

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 261**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 38/49 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2017** **PCT/US2017/044442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2018** **WO18023035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2017** **E 17835364 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3490545**

54 Título: **Métodos de tratamiento médico con inhibidores del canal sur1-trpm4**

30 Prioridad:

29.07.2016 US 201662368386 P

29.07.2016 US 201662368411 P

29.07.2016 US 201662368422 P

29.07.2016 US 201662368436 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2024

73 Titular/es:

REMEDY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
233 Broadway 17th Floor
New York, NY 10279, US

72 Inventor/es:

JACOBSON, SVEN y
MACALLISTER, THOMAS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 969 261 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento médico con inhibidores del canal sur1-trpm4

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] Esta invención se refiere al campo de fármacos para su uso en métodos de tratamiento médico, incluyendo para su uso en métodos intravenosos de administración de fármacos a un sujeto.

ANTECEDENTES

[0002] Hay una necesidad en el campo de nuevos métodos de tratamiento o prevención de uno o más desenlaces adversos asociados con la administración de activador tisular del plasminógeno (tPA).

[0003] Hay una necesidad en el campo de nuevos métodos de tratamiento o prevención de edema cerebral asociado con radioterapia.

[0004] Hay una necesidad en el campo de nuevos métodos de tratamiento o prevención de cefaleas por migraña.

[0005] Hay una necesidad en el campo de nuevos métodos de tratamiento o prevención de uno o más efectos secundarios relacionados con edema cerebral asociados con el tratamiento de un paciente.

[0006] El documento US 2009/0137680 A1 se refiere a compuestos terapéuticos, métodos de tratamiento y kits que influyen en el canal de NC_{Ca-ATP} del tejido neural, incluyendo las neuronas, la neuroglia y los vasos sanguíneos dentro del sistema nervioso, y métodos de uso de los mismos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0007] La invención reivindicada se expone en las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona:

un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso en un método de tratamiento o prevención de uno o más desenlaces adversos asociados con la administración de activador tisular del plasminógeno (tPA), que comprende administrar una cantidad eficaz de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 a un sujeto que tiene infarto hemisférico grande con edema cerebral y que necesita administración de tPA; en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 comprende glibenclamida; donde el desenlace adverso es la muerte.

[0008] Los métodos incluyen tratar o prevenir desenlaces adversos, donde el desenlace adverso es la muerte, cuando se administra tPA dentro de la ventana terapéutica establecida de 4,5 horas desde el inicio de la apoplejía, y administración de al menos un inhibidor del canal SUR1-TRPM4, que comprende glibenclamida.

[0009] En varias realizaciones, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4, que comprende glibenclamida, en un sujeto que tiene infarto hemisférico grande con edema cerebral y que necesita administración de tPA se produce antes de la administración de tPA. En otras varias realizaciones, la administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4, que comprende glibenclamida, se produce durante la administración de tPA. En otras varias realizaciones, la administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4, que comprende glibenclamida, se produce después de la administración de tPA. En otras realizaciones, la administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4, que comprende glibenclamida, puede producirse en cualquier momento antes de, durante, o después de la administración de tPA o cualquier combinación de las mismas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0010] Ahora se harán referencias a realizaciones ejemplares ilustradas, y se usará un lenguaje específico en este documento para describir las mismas. No obstante, se entenderá que estos dibujos simplemente representan realizaciones ejemplares y, por lo tanto, no deben considerarse limitantes de su alcance.

La figura 1 muestra los perfiles de concentración plasmática media de glibenclamida-tiempo después de una inyección intravenosa rápida y 72 horas desde la infusión intravenosa de glibenclamida a dos niveles de dosificación. Los datos se muestran en una escala lineal con la concentración plasmática de glibenclamida en ng/ml en el eje vertical y el tiempo en horas en el eje horizontal.

La figura 2 muestra los perfiles de concentración plasmática media de glibenclamida-tiempo a partir del mismo estudio representado en la figura 1. Los datos se presentan en una escala semilogarítmica con la concentración plasmática de glibenclamida en ng/ml en el eje vertical logarítmico y el tiempo en horas en el eje horizontal.

- 5 La figura 3 muestra un gráfico de barras que compara el desenlace de cuatro grupos de estudio. A cada grupo se le administró un fármaco que contenía glibenclamida (Cirara), un placebo, tPA o una combinación de cualquiera de los dos. El tPA se administró en 4,5 horas desde el inicio de la apoplejía, de acuerdo con las directrices actuales de práctica clínica.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Inhibidores del canal SUR1-TRPM4

- 15 **[0011]** Un canal SUR1-TRPM4, también conocido como canal de NC_{Ca-ATP} , es un canal de iones encontrado en las membranas celulares de neuronas, astrocitos y otras células en mamíferos. El canal de iones ayuda a mantener el gradiente de iones entre las células y el fluido extracelular y está asociado con el flujo de iones y el flujo concomitante de fluido entre el espacio intercelular y el extracelular. El canal de iones está comprendido de subpartes que incluyen un receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) y un miembro 4 de la subfamilia M de canales de cationes receptores de potencial transitorios (TRPM4).

- 20 **[0012]** Un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 es un compuesto que se une selectivamente a las subpartes SUR1 y/o TRPM4 del canal SUR1-TRPM4. Cuando el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se une con alguna parte del canal de iones, el canal de iones se bloquea o "inactiva" de forma eficaz, provocando que menos iones o ninguno entre o abandone la célula a través de ese canal de iones. El flujo de fluido al interior o exterior de la célula se reduce o detiene debido a la estabilización del gradiente de iones.

- 30 **[0013]** Inhibidores del canal SUR1-TRPM4 incluyen glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxiglibenclamida, tobutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, 9-fenantrol, ácido flufenámico, riluzol, espermina, adenosina, quinina, quinidina, ácido difenilamina-2-carboxílico, ácido 3',5'-diclorodifenilamina-2-carboxílico, ácido 5-nitro-2-(3-fenilpropil-amino)-benzoico, cloruro de 5-butil-7-cloro-6-hidroxibenzo[c]-quinolizinio (MPB-104) o combinaciones de los mismos. Como se usa en este documento, se entiende que cualquier referencia a un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 o "inhibidor del canal" es una referencia a uno o más de los compuestos de la lista precedente, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 de la presente invención comprende glibenclamida. Además, como se usa en este documento, normalmente se hace referencia a glibenclamida como un inhibidor modelo del canal SUR1-TRPM4.

Preparación del inhibidor del canal SUR1-TRPM4

- 40 **[0014]** Los inhibidores del canal SUR1-TRPM4 pueden administrarse en forma de un compuesto químico activo a granel o, preferiblemente, como una composición farmacéutica o formulación para administración eficiente y eficaz. Dependiendo de la vía de administración y el nivel de dosificación deseado, la preparación del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede variar para cada realización.

