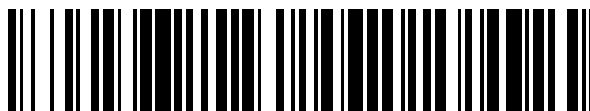


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 199**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04771640 .2**

96 Fecha de presentación: **06.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1652533**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **FÁRMACO PARA LA RALENTIZACIÓN DEL CORAZÓN QUE CONTIENE BETA BLOQUEANTE DE ACCIÓN CORTA COMO PRINCIPIO ACTIVO.**

30 Prioridad:
08.08.2003 JP 2003290301

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2012

73 Titular/es:
**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:
**HIRANO, Masaharu;
NAKAO, Kenzo;
MIZUSHIMA, Ken,;
AKISADA, Morito, y
AZUMA, Takahiro**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 374 199 T3

DESCRIPCIÓN

Fármaco para la ralentización del corazón que contiene beta bloqueante de acción corta como principio activo

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un agente que ralentiza la frecuencia cardíaca, que comprende un β -bloqueante de acción corta como principio activo.

- 10 Más específicamente, la presente invención se refiere a un agente que ralentiza la frecuencia cardíaca en pruebas de imagen diagnósticas, que comprende el β -bloqueante de acción corta clorhidrato de landiolol como principio activo.

Técnica anterior

- 15 Se dice que son necesarias dos exploraciones para diagnosticar las enfermedades cardíacas isquémicas de un modo concluyente, es decir "una gammagrafía miocárdica de esfuerzo" con el objetivo de detectar un lugar de isquemia de una arteria coronaria y "una exploración con catéter del corazón (angiografía coronaria)" para detectar un lugar con estenosis de una arteria coronaria. Entre ellas, la exploración con catéter del corazón cuesta demasiado y sólo la
20 pueden realizar médicos especialistas, e incluye un riesgo de muerte por complicaciones. Por tanto, se está esperando la aparición de exploraciones menos caras, fáciles de realizar en la consulta ambulatoria y no invasivas.

- En dichas situaciones, la angiografía coronaria que usa tomografía computerizada helicoidal de múltiples cortes (MSCT), también denominada tomografía computerizada helicoidal de múltiples detectores (MDCT), abreviada en lo
25 sucesivo en el presente documento MSCT, cumple estas condiciones y se ha destacado como procedimiento de exploración que sustituye a la exploración con catéter del corazón.

- Con las imágenes obtenidas en una TC convencional sólo se puede realizar un diagnóstico mediante imágenes
30 planares verticales con respecto al eje del cuerpo, mientras que la MSCT puede fotografiar imágenes más planares en un corto espacio de tiempo porque fotografía varias imágenes planares al mismo tiempo y, de este modo, es posible reconstituir imágenes en tres dimensiones. Por tanto, es posible detectar un lugar con estenosis en una arteria coronaria basándose en las imágenes constituyendo imágenes de una arteria coronaria ejecutadas en tres dimensiones y de forma complicada. No obstante, dado que la MSCT tiene una resolución temporal baja, está sometida a la frecuencia cardíaca y las respiraciones.

- 35 Por tanto, en la actualidad en el campo médico, se obtienen imágenes precisas ralentizando la frecuencia cardíaca como resultado de la administración de β -bloqueantes orales (véase el Journal of Japan Radiological Society, 1993, Vol. 53, Nº 9, 1033-1039 y el The Japanese Journal of Acute Medicine, 2003, Vol. 27, 719-725).

- 40 No obstante, los β -bloqueantes existentes tienen algunos problemas; es decir (1) se requiere tiempo para que el efecto del fármaco se muestre y para que el efecto del fármaco desaparezca y, por tanto, transcurre un tiempo prolongado desde la administración hasta la exploración, y para la observación tras la exploración, (2) si existe una distinción individual en el tiempo transcurrido hasta que aparece el efecto del fármaco y requiere algún tiempo hasta el inicio del efecto del fármaco, la exploración será problemática, (3) es difícil ajustar la dosis por la mala capacidad
45 para controlar la frecuencia cardíaca, (4) existe el miedo a la seguridad postoperatoria (p. ej., la disminución de la presión arterial etc. porque continúe el efecto del β -bloqueante) etc.

