medio del control que fue de 6,1.

Con una incidencia cero de episodios de fibrilación ventricular (FV), el grupo de dosis de 10 mg/kg logró la máxima eficacia.

10 No hubo evidencia de acciones fuera del objetivo a dosis de LNO de hasta 30 mg/kg, como lo indican la frecuencia cardíaca y la presión arterial. 10 minutos después de la ligadura coronaria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial promedio fueron de 94 mmHg y 391 latidos/min, respectivamente, en el grupo de 30mg/kg, versus a los valores de control de 100 mmHg y 360 latidos/min. La dosis más alta de LNO (100 mg/kg) mostró evidencia de acciones fuera del objetivo, con una muerte debido a convulsiones (un efecto adverso típico de la lidocaína).

Conclusión:

El LNO tiene una actividad antiarrítmica eficaz durante la isquemia regional.

15 La actividad se observa a dosis tan bajas como 3 mg/kg, y sin efectos fuera del objetivo a hasta 30 mg/kg i.v. Esto indica una ventana terapéutica que se extiende al menos diez veces desde la dosis eficaz umbral.

Ejemplo 2 - corazón de rata aislado

Elección de modelo:

- 20 · Corazón aislado de rata, isquemia regional de 30 min (ligadura coronaria)
- Alta susceptibilidad basal a FV
- Alcance para la detección de supresión de FV por fármacos

Soluciones de prueba:

- 25 · Control (solo vehículo de solución salina)
- 15 µm de lidocaína en solución salina
- 150 µm de lidocaína en solución salina
- 15 µm de LNO en solución salina
- 150 µm de LNO en solución salina

Método:

- 30 · Ensayo aleatorizado, ciego y con el poder estadístico requerido
- Grupos de n=12 corazones de rata
- Soluciones de perfusión suministradas a través de líneas en el distribuidor
- Perfusión con solución de prueba desde 10 minutos antes de la ligadura coronaria y posteriormente
- Incidencia de FV inducida por isquemia registrada durante la isquemia de 30 min
- Muestras de tejido tomadas a 30 min

35 Resultados:

Tanto la lidocaína como el LNO son igualmente eficaces para reducir la incidencia de FV.

El intervalo PR para LNO a 15 µm es sustancialmente el mismo que el control. Por el contrario, el intervalo PR es mayor para la lidocaína de 15 µm (*) durante la isquemia de 30 min.

* P=<0,05 versus control (ANOVA de 2 vías y Dunnett)

40 La frecuencia cardíaca (lpm) durante el transcurso del ensayo para LNO a 15 µm es sustancialmente la misma que el control.

Conclusión:

El LNO fue igual de eficaz que la lidocaína en la inhibición de la FV inducida por isquemia.

El LNO no mostró ningún efecto sobre la RP, mientras que la lidocaína sí mostró un impacto en la RP.

El LNO también mostró solo un pequeño efecto en la frecuencia cardíaca.

Por lo tanto, el LNO es un medicamento viable para su uso en un tratamiento profiláctico seguro y eficaz para la FV.

5 Ejemplo 3 - Ratas anestesiadas intactas

Método:

- Ensayo aleatorizado, ciego y con el poder estadístico requerido
- Grupos de n=6 ratas anestesiadas
- Soluciones de prueba administradas IV a la vena de la cola de rata antes del infarto inducido

10 Soluciones de prueba:

- Control (solo vehículo de solución salina)
- 2mg/kg de lidocaína en bolo en solución salina
- 0,5mg/kg/min de infusión de lidocaína en solución salina
- 2mg mg/kg LNO en bolo en solución salina
- 15 · 0,5mg/kg/min de infusión de LNO en solución salina

Resultados:

20 La lidocaína y el LNO en bolo de 2 mg/kg y en infusión de 0,5 mg/kg/min son igualmente efectivos para prevenir la FV, con una supervivencia libre de FV del 67% después de 30 minutos. Esto se compara con el 0 % de estar libre de FV en el grupo de control. Las pruebas de LNO vieron un paso de tiempo más largo después del infarto antes de que hubiera un evento de FV.