- 45 **[0015]** Por ejemplo, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede prepararse en forma liofilizada como se muestra por la patente de Estados Unidos n.º 8.858.997. El inhibidor del canal también puede prepararse como una composición en polvo, por ejemplo, como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 8.277.845.

- 50 **[0016]** En algunas realizaciones, el inhibidor del canal se prepara en una forma sustancialmente líquida adecuada para inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede incluirse en líquidos intravenosos que contienen glúcidos, aminoácidos, electrólitos u otros compuestos químicos simples adecuados para inyección, que se suspenden en agua, solución de Ringer, U.S.P. o cloruro de sodio isotónico como se muestra por la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 13/779.511. En dichas realizaciones, el inhibidor del canal puede suspenderse con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 55 **[0017]** Para administración oral, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede prepararse como un líquido o sólido. Por ejemplo, formas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables como se muestra por la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 13/779.511. Además, las formas sólidas para administración oral pueden prepararse como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel u otros sistemas de administración oral conocidos.

- 60 **[0018]** En algunas realizaciones, el inhibidor del canal puede prepararse como una composición que contiene al menos otro compuesto terapéuticamente activo o terapéuticamente inerte. Por ejemplo, una composición que contiene un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 y una sustancia eficaz para mantener la tensión arterial y la glucemia dentro de

un intervalo aceptable puede formularse como se muestra por la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 13/779.511.

[0019] En algunas realizaciones, el inhibidor del canal puede prepararse para coadministración con un segundo agente terapéuticamente activo. Por ejemplo, los agentes terapéuticos que tratan los efectos secundarios de la migraña tales como analgésicos, triptanos, glucocorticosteroides, antidepresivos, fármacos anticonvulsivos, toxina botulínica, combinaciones de los mismos o fármacos similares pueden coadministrarse con el inhibidor del canal SUR1-TRPM4. La coadministración puede producirse en forma de un solo compuesto que contiene tanto el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 como el segundo agente terapéuticamente activo, o como dos compuestos, uno que contiene el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 y uno que contiene un segundo agente terapéuticamente activo. En cualquier caso, los compuestos pueden prepararse en cualquier forma, incluyendo: líquido, emulsión, en polvo, liofilizados, comprimidos, combinaciones de los mismos, y otros divulgados en este documento.

[0020] En algunas realizaciones, la relación de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 al segundo agente terapéuticamente activo es 75:25. En otras realizaciones, la relación de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 al segundo agente terapéuticamente activo es 25:75. Por tanto, se contempla que la relación de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 al segundo agente terapéuticamente activo es 80:20, o 75:25, o 70:30, o 60:40, o 50:50, o 40:60, o 40:70, o 25:75, o 20:80, o intervalos intermedios de estos valores. Por supuesto, cuando el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra en solitario, la relación de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 al segundo agente terapéuticamente activo es sustancialmente 100:0.

Activador tisular del plasminógeno

[0021] El activador tisular del plasminógeno (tPA) es una clase de medicamento fuerte que disuelve los coágulos sanguíneos. Se ha convertido en el "tratamiento de referencia" para tratar la apoplejía y ha demostrado ser eficaz en mejorar la posibilidad de supervivencia de los pacientes que padecen una apoplejía. Véase Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke, 333 NEWENG. J. MED. 1581-88 (4 de diciembre, 1995). Hay varios desenlaces adversos asociados con la administración de tPA. Cuando se ha tenido un flujo mínimo de sangre a una zona del cerebro y se retorna el flujo de sangre, mediante la administración de tPA, la zona del cerebro que se había privado de sangre está en riesgo de hemorragia cerebral, o edema cerebral. El retorno del flujo de sangre puede dar lugar a disfunción física temporal o permanente o muerte.

[0022] La administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 es eficaz para prevenir o tratar los desenlaces adversos asociados con tPA. Para cualquier vía de administración y para cualquier duración de administración, la glibenclamida puede administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración del tPA, o una combinación de los mismos. La administración de glibenclamida también puede administrarse antes o después del inicio de los efectos adversos asociados con tPA.

[0023] El infarto hemisférico grande (LHI) es una apoplejía isquémica que afecta al territorio total o subtotal de la arteria cerebral media (MCA) con o sin afectación de los territorios vasculares adyacentes como los territorios de la arteria cerebral anterior (ACA) o la arteria cerebral posterior (PCA). Los pacientes con LHI también pueden padecer edema cerebral. El LHI se complica frecuentemente con edema, que finalmente puede dar lugar a hernia transtentorial y muerte. Por ejemplo, la inflamación que resulta del LHI puede comprimir los lechos capilares y comprometer el flujo entrante arterial a los tejidos circundantes, provocando más daño isquémico y agrandamiento del infarto, y frecuentemente provoca hernia cerebral y muerte.

[0024] Las directrices clínicas actuales recomiendan administrar tPA en 4,5 horas desde el inicio de la apoplejía. Véase Jauch *et al.*, Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 44 Stroke 870-947 (2013). Una ventana terapéutica más larga puede verse dificultada por el riesgo de transformación hemorrágica. La administración de tPA se usa para retornar el flujo sanguíneo a la zona afectada en un interno por suprimir el infarto; sin embargo, el tPA agrava el edema en LHI ya que el flujo de sangre retorna a la zona y el cerebro se inflama más. La administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 a pacientes con LHI antes de la administración de tPA y/o durante y/o después de la administración de tPA puede prevenir edema cerebral adicional según se retorna el flujo de sangre a la zona y/o puede reducir el edema cerebral presente en pacientes con LHI. Por ejemplo, los pacientes con LHI excluidos de trombectomía mecánica debido al gran tamaño de la lesión, probablemente se beneficiarán de farmacoterapia reductora de edema como un inhibidor del canal SUR1-TRPM4. Coherentemente, las directrices clínicas actuales recomiendan la exclusión de infartos que impliquen más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media.

[0025] Preferiblemente, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 que comprende glibenclamida se administra antes de, durante, y/o después de la administración de tPA a un paciente con un volumen de lesión de 80-300 ml, medido por imágenes ponderadas por difusión en imágenes de resonancia magnética o perfusión en TAC o aquellos con una puntuación inicial de TAC en el programa de apoplejía de Alberta (ASPECTS) que es igual a o menor de 7, o igual a o menor de 6, o igual a o menor de 5, o igual a o menor de 4, o igual a o menor de 3. Las mediciones de ASPECTS

se realizan de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, Powers *et al.*, American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 46(10):3020-3035 (2015); Schröder *et al.*, STIR and VISTA Imaging Investigators, Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke, *Stroke*. 45(12):3583-3588 (2014).