- Dado que se necesitan de 10 a 15 minutos para ajustar la frecuencia cardíaca en el diagnóstico por MSCT, los
50 pacientes que se van a someter a una exploración no se pueden mover con seguridad tras la exploración si la ralentización de la frecuencia cardíaca continúa durante demasiado tiempo. Una situación como esta no es necesariamente lo preferible para los pacientes.

- Por tanto, se ha deseado un fármaco que se ajuste de forma excelente a varios tipos de diagnóstico por imagen, con el objetivo de mejorar la técnica de angiografía, como la MSCT, de mejorar la seguridad para los pacientes,
55 acortando el tiempo que dura la exploración etc.

- Por otro lado, el clorhidrato de ácido (-)-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil-3-[4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-morfolinocarbonilamino)etilamino]propoxi]fenilpropiónico (número de registro CAS: 144481-98-1; denominado en adelante clorhidrato de landiolol) se usa en el tratamiento de urgencia de las taquiarritmias intraoperatorias (fibrilación, aleteo auricular, taquicardia sinusal) como β 1-bloqueante de acción corta (p.ej., véase el boletín de JP 3-72475).
60

- El clorhidrato de landiolol se descompone rápidamente por acción de las esterasas en sangre e hígado para inactivar compuestos y tiene una semivida en sangre extremadamente corta, de aproximadamente 4 minutos, en comparación con los β -bloqueantes existentes. La selectividad en β 1 (β 1/ β 2) es de aproximadamente 250 y, por tanto, tiene una selectividad elevada en el corazón y se tiene que estimar si tiene poca influencia sobre el sistema
65

respiratorio.

Divulgación de la invención

- 5 Como resultado de una gran investigación a la luz de las situaciones anteriores, los presentes inventores han descubierto que, sorprendentemente, un β -bloqueante de acción corta muestra un efecto excelente como agente que ralentiza la frecuencia cardíaca en el diagnóstico por imagen, incluida la MSCT, como principio activo.

10 Un β -bloqueante de este tipo es especialmente útil en el diagnóstico a corto plazo porque es fácil de controlar la frecuencia cardíaca en el uso de la administración intravenosa por infusión. En comparación con los agentes farmacéuticos existentes, por ejemplo, el clorhidrato de landiolol tiene un periodo de semivida muy corto (de 3 a 5 minutos) en sangre, por tanto, es posible ajustar la frecuencia cardíaca cambiando la dosis y el procedimiento de administración.

- 15 Por el presente documento, el uso de un β -bloqueante de acción corta que sea cómodo en lo que respecta al control evita el problema de los β -bloqueantes existentes, mejora la capacidad de la angiografía mediante MSCT y, en consecuencia, evita los efectos adversos (marcha titubeante, vértigo etc.) tras la angiografía en los pacientes.

La presente invención es:

- 20 1. Un compuesto que es clorhidrato de landiolol para uso en la ralentización de la frecuencia cardíaca de un paciente durante la prueba de imagen diagnóstica usando tomografía computerizada helicoidal de múltiples cortes (MSCT), en la que el compuesto se administra en una administración intravenosa sostenida del compuesto a 0,0315 a 0,250 mg/kg/minuto durante de 30 segundos a 3 minutos.
- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con el punto 1 anterior, en el que se proporciona clorhidrato de landiolol al paciente en dicha administración intravenosa sostenida, seguida de administración del compuesto a de 0,01 a 0,08 mg/kg/minuto durante de 5 a 20 minutos.
- 30 3. Un compuesto que es clorhidrato de landiolol para uso en la ralentización de la frecuencia cardíaca de un paciente durante la prueba de imagen diagnóstica usando tomografía computerizada helicoidal de múltiples cortes (MSCT), en la que el compuesto se administra en una administración intravenosa sostenida del compuesto a de 0,0315 a 0,250 mg/kg/minuto durante de 30 segundos a 3 minutos, seguida de una administración intravenosa sostenida de 0,01 a 0,08 mg/kg/minuto de 5 a 20 minutos.
- 35 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con los puntos 1, 2 o 3, en el que la prueba de imagen diagnóstica es una prueba de imagen diagnóstica para enfermedades cardíacas.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con los puntos 1, 2, 3 o 4, en el que también se administra un medio de contraste.
- 40 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con el punto 5 anterior, en el que el medio de contraste se escoge de un medio de contraste yodado, un medio de contraste borado, un medio de contraste de xenón, un medio de contraste de bario, un medio de contraste ferroso y un medio de contraste con gadolinio.

