



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 990 157**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/265 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2017 PCT/US2017/033379**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17201318**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2017 E 17800188 (9)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 3458045**

⑮ Título: **Ebselen para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Ménière**

⑩ Prioridad:

18.05.2016 US 201662338443 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2024

⑯ Titular/es:

**SOUND PHARMACEUTICALS INCORPORATED (100.0%)
4010 Stone Way N., Suite 120
Seattle, WA 98103, US**

⑯ Inventor/es:

KIL, JONATHAN

⑯ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 990 157 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

Ebselen para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Ménière

Antecedentes

Campo de la invención

5 La divulgación se refiere a composiciones y métodos útiles para el tratamiento de la enfermedad de Ménière.

Descripción de la técnica relacionada

La enfermedad de Ménière (MD) se define como una tríada de vértigo episódico, pérdida auditiva y tinnitus. A menudo se informa presión o plenitud auditiva y la mayoría de los síntomas auditivos y vestibulares fluctúan en frecuencia e intensidad. Aunque se desconoce la etiología de la MD, está relacionada con la hidropesía endolinfática. La hidropesía endolinfática es una hinchazón del compartimento endolinfático del oído interno. 10 Después de una fase aguda donde el vértigo es la característica más común, surge la fase crónica, donde la pérdida auditiva y el tinnitus se convierten en las características más comunes, aunque a menudo se reporta desequilibrio. La FDA no ha aprobado ningún fármaco para prevenir o tratar la MD. La mayoría de los pacientes con MD reciben tratamiento médico con una dieta baja en sal y/o un diurético tiazídico con éxito limitado.

15 El documento US 2004/220145 A1 describe composiciones que comprenden al menos dos otoprotectores, útiles para mejorar la pérdida auditiva. En algunas realizaciones, los al menos dos otoprotectores comprenden al menos un imitador de la glutatión peroxidasa.

La presente divulgación aborda la necesidad clínica de un producto terapéutico para tratar la MD.

Sumario

20 Los inventores han descubierto y mostrado una mejora en varios síntomas auditivos y vestibulares después del tratamiento de sujetos humanos que presentan MD y/o tanto hidropesía endolinfática idiopática y no idiopática que comprende la administración de una cantidad eficaz de ebselen (SPI-1005) solo o en combinación con uno o más de otros moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) y/o uno o más compuestos diuréticos recetados.

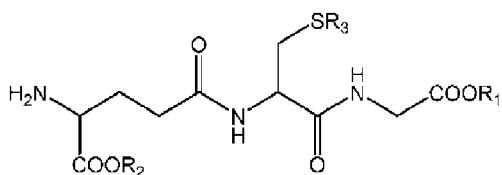
25 La invención queda definida por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación proporciona nuevos compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) útiles en composiciones farmacéuticas, que comprenden ebselen solo o en combinación con uno o más de tales compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) y/o uno o más compuestos diuréticos recetados, para su uso en el tratamiento, 30 prevención y/o mejora de la enfermedad de Ménière, y métodos de preparación de tales composiciones farmacéuticas que comprenden ebselen o combinaciones que incluyen ebselen con nuevos compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) y/o uno o más compuestos diuréticos recetados, comprendiendo las composiciones farmacéuticas ebselen o combinaciones que incluyen ebselen con nuevos compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) y/o uno o más compuestos diuréticos recetados.

35 Algunas realizaciones de las nuevas composiciones combinadas comprenden al menos dos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que el primer compuesto es ebselen y el segundo compuesto es un compuesto modulador o imitador de la glutatión peroxidasa.

Otro aspecto más de la presente divulgación presenta compuestos como los divulgados para su uso en un 40 método para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con MD, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende ebselen solo, o una combinación de ebselen, uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa y opcionalmente uno o más compuestos diuréticos recetados. La cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto incluido en la nueva combinación puede ser desde aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 5000 mg/día, respectivamente.

45 La divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso como se describe, que comprende ebselen y uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx); o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La divulgación proporciona una composición para su uso como se describe, en la que el uno o más de otros 50 compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa están presentes como un compuesto y se seleccionan del grupo que consiste en 2,2'-diseleno-bis-β-ciclodextrina,

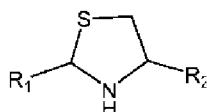
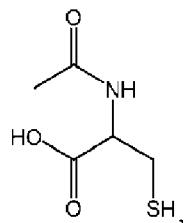
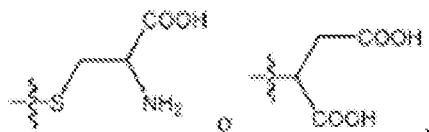


en la que

R₁ es H, metilo, etilo o isopropilo;

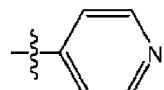
R₂ es H, o etilo;

- 5 R₃ es H, acetilo, fenilacetilo,



en la que

- 10 R₁ es H, oxo, metilo, etilo, n-propilo, n-pentilo, fenilo, -(CHOH)_nCH₂OH o



en la que n es 1-5; R₂ es H o -COOH,

y β -ciclodextrina en puente con el ácido 6A,6B-diselenínico-6A',6B'-selenio.