[0026] La administración de tPA se realiza típicamente por infusión intravenosa, pero el tPA puede administrarse de cualquier manera, incluyendo, aunque sin limitación administración por infusión, oral o subcutánea. Ejemplos de tPA incluyen activasa, tenectoplasa, urocinasa, estreptocinasa y desmoteplasa.

Administración de inhibidor de SUR1-TRPM4

[0027] La manera y duración de la administración de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 pueden variar. Independientemente de la vía de administración, las realizaciones pueden administrarse durante 5 a 96 horas o más. Por ejemplo, la duración de administración puede ser de 1-5 horas, de 5-10 horas, de 10-15 horas, de 15-20 horas, de 20-25 horas, de 25-30 horas, de 30-35 horas, de 35-40 horas, de 40-45 horas, de 45-50 horas, de 50-55 horas, de 55-60 horas, de 60-65 horas, de 65-70 horas, de 70-75 horas, de 75-80 horas, de 80-85 horas, de 85-90 horas o de 90-96 horas. En otras realizaciones, la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se prolonga durante periodos de más de 5 horas, o más de 10 horas, o más de 20 horas, o más de 30 horas, o más de 40 horas, o más de 50 horas, o más de 60 horas, o más de 70 horas, o más de 80 horas, o más de 90 horas. En otras realizaciones, la administración del inhibidor de SUR1-TRPM4 dura de 5 horas a 90 horas, de 15 horas a 80 horas, de 25 horas a 70 horas, de 35 horas a 60 horas, o de 45 a 50 horas.

[0028] En otras realizaciones, la administración puede producirse durante un periodo prolongado de tiempo, tal como un periodo de un día, o dos días, o tres días, o cuatro días, o cinco días, o más. Para pacientes con afecciones crónicas, la administración puede durar incluso más, tal como varios días, o 1 semana, o 2 semanas, o 3 semanas, o más hasta que los síntomas remitan.

[0029] En otras realizaciones, la administración a SUR1-TRPM4 puede producirse 6 horas o menos antes de la administración de tPA. Por tanto, realizaciones puede empezar la administración 6 horas antes de la administración de tPA, 5 horas antes de la administración de tPA, 4 horas antes de la administración de tPA, 3 horas antes de la administración de tPA, 2 horas antes de la administración de tPA o 1 hora o menos antes de la administración de tPA. Dichas realizaciones pueden administrar el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 de forma intermitente durante un tiempo enumerado anteriormente o continuamente durante el tiempo enumerado anteriormente.

[0030] Para cualquier duración de administración dada, la administración puede producirse continuamente o como una serie de administraciones separadas, y también puede incluir más de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 y/o más de una vía de administración.

[0031] En algunas realizaciones, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante una o más infusiones continuas. Una infusión continua es una administración intravenosa que puede durar cualquiera de los tiempos enumerados anteriormente. En otras realizaciones, la administración incluye al menos dos infusiones continuas donde hay 1 a varios minutos, 1 a varias horas, 1 a varios días, o 1 a varios meses entre las múltiples infusiones continuas. Las al menos dos infusiones continuas pueden administrar los mismos o diferentes inhibidores del canal SUR1-TRPM4.

[0032] En algunas realizaciones, la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se consigue por inyección. Una inyección es una administración intravenosa que puede ser continua o en forma embolada. Una inyección continua es una que dura cualquier tiempo establecido anteriormente. Una inyección intravenosa rápida se refiere a la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 en una sola inyección que dura un periodo de tiempo relativamente corto, habitualmente un periodo de 3 minutos o menos. Pueden administrarse varias inyecciones intravenosas rápidas en serie durante cualquiera de los tiempos divulgados anteriormente.

[0033] En otras realizaciones, los métodos de administración incluyen administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 en una inyección intravenosa rápida a un sujeto, seguida de una infusión continua del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 y por una o más inyecciones intravenosas rápidas adicionales del inhibidor del canal SUR1-TRPM4. En realizaciones, se administra una segunda inyección intravenosa rápida de forma sustancialmente inmediata después de completarse la infusión continua. Por ejemplo, la segunda administración en embolada comienza menos de una hora, o menos de 30 minutos, o menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos, o menos de 3 minutos, o menos de 2 minutos, o menos de 1 minuto, después de completarse la infusión continua. Una tercera inyección intravenosa rápida puede comenzar después de completarse la segunda infusión continua, y puede comenzar de forma sustancialmente inmediata después de completarse la segunda infusión continua, o puede comenzar después de un periodo prolongado de tiempo después de completarse la segunda infusión continua. Asimismo, puede administrarse

una cuarta, o quinta, u otra inyección intravenosa rápida adicional, y/o infusión continua adicional, de forma sustancialmente inmediata, o después de un periodo prolongado de tiempo. Se contempla que la secuencia completa de inyecciones intravenosas rápidas e infusiones continuas puede producirse enteramente antes o después de la administración de tPA, o la secuencia puede dividirse entre antes de, durante y después de la administración de tPA, produciéndose con uno o más inyecciones intravenosas rápidas y/o una o más infusiones continuas antes de, produciéndose una o más inyecciones intravenosas rápidas y/o administraciones continuas durante, y/o produciéndose una o más inyecciones intravenosas rápidas y/o infusiones continuas después de la administración de tPA. Pueden usarse métodos de administración intravenosa divulgados en la patente de Estados Unidos número 9.254.259.

[0034] En otras realizaciones, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra por vía transdérmica. Una ventaja de la administración transdérmica es que puede ser menos invasiva en comparación con la administración por infusión o inyección y puede ser más eficaz que las vías orales. Por ejemplo, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede administrarse usando un parche transdérmico mostrado en Manoj K. Mishra, Microcapsules and Transdermal Patch: A Comparative Approach for Improved Delivery of Antidiabetic Drug, 10 AAPS PHARM. SCI. TECH. 3, 928-34 (2009). Opcionalmente, el fármaco puede administrarse a través de un gel transdérmico como se muestra en Srinivas Mutalik y Nayanabhirama Udupa, Pharmacological Evaluation of Membrane-Moderated Transdermal Systems of Glipizide, 33 CLINICAL & EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY, 17-26 (2006). Por ejemplo, la administración transdérmica puede usarse para sujetos con afecciones crónicas que pueden beneficiarse de administración continua y/o prolongada de inhibidores del canal SUR1-TRPM4. La administración transdérmica puede producirse durante cualquier tiempo divulgado anteriormente. La administración a través de un parche o gel transdérmico puede producirse antes de, simultáneamente con y/o después de la administración de tPA, o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones, la administración transdérmica puede acompañar a una administración oral, por inyección o infusión divulgada anteriormente o combinaciones de las mismas.