Las enfermedades en las que se usa un β -bloqueante de acción corta son, por ejemplo, enfermedades viscerales, tales como enfermedades cardíacas.

- 45 Las enfermedades cardíacas incluyen enfermedades cardíacas isquémicas (p. ej., angina de pecho, infarto cardíaco etc.), arritmia etc., y se prefieren las enfermedades cardíacas isquémicas.

El β -bloqueante de acción corta usado de acuerdo con la invención es clorhidrato de landiolol.

- 50 En la presente invención, el β -bloqueante de acción corta se puede usar solo o se puede usar con, por ejemplo, agentes relajantes musculares, agentes ansiolíticos, auxiliares anestésicos etc.

55 Los agentes relajantes musculares usados en la presente invención que se va a usar en combinación con el β -bloqueante de acción corta incluyen, por ejemplo, la toxina botulínica de tipo A, clorhidrato de papaverina, dantrio, dantroleno sódico, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, cloruro de suxametonio etc.

60 Los ansiolíticos usados en la presente invención que se va a usar en combinación con el β -bloqueante de acción corta incluyen, por ejemplo, diazepam, oxazolam, flutazolam, alprazolam, loflazepato de etilo, tofisopam, etizolam, bromazepam, clotiazepam, lorazepam etc.

Los auxiliares anestésicos usados en la presente invención que se va a usar en combinación con el β -bloqueante de acción corta incluyen, por ejemplo, petidina, fentanilo, dromorán etc.

- 65 En la presente invención, la frecuencia cardíaca se puede controlar ajustando la dosis y el procedimiento para la administración del β -bloqueante de acción corta minuciosamente. De ese modo, en las pruebas diagnósticas por

imagen se obtendrán efectos necesarios y suficientes.

Específicamente, por ejemplo, la dosis de clorhidrato de landiolol es, preferentemente, (i) después de realizar una administración intravenosa sostenida de una dosis elevada y, después, (ii) mientras se realiza una administración intravenosa sostenida de una dosis baja.

Por ejemplo, la dosis elevada de la administración del bolo (intravenoso rápido) durante un periodo corto en el procedimiento (i) es una dosis necesaria para adquirir sangre constante en la introducción de clorhidrato de landiolol. Específicamente, aproximadamente de 0,0315 a 0,250 mg/minuto por 1 kg del paciente, particularmente preferentemente, aproximadamente de 0,063 a 0,125 mg/minuto por 1 kg del paciente. El periodo corto en el procedimiento (i) es el tiempo para adquirir la concentración en sangre constante en la introducción de clorhidrato de landiolol. Particularmente, aproximadamente de 30 segundos a 3 minutos, más preferentemente aproximadamente de 30 segundos a 2 minutos. Lo más preferible es de aproximadamente 1 minuto.

La administración intravenosa rápida en el procedimiento (i) es administrar la dosis anterior durante un periodo corto, por ejemplo una administración usando una bomba de infusión, una bomba volumétrica etc. o administración manual.

La dosis baja en el procedimiento (ii) para la administración en infusión (intravenosa sostenida) es una dosis suficiente para ralentizar la frecuencia cardíaca constante del paciente que se está sometiendo a una exploración TC. Específicamente, aproximadamente de 0,01 a 0,08 mg/minuto por 1 kg del paciente. Más preferentemente, aproximadamente de 0,02 a 0,04 mg/minuto por 1 kg del paciente. El periodo largo en el procedimiento (ii) es un tiempo suficiente para adquirir la disminución de la frecuencia cardíaca constante del paciente que se está sometiendo a una exploración TC. Preferentemente, aproximadamente de 5 a 20 minutos, y más preferentemente aproximadamente de 10 minutos.