Conclusión

- Tanto la lidocaína como el LNO fueron efectivos contra la FV.
- Sin embargo, la lidocaína condujo a bradiarritmias, mientras que el LNO no lo hizo.
- Por lo tanto, como un tratamiento seguro para prevenir la muerte, el LNO funcionó, pero la lidocaína no lo hizo.
- 25 · Por lo tanto, el LNO es un producto farmacéutico viable para su uso en un tratamiento profiláctico seguro y eficaz para la FV.

30 Un resumen titulado: "Desarrollo de OCT2013, un profármaco de lidocaína activado por hipoxia, para el tratamiento de la fibrilación ventricular inducida por isquemia" por L. M. Hesketh et al, en las Actas de la Sociedad Farmacológica Británica: <http://www.pa2online.org/abstracts/Vol18Issue1abst169P.pdf> incluye gráficas que muestran la efectividad de "OCT2013". No se divulgó la naturaleza química de OCT2013, porque se trataba de información confidencial perteneciente al presente solicitante, pero se puede confirmar que OCT2013 es LNO.

35 El resumen establece que "La lidocaína y OCT2013 fueron equi-eficaces en la inhibición de la FV, ya sea que se administren antes (figura 2A) o después del inicio de la isquemia (figura 2B) en la preparación de Langendorff. OCT2013 no indujo bradicardia limitante de la dosis o alargamiento del intervalo PR, en contraste con lidocaína (Figura 1A, 1B). La ligadura coronaria in vivo reveló una eficacia antiaritmica similar de OCT2013 y lidocaína a través del análisis de Kaplan Meier (Figura 3A)."

El resumen concluye que "OCT2013 inhibió la FV inducida por isquemia en modelos de rata Langendorff e in vivo de AMI, y fue tan eficaz como la lidocaína. A diferencia de la lidocaína, sin embargo, sus efectos no se limitaron por los efectos adversos sobre el gasto cardíaco, el intervalo PR o la frecuencia cardíaca. "

40 Resumen de evidencia experimental:

Sorprendentemente, se ha encontrado que el LNO es eficaz contra la fibrilación ventricular pero sin los efectos adversos sobre el gasto cardíaco, el intervalo PR o la frecuencia cardíaca observados con lidocaína. Por lo tanto, el LNO es un producto farmacéutico viable para su uso en un tratamiento profiláctico seguro y eficaz para la muerte cardíaca súbita asociada con la fibrilación ventricular.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende N-óxido de lidocaína (LNO), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, dicho método que es un tratamiento profiláctico para prevenir la muerte cardíaca súbita asociada con la fibrilación ventricular (FV) en un sujeto, por lo que la composición se proporciona al torrente sanguíneo del sujeto a través de la membrana mucosa oral o mediante absorción pulmonar en los pulmones o mediante administración IV.
2. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto es un mamífero.
3. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sujeto es un ser humano adulto.
4. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el sujeto es un hombre de 45 años o más o una mujer de 55 años o más.
5. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sujeto tiene antecedentes familiares de ataque cardíaco o enfermedad de la arteria coronaria.
6. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sujeto tiene colesterol alto en sangre.
7. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el sujeto tiene presión arterial alta.
8. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde al sujeto se le ha diagnosticado enfermedad de la arteria coronaria.
9. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición se administra como un tratamiento profiláctico regular.
10. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición se administra al menos una vez al mes.
11. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición se administra al menos una vez a la semana.
12. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición se administra al menos diariamente.
13. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición se administra a un paciente que tiene un infarto de miocardio, como profilaxis contra FV potencial posterior al infarto.
14. La composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la composición se administra al torrente sanguíneo del sujeto mediante administración IV, administración bucal o administración sublingual.