[0035] En otras realizaciones, el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra por vía oral. La administración oral puede ser mediante cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, suspensión líquida u otras formas de administración oral habitualmente usadas. La administración oral puede producirse antes de, durante o después de la administración de tPA, o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones, la administración oral puede combinarse con una vía de administración por inyección, infusión o transdérmica divulgada en este documento o combinaciones de las mismas.

[0036] En todas las realizaciones, la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede ser intermitente, o a tasas graduales, continuas, constantes o controladas. Además, el momento del día y el número de veces a la hora, al día, a la semana o al mes que se administran los compuestos pueden variar dependiente de las dosificaciones deseadas.

Determinaciones de dosificaciones

[0037] Como se usa en este documento, el término "dosis" y sus derivados y equivalentes gramaticales se refieren a la cantidad de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 administrada a un sujeto. Una dosis puede describirse en términos de peso de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 administrado al día, en términos de peso de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 por volumen, o en tipos equivalentes de mediciones. La expresión "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que esté limitada a una formulación o vía de administración particular.

[0038] Se entiende que una cantidad eficaz de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 como tratamiento puede variar dependiendo de varios factores, que incluyen el sujeto específico que recibe la administración, la vía de administración, la probabilidad o gravedad de los desenlaces adversos, la duración o cantidad de administración de tPA, y otras condiciones específicas del procedimiento. También se entenderá que las dosificaciones variarán entre diferentes antagonistas del canal SUR1-TRPM4.

[0039] En una realización de la invención, el nivel de dosificación eficaz se mide en mg de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 al día y varía de 0,05 mg/día a 3,0 mg/día. Por ejemplo, una dosis diaria adecuada de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 puede ser menos de 3,0 mg al día. Por ejemplo, una dosis diaria adecuada de glibenclamida puede ser 2,5-3,0 mg/día, o 2,0-2,5 mg/día, o 1,5-2,0 mg/día, o 1,0-1,5 mg/día, o 0,4-1,0 mg/día, o 0,05-0,4 mg/día. Además, la dosis diaria adecuada puede ser 0,05 mg/día, o 0,25 mg/día, o 0,5 mg/día, o 1,0 mg/día, o 1,5 mg/día, o 2,0 mg/día, o 2,5 mg/día, o 3,0 mg/día. La dosis eficaz para un paciente dado también puede variar de 0,05 mg/día a 3,0 mg/día, o de 0,5 mg/día a 2,5 mg/día, o de 1,0 mg/día a 2,0 mg/día. Los niveles de dosificación a SUR1-TRPM4 se calculan en mg/día con fines ilustrativos, pero se pretende que los intervalos enumerados incluyan dosificaciones análogas calculadas en cualquier unidad de peso por hora, día, semana, mes, sesión de tratamiento o periodo de tiempo similar.

[0040] Opcionalmente, el intervalo de dosificación del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 es una cantidad que produce un nivel en plasma sanguíneo de inhibidor de SUR1-TRPM4 de 0,4 ng/ml a 5 ng/ml. Las concentraciones en plasma

sanguíneo adecuadas incluyen 5 ng/ml, o 4,5 ng/ml, o 4 ng/ml, o 3,5 ng/ml, o 3 ng/ml, o 2,5 ng/ml, o 2 ng/ml, o 1,5 ng/ml, o 1 ng/ml, o 0,5 ng/ml, o concentraciones en plasma sanguíneo similares. En algunas realizaciones, la concentración en plasma sanguíneo adecuada del inhibidor de SUR1-TRPM4 puede ser 0,4-1,0 ng/ml, o 1,0-1,5 ng/ml, o 1,5-2,0 ng/ml, o 2,0-2,5 ng/ml, o 2,5-3,0 ng/ml, o 3,0-3,5 ng/ml, o 3,5-4,0 ng/ml, o 4,0-4,5 ng/ml, o 4,5-5,0 ng/ml, o combinaciones de las mismas. Una concentración plasmática adecuada puede estar también en el intervalo de 0,5 ng/ml a 5,0 ng/ml, o de 1,0 ng/ml a 4,5 ng/ml, o de 1,5 ng/ml a 4,0 ng/ml, o de 2,0 ng/ml a 3,5 ng/ml, o de 2,5 ng/ml a 3,0 ng/ml. Las cantidades enumeradas se entienden con fines ilustrativos y se entiende que cualquier nivel de dosificación sustancialmente similar a los enumerados está cubierto por la presente invención. Se pretende que los intervalos también abarquen intervalos análogos medidos en cualquier unidad de peso de fármaco por cualquier unidad de volumen de plasma sanguíneo.

[0041] Opcionalmente, el nivel de dosis eficaz es uno que alcanza un nivel de concentración plasmática máximo de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 (indicado como " $C_{\text{máx}}$ ") de 1 ng/ml a 30 ng/ml. Las concentraciones máximas adecuadas de inhibidor de SUR1-TRPM4 incluyen 30 ng/ml, 28 ng/ml, 26 ng/ml, 24 ng/ml, 22 ng/ml, 20 ng/ml, 18 ng/ml, 16 ng/ml, 14 ng/ml, 12 ng/ml, 10 ng/ml, 8 ng/ml, 6 ng/ml, 4 ng/ml, 2 ng/ml o 1 ng/ml, o niveles de concentración similares. Un nivel de concentración máximo adecuado también puede estar en el intervalo de 1-2 ng/ml, 2-4 ng/ml, 4-6 ng/ml, 6-8 ng/ml, 8-10 ng/ml, 10-12 ng/ml, 12-14 ng/ml, 14-16 ng/ml, 16-18 ng/ml, 18-20 ng/ml, 20-22 ng/ml, 22-24 ng/ml, 24-26 ng/ml, 26-28 ng/ml o 28-30 ng/ml. Se entiende que cualquier nivel de dosificación sustancialmente similar a los enumerados está cubierto por la presente invención. Se pretende que los intervalos abarquen intervalos análogos medidos en cualquier unidad de peso de fármaco por cualquier unidad de volumen.