La administración intravenosa rápida en el procedimiento (ii) es administrar la dosis anterior durante un periodo largo, por ejemplo una administración usando una bomba de infusión, una bomba volumétrica etc. o administración manual.

En la presente invención, el objetivo de la administración rápida intravenosa de una dosis alta en el procedimiento (i) es aumentar la concentración en sangre de clorhidrato de landiolol inmediatamente, mientras que el objetivo de la administración intravenosa de una dosis baja en el procedimiento (ii) es mantener la concentración en sangre de clorhidrato de landiolol, cuya semivida es corta.

“Administración intravenosa rápida” significa administración de una dosis alta anterior durante un periodo corto y tiene el mismo significado que la administración en bolo. “Administración intravenosa sostenida” significa administración de una dosis baja anterior durante un periodo largo y tiene el mismo significado que la administración en infusión.

La proporción entre la “dosis alta en el procedimiento (i)” y la “dosis baja en el procedimiento (ii)” es, preferentemente, aproximadamente 2:1 a 4:1, y, particularmente preferentemente, de aproximadamente 3:1,

Las dosis del segundo procedimiento (i) y (ii) que se van a administrar tras el primer procedimiento (i) y (ii) tienen una cantidad mayor que las del primero procedimiento (i) y (ii), respectivamente.

Cuando se efectúa una vez la administración combinada del procedimiento (i) y (ii), es preferible (1) (i) aproximadamente 0,063 mg/kg/minuto → (ii) aproximadamente 0,02 mg/kg/minuto o (2) (i) aproximadamente 0,125 mg/kg/minuto → (ii) aproximadamente 0,04 mg/kg/minuto, y particularmente es más preferible (1).

Cuando la administración combinada del procedimiento (i) y (ii) se efectúa dos veces, es preferible (i) aproximadamente 0,063 mg/kg/minuto → (ii) aproximadamente 0,02 mg/kg/minuto → (i) aproximadamente 0,125 mg/kg/minuto → (ii) aproximadamente 0,04 mg/kg/minuto.

Aparte de cómo se ha indicado anteriormente, el clorhidrato de landiolol se puede administrar mediante un procedimiento más fácil. Por ejemplo, también es eficaz: una ampolla (50 mg) de una formulación liofilizada de clorhidrato de landiolol (nombre comercial: ONOACT 50 (fabricado por Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) se disuelve en solución salina (20 ml) y 1 ml de la solución resultante se administra 2-3 veces aproximadamente cada 20 minutos (es decir, 2,5 mg) y, al tiempo que se confirma su efecto, la solución se introduce en una bomba de jeringuilla para ajustar la dosis que se va a administrar mediante inyección intravenosa.

Particularmente, en los pacientes graves es más seguro ajustar a partir de la dosis baja vigilando el cambio de la frecuencia cardíaca.

La frecuencia cardíaca que se va a ajustar con los compuestos usados en la presente invención es, preferentemente, la frecuencia cardíaca a la que se proporciona una imagen clara en la imagen diagnóstica y no produce un exceso de bradicardia; es decir, particularmente de 45 a 65 latidos por minuto, más preferentemente de

50 a 60 latidos por minuto.

En la presente invención para la imagen diagnóstica se usa MSCT.

5 En la presente invención, los órganos diana para angiografía incluyen, por ejemplo, el corazón, las arterias coronarias, los riñones, el hígado, el útero, el estómago, los intestinos, los pulmones y las aortas torácicas, pero no están limitados a ellos. Más preferentemente son el corazón o las arterias coronarias, y las más preferidas son las arterias coronarias.

10 El β -bloqueante de acción corta de la presente invención se usa opcionalmente con medio de contraste.

Los medios de contraste no están limitados a ninguno concreto, sino, por ejemplo, son medios de contraste yodados (p. ej., ácido amidotricóico, ácido ioxáglico, ioxilan, ácido iotalámico, iotroxato de meglumina, iotrolan, ácido iopanoico, iopamidol, ioprimida, iohexol, iomeprol, iopodato sódico, ácido metrixoico, yodamida, ácido yodoxámico, 15 productos de adición de yodo de los ésteres de etilo del ácido graso obtenido de aceite de semilla de amapola etc.), medios de contraste de xenón (p. ej., gas xenón, solución de inyección de xenón, etc.), medios de contraste de bario (p. ej., sulfato de bario etc.), medios de contraste ferroso (p. ej., ferumóxidos, citrato de hierro amonio etc.), medios de contraste de gadolinio (p. ej., gadopentato de meglumina, gadoteridol, etc.).