[0042] Opcionalmente, el nivel de dosis eficaz es uno que consigue una concentración en equilibrio de inhibidor de SUR1-TRPM4 de 3,0 ng/ml a 30,0 ng/ml. Por tanto, en realizaciones, el tratamiento provocará concentraciones constantes en plasma sanguíneo de 30 ng/ml, 27 ng/ml, 24 ng/ml, 21 ng/ml, 18 ng/ml, 15 ng/ml, 12 ng/ml, 9 ng/ml, 6 ng/ml, 3 ng/ml, o cualquier otra entre las concentraciones enumeradas. En otras realizaciones, la concentración en equilibrio eficaz deseada puede ser 3,0-5,0 ng/ml, o 5,0-7,0 ng/ml, o 7,0-10,0 ng/ml, o 10,0-12,0 ng/ml, o 12,0-14,0 ng/ml, o 14,0-16,0 ng/ml, o 16,0-18,0 ng/ml, o 18,0-20,0 ng/ml, o 20,0-22,0 ng/ml, 22,0-24,0 ng/ml, o 24,0-26,0 ng/ml, o 26,0-28,0 ng/ml, o 28,0-30,0 ng/ml, o combinaciones de las mismas. En otras realizaciones, puede desearse una concentración en equilibrio de 3,0 ng/ml a 30,0 ng/ml, o de 5,0 ng/ml a 28,0 ng/ml, o de 7,0 ng/ml a 26,0 ng/ml, o de 9,0 ng/ml a 24,0 ng/ml, o de 11,0 ng/ml a 22,0 ng/ml, o de 13,0 ng/ml a 20,0 ng/ml, o de 15,0 ng/ml a 18,0 ng/ml, o de 16,0 ng/ml a 17,0 ng/ml, o combinaciones de las mismas. La concentración en equilibrio deseada puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo la probabilidad y/o gravedad de desenlaces adversos, y puede cambiar a lo largo del tiempo. Los intervalos divulgados son ejemplares y se pretende que abarquen intervalos análogos medidos en cualquier unidad de peso por volumen.

[0043] La dosis eficaz específica para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la gravedad o probabilidad de la afección; la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; la preparación del compuesto específico; el tiempo y vía de administración; la duración de la administración; los agentes terapéuticos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares conocidos en las técnicas médicas. La dosis eficaz también puede cambiar a lo largo del tiempo ya que cualquier desenlace adverso puede empeorar o mejorar, rastrear el progreso de los desenlaces adversos por métodos conocidos puede ayudar a determinar los niveles de dosificación. Para afecciones crónicas, los sujetos pueden recibir una dosis eficaz durante una pluralidad de días, semanas o meses. El número y frecuencia de administraciones pueden variar dependiendo de la probabilidad o gravedad de los desenlaces adversos y la respuesta específica del paciente al inhibidor particular del canal SUR1-TRPM4 administrado.

[0044] Para el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 que comprende glibenclamida usado en los métodos descritos en este documento, la dosis eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos celulares. Una dosificación puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración plasmática en circulación deseada. Dicha información puede usarse para determinar de manera más precisa las dosis útiles en seres humanos.

[0045] La descripción anterior de realizaciones preferidas se ha presentado con fines de ilustración y descripción únicamente. No se pretende que sea completa o que limite la aplicación a la forma precisa divulgada, y son posibles modificaciones y variaciones y/o serían evidentes en vista de los contenidos anteriores o pueden adquirirse de la práctica de la solicitud. Las realizaciones se eligieron y describieron para explicar los principios de la solicitud y su aplicación práctica para posibilitar que un experto en la materia utilice la solicitud en diversas realizaciones y con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado.

Efectos secundarios relacionados con edema cerebral

[0046] El edema cerebral es la inflamación de las neuronas y otras células en el cerebro debido al exceso de fluido en el espacio intracelular. La inflamación puede estar provocada por lesión cerebral traumática o apoplejía, como se muestra por la patente de Estados Unidos n.º 8.946.293, o puede ser un efecto secundario de tratamientos médicos que alteren los gradientes de iones entre el espacio intracelular y extracelular. Lo último puede tratarse o prevenirse

de forma eficaz por la administración de un inhibidor del canal SUR1-TRPM4. El inhibidor del canal detiene o reduce el flujo de iones en las células que, con el tiempo, retorna el gradiente de iones a la normalidad. El flujo de fluido asociado con el gradiente de iones entonces retorna a la normalidad y la inflamación celular se reduce o elimina.

5 Ejemplos

[0047] Las realizaciones se describirán adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no deben usarse para limitar el alcance de o interpretar la invención.

10 Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Niveles apropiados de dosificación de glibenclamida

[0048] Para determinar los niveles apropiados de dosificación del inhibidor de SUR1-TRPM4, se administró glibenclamida a 24 sujetos adultos sanos mediante una inyección intravenosa rápida seguida de 72 horas de infusión continua para determinar los niveles plasmáticos de concentración de glibenclamida durante todo el estudio y el perfil farmacocinético del fármaco. Ocho sujetos recibieron una inyección intravenosa rápida de 17,3 ng de glibenclamida seguida de infusión de 0,4 mg/día de glibenclamida durante 72 horas. Los dieciséis sujetos restantes recibieron una inyección intravenosa rápida de 130 ng de glibenclamida seguida de infusión de 3,0 mg/día de glibenclamida durante 72 horas. Los dos grupos se denominan grupo de 0,4 mg/día y grupos de 3,0 mg/día, respectivamente.

[0049] La figura 1 muestra los perfiles de concentración plasmática de glibenclamida-tiempo en los sujetos. El diagrama muestra las concentraciones de glibenclamida en ng/ml en el eje vertical y el tiempo en el eje horizontal. Se muestra en una escala lineal e incluye la desviación típica tanto para el grupo de 0,4 mg/día como para el grupo de 3,0 mg/día.

[0050] La figura 2 muestra los mismos perfiles de concentración plasmática de glibenclamida-tiempo en una escala semilogarítmica.

Tabla 1

Parámetro farmacocinético	Inyección intravenosa rápida de 17,3 µg + infusión de 0,4 mg/día durante 72 horas (N = 8)	Inyección intravenosa rápida de 130,0 µg + infusión de 3,8 mg/día durante 72 horas (N = 16)
C_{max}^* (ng/ml)	2,983 (0,8948)	23,26 (5,337)
ABC (h·ng/ml)	270 (101)	1779 (536)
C_{ss} (ng/ml)	3,702 (1,381)	24,38 (7,350)
C_{ss}/D (ng/ml/mg)	3,025 (1,127)	2,655 (0,8034)
$V1, w$ (l/kg)	0,0925 (0,0223)	0,0843 (0,0138)
$V2, w$ (l/kg)	0,131 (0,0598)	0,0922 (0,0201)
V_{ss}, w (l/kg)	0,224 (0,0669)	0,176 (0,0245)
V_{darea}, w (l/kg)	0,341 (0,178)	0,485 (0,274)
CL, w (l/kg)	0,0764 (0,0214)	0,0837 (0,0258)
CLD2, w (l/h/kg)	0,0997 (0,0618)	0,0276 (0,0164)
Alfa-HL (h)	0,346 (0,195)	0,540 (0,229)
Beta-HL (h)	3,27 (1,66)	4,05 (1,43)
Fuente: Sección 14, tabla 14.7.2.		
Abreviaturas: N = número de sujetos, D= dosis, w = peso corporal, SD = desviación típica.		
* Los valores presentados para C_{max} están asociados con inyección intravenosa rápida		

[0051] La concentración en equilibrio media de glibenclamida (C_{ss}) fue 3,7 ng/ml para el grupo de 0,4 mg/día, y 24,4 ng/ml para el grupo de 3,0 mg/día. El equilibrio se logró de acuerdo con la semivida terminal del fármaco, son evidencia de acumulación de glibenclamida. Los valores de semivida beta media (beta-HL), concentración en equilibrio corregida a la dosis (C_{ss}/D) y volumen corregido al peso del compartimento central ($V1, w$), volumen en equilibrio de distribución (V_{ss}, w) y eliminación (CL, w) fueron similares entre los niveles de dosis, coherentes con la farmacocinética independiente de la dosis.

[0052] Después de la inyección intravenosa rápida inicial de RP-1127 IV, en primer lugar, se detectaron los niveles plasmáticos de M1 a 1 hora para el grupo de dosis de 0,4 mg/día y a 10 minutos para el grupo de dosis de 3,0 mg/día. Los niveles plasmáticos de M2 fueron detectables por primera vez a las 2 horas para el grupo de dosis de 0,4 mg/día y 20 minutos para el grupo de dosis de 3,0 mg/día. Las concentraciones plasmáticas de M1 promediaron $\leq 0,56$ ng/ml en el grupo de dosis de 0,4 mg/día y $\leq 4,4$ ng/ml en el grupo de dosis de 3,0 mg/día a través de 72,5 horas después de la inyección intravenosa rápida inicial. Las concentraciones plasmáticas de M2 fueron considerablemente inferiores a las de M1, y promediaron $\leq 0,19$ ng/ml en el grupo de dosis de 0,4 mg/día y $\leq 1,4$ ng/ml en el grupo de dosis de 3,0 mg/día a través de 72,5 horas después de la inyección intravenosa rápida inicial. Los niveles de los metabolitos de glibenclamida, M1 y M2, fueron considerablemente inferiores a los de glibenclamida, lo que representa, de promedio,

un 18 % y un 6 % de la concentración en equilibrio de glibenclamida. La exposición del metabolito fue aproximadamente proporcional a la dosis administrada de RP-1127.

Ejemplo 2

Administración de glibenclamida después de

Administración de tPA

[0053] Para mostrar la eficacia de glibenclamida y compuestos similares en la prevención o tratamiento de desenlaces adversos asociados con tPA, se realizó un estudio que implicaba 77 sujetos con LHI. Los sujetos se dividieron en cuatro grupos: Al grupo 1 se le administró tPA y un placebo; al grupo 2 se le administró tPA y Cirara, una formulación disponible en el mercado de glibenclamida; al grupo 3 se le administró solamente un placebo sin tPA; al grupo 4 se le administró Cirara sin tPA. Como se usa en este documento, el término "placebo" se refiere a una formulación aparentemente farmacéutica sin agente farmacéuticamente activo, o que carece del agente farmacéutico particular de interés en un estudio dado. En los ejemplos divulgados en este documento, el placebo carece del inhibidor del canal SUR1-TRPM4. Como se usa en este documento, el término "Cirara" se refiere a una formulación intravenosa disponible en el mercado de glibenclamida. En este ejemplo, se administró tPA de acuerdo con las directrices clínicas actuales para tratar la apoplejía isquémica en 4,5 horas desde el inicio de la apoplejía (Jauch *et al.* 2013). Se usa por referencia ejemplar para mostrar la eficacia de glibenclamida y otros inhibidores del canal SUR1-TRPM4 en la supresión de los desenlaces adversos asociados a tPA y no pretende ser limitante.

Tabla 2

Composición de los grupos experimentales y su administración respectiva

Número de grupo	Número de sujetos	tPA	Administración de Cirara	Placebo	Tasa de mortalidad
1	22	Sí	-	Sí	41 %
2	25	Sí	Sí	-	16 %
3	14	-	-	Sí	29 %
4	16	-	Sí	-	19 %

[0054] El desenlace adverso examinado en el estudio fue la muerte. Esto fue con fines ejemplares solamente y no pretende ser limitante. Al final del ensayo, el grupo 2, el que recibió tanto el fármaco que contiene glibenclamida como el tPA, mostró la tasa de mortalidad más baja en solamente un 16 %. En contraste, el grupo 1, que recibió tPA y un placebo, mostró la tasa de mortalidad más alta en un 41 %. El grupo de referencia, el grupo 3, no recibió tPA ni fármaco que contiene glibenclamida y mostró una tasa de mortalidad de un 29 %. El grupo 4 mostró una tasa de mortalidad de un 19 %.

[0055] El hecho de que el grupo 1 tuviera una tasa de mortalidad más alta que el grupo de referencia, el grupo 3, indica que la muerte está asociada con la administración de tPA. La tasa de mortalidad reducida mostrada en el grupo 4 indica que la glibenclamida en solitario es eficaz para reducir la muerte y otros desenlaces adversos, pero la máxima muestra de prevención de muerte se produjo cuando se administraron tanto glibenclamida como tPA. Esto indica que la administración de glibenclamida puede reducir los desenlaces adversos asociados con la administración de tPA.

[0056] La figura 3 muestra un gráfico de barras que compara el desenlace de los cuatro grupos descritos en este estudio. Está claro, a partir del gráfico, que el mejor desenlace después de la administración de tPA se consigue cuando se administra un compuesto que contiene glibenclamida.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

[0057] Se realiza un ensayo clínico para comparar los efectos del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 glibenclamida administrado a pacientes que se someten a tratamiento con CAR-T, escisión quirúrgica de un tumor cerebral y/o diagnosticados con edema cerebral, con pacientes de control coincidentes.

[0058] Este es un estudio de grupos paralelos, en abierto, aleatorizado que investiga el efecto de glibenclamida administrada empezando el día 1 después de la cirugía, o el día 1 después del inicio o el diagnóstico de los efectos secundarios relacionados con edema cerebral.

[0059] En un grupo, se administra glibenclamida como una inyección intravenosa rápida seguida de infusión continua.

[0060] En un segundo grupo, se administra glibenclamida mediante un parche o gel transdérmico.

[0061] En un tercer grupo, se administra glibenclamida mediante inyección, por ejemplo, infusión intravenosa.

[0062] En un cuarto grupo, se administra glibenclamida por vía oral.

[0063] Se administra glibenclamida a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3,0 mg/día.

[0064] La duración del estudio es desde días hasta semanas.

[0065] Los niveles plasmáticos de glibenclamida se determinan diariamente.