20 Isótopos radioactivos usados en la angiografía con radiocontraste incluyen, por ejemplo, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, tecnecio, talio, yodo etc. Particularmente, cloruro de talio ($^{201}\text{TlCl}$), meta-yodo-bencilguanidina ($^{123}\text{I-MIGB}$), dióxido de carbono, monóxido de carbono, oxígeno, fluoroglucosa, cianuro de hidrógeno etc.

25 En la PET (tomografía por emisión de positrones) preferentemente también se pueden usar radionúclido de vida ultracorta (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , etc.).

En la presente invención, los equipos tomográficos para MSCT incluyen, por ejemplo, los siguientes: Aquilion 16, Aquilion 8, Aquilion 4, Aquilion/multi, Asteion/dual (los anteriores son fabricados por Toshiba), IDT16 (fabricado por 30 Philips Medical Systems), Sensation Cardiac, Sensation 16, Sensation 10, Emotion 6, Volume class/sensation 4, Emotion Dio (fabricado por Siemens AG), serie ROBUSTO (fabricado por Hitachi Medical Corporation), Mx8000 (fabricado por Philips), LightSpeed Ultra 16, LightSpeed Ultra, serie LightSpeed Plus/QxJi, serie HiSpeed QXli, HiSpeed NXli, ProSpeed FII (fabricado por GE Yokogawa Medical System), etc.

35 Como número de filas de detectores en el equipo tomográfico, 4 cortes, 8 cortes, 16 cortes, 32 cortes y 64 cortes son todos ellos preferidos y a medida que aumentan el número de los cortes la imagen es más clara y, por tanto, a medida que se acorta el tiempo de exploración, 16 cortes, 32 cortes y 64 cortes son más preferibles.

En la presente invención, el β -bloqueante antagoniza los receptores β_1 , β_2 y β_3 , que actúa específicamente sobre el 40 corazón, sobre el receptor β_1 .

El clorhidrato de landiolol usado en la presente invención se describe en el documento JP 2.004.651 (B) y JP 3.302.647(B) y su nombre químico es clorhidrato de ácido (-)-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil-3-[4-[(S)-2- 45 hidroxi-3-(2-morfolinocarbonilamino)etilamino]propoxi]fenilpropiónico.

El clorhidrato de landiolol se usa en varias formas de composición farmacéutica de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo el documento JP 2.004.651 (B) o el documento JP 3.302.647(B). Por ejemplo, es preferible cualquier formulación con la que se aplica administración intravenosa y, particularmente, la formulación líquida y la formulación liofilizada que se disuelve en un agente de solubilización antes de usar. Dichas formulaciones contienen 50 aproximadamente de 1 a 1.000 mg de clorhidrato de landiolol, más preferentemente aproximadamente de 10 a 100 mg y mucho más preferentemente aproximadamente 50 mg.

En la composición farmacéutica se seleccionan aditivos de entre, por ejemplo, excipientes, agentes aglutinantes, 55 agentes hidratantes, estabilizantes etc.

La administración de los β -bloqueantes de acción corta usados en la presente invención es, preferentemente, inyección, que es aplicable al fin de ajustar la frecuencia cardíaca adecuadamente.

Preferentemente, la formulación inyectable es formulación líquida o formulación liofilizada, que se disolverá en un 60 agente solubilizante antes de usar.

Los agentes líquidos se usan disolviendo, suspendiendo o emulsionando una sustancia activa o más en agentes de solubilización.

65 Los agentes solubilizantes incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol, etc., y una combinación de los mismos,

La presente formulación puede incluir, además, por ejemplo, un agente estabilizante (p. ej., citrato sódico, edetato sódico), un agente de solubilización (p. ej., ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80 (marca registrada), etc., un agente de suspensión (p. ej., tensioactivos, tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino polietoxilado hidrogenado, polisorbato etc., alcoholes múltiples tales como glicerina, macrogol etc., azúcares tales como sorbitol, manitol, sacarosa etc., celulosas tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa etc., macromoléculas hidrófilas tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa etc., sulfato de condroitina etc.), un agente emulsionante (p. ej., éster de glicerina, saponina (saponina sofora, extracto de Quillay, saponina de soja etc.), éster de ácido graso de sacarosa (p. ej., éster de sacarosa etc.), lecitina (p. ej., lecitina vegetal, lecitina de yema de huevo etc.), un agente calmante (p. ej., alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol, aminobenzoato de etilo, lidocaína), un agente tampón (p. ej., fosfatos (hidrogenofosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio etc.), ácido bórico, bórax, acetato (p. ej., acetato sódico etc.), un carbonato (p. ej., carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, etc.), ácido cítrico, L-glutamato de sodio etc.), un agente tampón del pH (p. ej., hidróxido sódico, hidróxido potásico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido bórico, ácido acético etc.), un agente conservante (p.ej., paraoxibenzoatos tales como paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de butilo, parabenos tales como metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, etc., jabón invertido tal como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, cloruro de cetilpiridio, etc., derivados de alcohol, tal como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético etc., ácidos orgánicos y sales de los mismos, tales como deshidroacetato sódico, ácido sórbico, sorbato sódico, fenoles tales como paraclorometoxifenol, paraclorometacresol etc.), un agente de tonicidad (p. ej., glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, glicerina, D-manitol, cloruro potásico, glicerina concentrada, propilenglicol, sacarosa etc.) etc. Se esterilizan en el procedimiento final o se fabrican mediante manipulación aséptica. De otro modo, se fabrican composiciones sólidas estériles, por ejemplo productos liofilizados, y pueden esterilizarse o disolverse en agua purificada estéril u otros disolventes antes de usar.

Breve descripción de las figuras

La Fig.1 es un ejemplo de imagen gráfica de angiografía cuando se administra clorhidrato de landiolol.
La Fig.2 es un ejemplo de imagen gráfica de angiografía cuando no se administra clorhidrato de landiolol.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra con los ejemplos siguientes, pero la presente invención no está limitada a ellos.

Ejemplo 1

Evaluación de la eficacia y la seguridad de clorhidrato de landiolol en la capacidad de la angiografía coronaria usando MSCT:

En la imagen de MSCT, se usó LightSpeed Ultra 16 (MSCT de 16 cortes, fabricado por GE medical systems).

Como Workstation se usó Advantage Workstation AW 4.2 (fabricado por GE Medical Systems).

Como software de análisis de imagen se usó CardIQ Analysis II fabricado por GE Medical Systems.

Como medio de contraste se usó iomeprol 350 mg/ml (marca: Iomeron 350, fabricado por Eisai Co., Ud..

(1) Administración de clorhidrato de landiolol

A cuatro pacientes de angina de pecho se administró por vía intravenosa clorhidrato de landiolol rápidamente durante un periodo de 1 minuto (0,063 mg/kg/minuto), seguido por una administración intravenosa sostenida en un periodo de 10 minutos (0,02 mg/kg/minuto).

(2) Angiografía coronaria mediante MSCT (administración de medio de contraste y procedimiento de obtención de imagen)

Los medios de contraste se administraron 10 minutos después de confirmar que la frecuencia cardíaca se había ralentizado. El tiempo de obtención de la imagen se determinó mediante un procedimiento de inyección de ensayo usando medio de contraste. Como resultado de la administración rápida de iomeprol (10 ml) y solución salina (20 ml) secuencialmente, se requirió aproximadamente una media de 16 segundos para que iomeprol alcanzara el corazón. Después, iomeprol (70 ml) y solución salina (20 ml) se administraron rápidamente secuencialmente y a tiempo con la cronología para que iomeprol alcance el corazón, se inició la obtención de imágenes mediante MSCT.

La demostración radiográfica de una arteria coronaria se realizó con (A) procedimiento de obtención del volumen (VR/imagen tridimensional), (B) procedimiento MPR (reformación multiplanar) curvada y (C) análisis de vasos

(detección automática de vasos). Las figuras globales tridimensionales de la arteria coronaria se captaron con (A) y, después, le siguió la evaluación del sitio de la lesión con (B) y (C), seguido opcionalmente de la adición de una imagen transversal ortogonal de una arteria coronaria para su confirmación posterior.