[0066] El grupo de control es coincidente en edad, sexo y estado preoperatorio. El grupo de control no recibe tratamiento, pero recibe tratamiento complementario posquirúrgico según la práctica convencional local.

[0067] Cada paciente se supervisa mediante análisis de sangre y RMN. Se realiza RMN de diagnóstico potenciada con contraste del cerebro antes de la inclusión en el estudio.

[0068] Se hacen las siguientes comparaciones:

Existencia de uno o más efectos secundarios relacionados con edema cerebral:

[0069]

Cefalea
Dolor o rigidez del cuello
Náuseas o vómitos
Mareos
Respiración irregular
Pérdida de visión o cambios en la misma
Pérdida de memoria
Incapacidad para caminar
Dificultad para hablar
Sopor
Convulsiones
Síncope

Existencia de toxicidades limitantes de la dosis (DLT)

[0070]

Existencia de aumento de edema e inicio de administración de dexametasona (o administración de cualquier corticosteroide con el fin de tratar el edema cerebral)

Cambio en ktrans

Cambio en la relación de recuperación de inversión atenuada por fluidos (FLAIR)

Incidenia de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE)

Aumento de edema cerebral medido sobre imágenes volumétricas de FLAIR

Existencia de infecciones posoperatorias

Control de dolor posoperatorio

Resultados: En comparación con el grupo de control, se encuentra que los grupos de pacientes a los que se administró glibenclamida tienen efectos secundarios relacionados con edema cerebral significativamente reducidos o inhibidos.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

[0071] Se realiza un ensayo clínico para comparar los efectos del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 glibenclamida administrado a pacientes diagnosticados con tumores cerebrales o metástasis y que se someten a radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, con pacientes de control coincidentes.

[0072] Este es un estudio de grupos paralelos, en abierto, aleatorizado que investiga el efecto de glibenclamida administrada empezando el día 1 después de radioterapia.

[0073] En un grupo, se administra glibenclamida como una inyección intravenosa rápida seguida de infusión continua.

[0074] En un segundo grupo, se administra glibenclamida mediante un parche o gel transdérmico.

[0075] En un tercer grupo, se administra glibenclamida mediante inyección, por ejemplo, infusión intravenosa.

[0076] En un cuarto grupo, se administra glibenclamida por vía oral.

[0077] Se administra glibenclamida a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3,0 mg/día.

[0078] La duración del estudio es desde semanas hasta meses.

5 [0079] Los niveles plasmáticos de glibenclamida se determinan semanalmente.

[0080] El grupo de control es coincidente en edad, sexo y estado previo a radioterapia. El grupo de control no recibe tratamiento con glibenclamida, pero recibe placebo o corticosteroides, por ejemplo, administración de dexametasona con el fin de tratar el edema cerebral.

10 [0081] Cada paciente se supervisa mediante análisis de sangre y RMN. Se realiza RMN de diagnóstico potenciada con contraste del cerebro antes de la inclusión en el estudio.

[0082] Se hacen las siguientes comparaciones:

15 Existencia de uno o más efectos secundarios relacionados con edema cerebral:

[0083]

20 Cefalea
Dolor o rigidez del cuello
Náuseas o vómitos
Mareos
Respiración irregular
25 Pérdida de visión o cambios en la misma
Pérdida de memoria
Incapacidad para caminar
Dificultad para hablar
Sopor
30 Convulsiones
Síncope

Existencia de toxicidades limitantes de la dosis (DLT)

35 [0084]

Existencia de aumento de edema e inicio de administración de dexametasona (o administración de cualquier corticosteroide con el fin de tratar el edema cerebral)

Cambio en ktrans

40 Cambio en la relación de recuperación de inversión atenuada por fluidos (FLAIR)
Incidencia de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE)
Aumento de edema cerebral medido sobre imágenes volumétricas de FLAIR
Existencia de infecciones posoperatorias
Control de dolor posoperatorio

45 Resultados: En comparación con el grupo de control, se encuentra que los grupos de pacientes a los que se administró glibenclamida tienen efectos secundarios relacionados con edema cerebral significativamente reducidos o inhibidos.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

50 [0085] Se realiza un ensayo clínico para comparar los efectos del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 glibenclamida administrado a pacientes con antecedentes de migraña.

[0086] Este es un estudio de intervalo de dosis, de grupos paralelos, controlado con placebo, con doble enmascaramiento, aleatorizado para investigar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de glibenclamida para la prevención de migrañas.

55 [0087] En un grupo, se administra glibenclamida como una inyección intravenosa rápida seguida de infusión continua.

60 [0088] En un segundo grupo, se administra glibenclamida mediante un parche o gel transdérmico.

[0089] En un tercer grupo, se administra glibenclamida mediante inyección, por ejemplo, infusión intravenosa.

[0090] En un cuarto grupo, se administra glibenclamida por vía oral.

65

[0091] Se administra glibenclamida a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3,0 mg/día.

[0092] La duración del estudio es desde varios días hasta una semana.

5 Medidas de desenlace:

[0093] Número de días con cefalea por migraña durante las semanas 9-12 del periodo de tratamiento.

10 **[0094]** Cambio en las puntuaciones de la encuesta de exhaustividad de respuesta (CORS) (marco temporal: visita 1 (selección) y visita 2 (finalización del estudio después de periodo de tratamiento de 2 meses)).

[0095] Las puntuaciones CORS para dolor (0-4), síntomas asociados (0-4), síntomas límbicos/afectivos (0-5) y velocidad de retorno a la funcionalidad (1-5), representan las medidas de desenlace que son pertinentes para los pacientes. Puntuaciones más altas representan mejor eficacia de tratamiento.

15 **[0096]** El análisis compara las puntuaciones CORS para tratamiento habitual (antes del estudio) frente a glibenclamida (medicamento del estudio).

20 Frecuencia de migrañas
Intensidad de las migrañas
Duración de las migrañas
Existencia de aura
Intensidad de la alteración funcional
Uso de medicamentos de acción rápida
25 Proporción de pacientes que responden
Evaluación global del medicamento del estudio
Resultados: En comparación con el grupo de placebo, los grupos de pacientes a los que se administró glibenclamida tienen medidas de desenlace significativamente mejoradas de la migraña después de 12 semanas de tratamiento.

30 Equivalentes

[0097] Las realizaciones anteriores tienen que considerarse ilustrativas en lugar de limitantes de la invención. Por tanto, el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier materia en cuestión que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos únicamente.