5 Resultados:

A los cuatro pacientes anteriores con angina de pecho se administró clorhidrato de landiolol. La Tabla 1 muestra los cambios de la frecuencia cardíaca y la presión arterial de la presión arterial sistólica. La tasa de inhibición (%) se calculó mediante $\{(\text{posvalor}/(\text{pre-valor}) \times 100 - 100)\}$.

10

Tabla 1

	Antes de la administración (n= 4)	Después de la administración (n= 4)	Tasa de inhibición (%)
Frecuencia cardíaca (/minuto)	61,0	54,8	-10,2
Presión arterial sistólica (mmHg)	173,3	161,8	-6,6

Como es evidente a partir de la tabla 1, mediante la administración de clorhidrato de landiolol, se confirmó la disminución de la frecuencia cardíaca. Como resultado, la angiografía coronaria mediante MSCT fue extremadamente clara y se concluyó que la capacidad de la angiografía coronaria mejoró acompañando al efecto de la ralentización de la frecuencia cardíaca.

15

Como es evidente a partir de la tabla 1, se confirmó que la frecuencia cardíaca se ralentizaba mediante la administración de clorhidrato de landiolol. Como resultado, la imagen de la angiografía coronaria mediante MSCT era extremadamente clara y la disminución de la frecuencia cardíaca proporcionó mayor resolución.

20

La Fig.1 muestra un caso de la angiografía en la que se administró previamente clorhidrato de landiolol. Por otro lado, la Fig.1"muestra un caso de la angiografía en la que no se administró previamente clorhidrato de landiolol.

25

Para comparar estas figuras, la Fig. 1 muestra una imagen clara de las arterias coronarias, mientras que en la Fig. 2 existen ruidos horizontales en la angiografía, por lo que es obvio que la angiografía de la arteria coronaria no es clara. Y dado que no se encontró una excesiva disminución de la presión arterial, se reconoció la eficacia y seguridad del presente fármaco.

30

A partir de estos datos, clorhidrato de landiolol es un agente útil para el fin de obtener una angiografía coronaria clara. Además, dado que la eficacia del fármaco desaparece en un periodo corto, no se producen efectos adversos, tales como marcha titubeante o vacilante, que son el resultado de cuando la frecuencia cardíaca continua disminuyendo después de realizar la obtención de la imagen.

35

Ejemplo de formulación 1

Preparación de una formulación liofilizada que comprende 50 mg de clorhidrato de landiolol:

Los siguientes componentes se mezclaron mediante un procedimiento convencional y la solución resultante se esterilizó mediante un procedimiento convencional, se introdujeron porciones de 5 ml en viales y se liofilizaron, para dar 10.000 viales, cada uno con 50 mg de principio activo.

40

Clorhidrato de landiolol	500 g
D-manitol	500 g
Hidróxido sódico	420 mg
Agua destilada	6000 ml (total)

Ejemplo de formulación 2

45

Preparación de una formulación líquida que comprende 50 mg de clorhidrato de landiolol:

Los componentes siguientes se mezclaron mediante un procedimiento convencional y la solución resultante se esterilizó mediante un procedimiento convencional. La solución se cargó en viales, cada uno de 5 ml, para dar 10.000 viales de solución líquida, conteniendo cada una 50 mg de principio activo.

50

Clorhidrato de landiolol	500 g
D-manitol	500 g
Hidróxido sódico	420 mg
Agua destilada	6000 ml (total)

Aplicabilidad industrial

5 Un β -bloqueante de acción corta es rápido a la hora de expresar y desaparecer el efecto del fármaco y hace posible controlar la frecuencia cardíaca durante un periodo de tiempo, que es necesario para la angiografía coronaria representada por MSCT. Por tanto, puede acortar el tiempo de observación considerablemente; el tiempo de espera desde la administración hasta la expresión de la eficacia del fármaco, desde la exploración hasta la desaparición de la eficacia del fármaco tras el diagnóstico, en comparación con el β -bloqueante existente. Puede reducir la carga de tiempo de un paciente en una exploración MSCT. Asimismo, para el centro médico, no tienen que forzar al paciente a tomar un medicamento varias horas antes del diagnóstico. El diagnóstico se realiza en un periodo corto cuando el paciente acude a la clínica.

10 Al contrario que los β -bloqueantes orales, es posible controlar la frecuencia cardíaca ajustando la dosis. En particular, dichos pacientes en la consulta ambulatoria, pueden volver a su vida diaria poco después de la revisión sin prolongar el pulso disminuido.

15 Un β -bloqueante de acción corta es excelente en términos de capacidad de control y, por tanto, es útil como auxiliar diagnóstico en la obtención de imágenes diagnósticas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es clorhidrato de landiolol para uso en la ralentización de la frecuencia cardíaca de un paciente durante la prueba de imagen diagnóstica usando tomografía computerizada helicoidal de múltiples cortes (MSCT), en la que el compuesto se administra en una administración intravenosa sostenida del compuesto a 0,0315 a 0,250 mg/kg/minuto durante de 30 segundos a 3 minutos.
- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1 anterior, en el que se proporciona clorhidrato de landiolol al paciente en dicha administración intravenosa sostenida, seguida de administración del compuesto a de 0,01 a 0,08 mg/kg/minuto durante de 5 a 20 minutos.
- 15 3. Un compuesto que es clorhidrato de landiolol para uso en la ralentización de la frecuencia cardíaca de un paciente durante la prueba de imagen diagnóstica usando tomografía computerizada helicoidal de múltiples cortes (MSCT), en la que se proporciona al paciente clorhidrato de landiolol en una administración intravenosa sostenida del compuesto a 0,0315 a 0,250 mg/kg/minuto durante de 30 segundos a 3 minutos, seguida de una administración intravenosa sostenida de 0,01 a 0,08 mg/kg/minuto de 5 a 20 minutos.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 para usar de acuerdo con los puntos 1,2, 2 o 3, en el que la prueba de imagen diagnóstica es una prueba de imagen diagnóstica para enfermedades cardíacas.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que también se administra un medio de contraste.
- 25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el medio de contraste se escoge de un medio de contraste yodado, un medio de contraste borado, un medio de contraste de xenón, un medio de contraste de bario, un medio de contraste ferroso y un medio de contraste con gadolinio.

FIG. 1

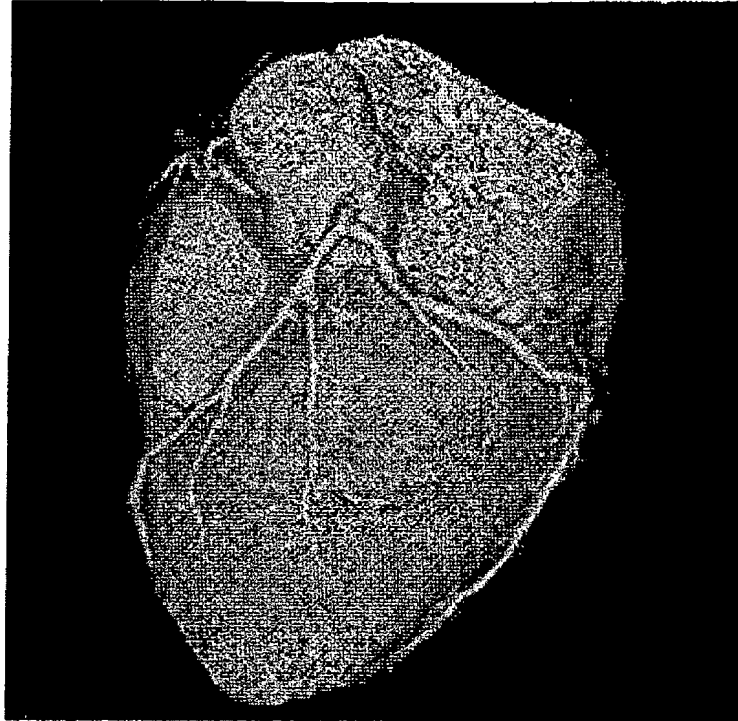


FIG. 2