35

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso en un método de tratamiento o prevención de uno o más desenlaces adversos asociados con la administración de activador tisular del plasminógeno (tPA), que comprende administrar una cantidad eficaz de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 a un sujeto que tiene infarto hemisférico grande con edema cerebral y que necesita administración de tPA;
 5 en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 comprende glibenclamida;
 10 donde el desenlace adverso es la muerte.
2. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto que necesita tPA tiene una puntuación inicial de TAC en el programa de apoplejía de Alberta (ASPECTS) que es igual a o menor de 7.
3. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra durante 1 hora a 96 horas.
4. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde al menos una parte del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra antes de la administración de tPA; y/o
 20 en donde al menos una parte del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra simultáneamente con la administración de tPA.
5. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde al menos una parte del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra después de la administración de tPA.
6. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante una o más infusiones continuas.
7. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante inyección y/o por vía oral.
8. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante un parche o gel transdérmico.
9. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la cantidad del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 es de 0,05 mg/día a 3,0 mg/día.
10. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 consigue un nivel plasmático de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 de 0,4 ng/ml a 5 ng/ml.
11. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 consigue una concentración en equilibrio de inhibidor del canal SUR1-TRPM4 de 3,0 ng/ml a 30,0 ng/ml.
12. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la administración del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 consigue una $C_{\text{máx}}$ del inhibidor del canal SUR1-TRPM4 de 1 ng/ml a 30 ng/ml.
13. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante al menos dos infusiones continuas, donde hay de aproximadamente 1 a varios minutos, de aproximadamente 1 a varias horas, de aproximadamente 1 a varios días o de aproximadamente 1 a varios meses entre las múltiples infusiones continuas.
14. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra mediante inyección.
15. El inhibidor del canal SUR1-TRPM4 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el inhibidor del canal SUR1-TRPM4 se administra como una inyección intravenosa rápida.

FIG. 1 Perfil de concentración plasmática media de glibenclamida-tiempo a dos niveles de dosificación

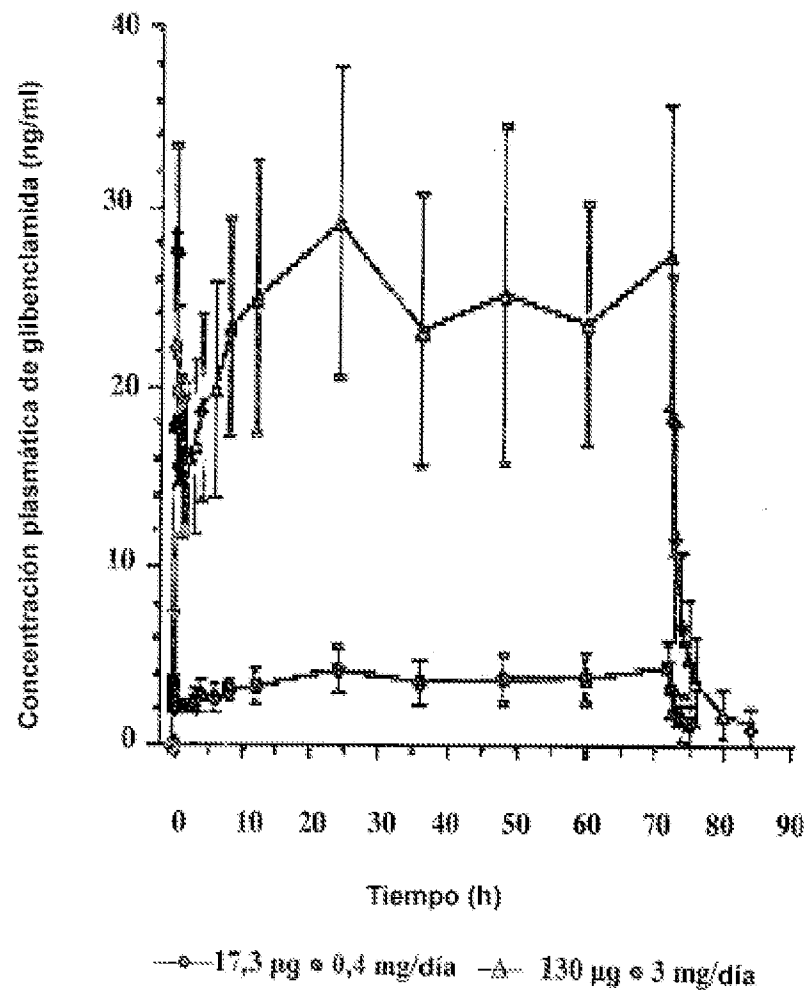


FIG. 2 Perfil de concentración plasmática media de glibenclamida-tiempo a dos niveles de dosificación en una escala semilogarítmica

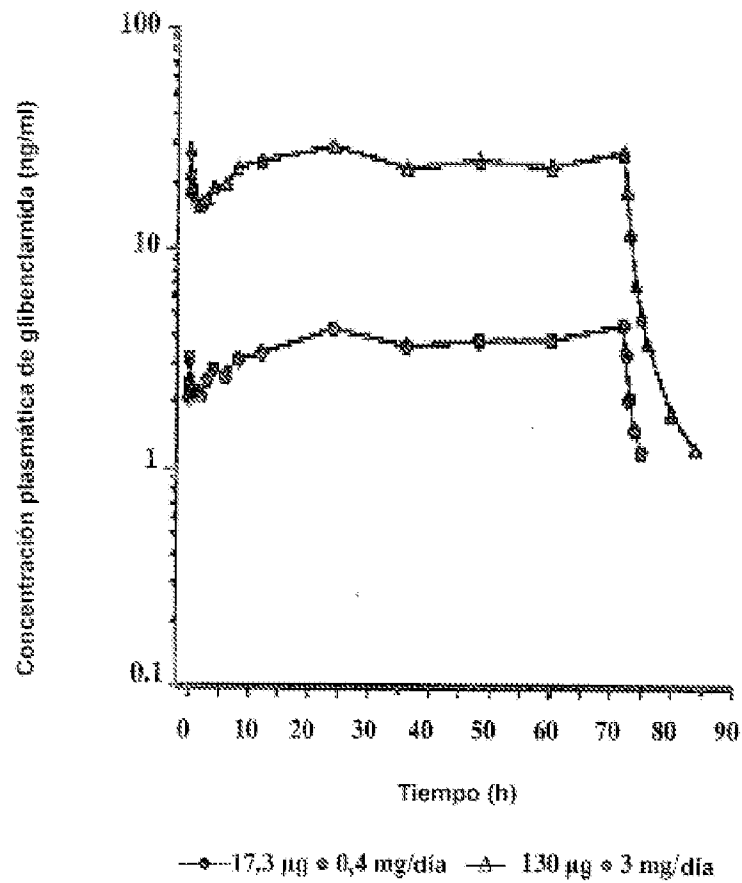


FIG. 3 Desenlace mejorado de tPa con administración de Ciara