- 15 La divulgación proporciona una composición para su uso como se describe, en la que el uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa están presentes como un compuesto y son 2,2'-diseleno-bis- β -ciclodextrina.

La divulgación proporciona una composición para su uso como se describe, en la que la composición comprende ebselen o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 La divulgación proporciona una composición para su uso como se describe, en la que la composición comprende además uno o más compuestos diuréticos.

La divulgación proporciona composiciones para su uso en un método para tratar, prevenir y/o mejorar la enfermedad de Ménière en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende ebselen, opcionalmente en combinación con un compuesto diurético recetado.

- 25 La divulgación proporciona composiciones para su uso en un método para tratar, prevenir y/o mejorar la enfermedad de Ménière en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende ebselen y uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa, opcionalmente en combinación con un compuesto diurético recetado.

La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en las que la actividad de GPx aumenta en un sujeto con enfermedad de Ménière.

La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la administración es oral.

5 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la eficacia del método se mide mediante una técnica que se selecciona del grupo que consiste en audiometría de tonos puros, pruebas de discriminación del habla, electrococleografía o imágenes por resonancia magnética.

10 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las que el tratamiento mejora al menos una de las siguientes pruebas del sujeto: audiometría de tono puro, prueba de discriminación del habla, electrococleografía o imágenes por resonancia magnética.

15 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las que el tratamiento aumenta al menos una de las puntuaciones de pruebas del sujeto que se selecciona del grupo que consiste en la escala de síntomas de vértigo (VSS), el inventario de incapacidad por mareos (DHI), el índice funcional de tinnitus (TFI) o el inventario de incapacidad por tinnitus (THI).

La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en las que el sujeto tiene vértigo.

20 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en las que el sujeto tiene mareos.

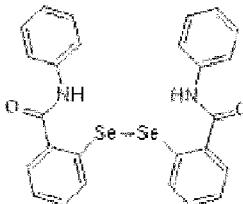
La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en la que el sujeto tiene pérdida auditiva.

25 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en las que el sujeto tiene tinnitus.

La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las que la presión del oído interno se demostró/demuestra mediante electrococleografía o imágenes por resonancia magnética.

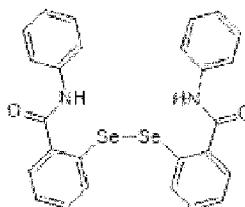
30 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las que la composición farmacéutica comprende además uno o más compuestos diuréticos, incluidos compuestos diuréticos recetados.

La divulgación proporciona una composición para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las que la composición comprende ebselen y/o el dímero de ebselen, es decir, el compuesto representado por la fórmula:



35 El enlace Se-Se en esta estructura química es relativamente débil. Por ejemplo, se sabe que la reacción de dimerización del ebselen para formar el enlace Se-Se ocurrirá espontáneamente en entornos de pH más bajo. También se sabe que la reacción de dimerización está bajo control termodinámico y es reversible. Esto significa que el ebselen se puede fabricar a partir de y puede estar presente en cierto equilibrio con la forma/compuesto dímero. De acuerdo con lo anterior, los inventores contemplan y se divulga en el presente documento que el ebselen y este compuesto dímero son, para tales fines de esta divulgación, equivalentes. De este modo, ambas especies químicas activas para los usos, kits, métodos y composiciones divulgados en el presente documento. Como tal, se contempla en el presente documento que siempre que se haga referencia a él en esta divulgación, el término ebselen (puede ser y) es reemplazable por este compuesto dímero.

45 La divulgación proporciona composiciones para su uso según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la composición farmacéutica comprende un compuesto que es la forma dimérica de ebselen, es decir, el compuesto representado por la fórmula:



Realizaciones adicionales y sus ventajas serán evidentes a partir de la discusión detallada, los esquemas, los ejemplos y las reivindicaciones a continuación.

Breve descripción de las figuras

5 La divulgación se puede entender más completamente considerando la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la divulgación en relación con las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 es una tabla que muestra los resultados del tratamiento clínico del ejemplo 1, donde se midieron los criterios de valoración secundarios de pérdida auditiva en sujetos humanos.

10 La figura 2 es una tabla que muestra los resultados del tratamiento clínico del ejemplo 1, donde se midieron los criterios de valoración secundarios de pérdida auditiva en sujetos humanos.

15 La figura 3 es una tabla que muestra los resultados del tratamiento clínico del ejemplo 1, donde se midieron los criterios de valoración secundarios de pérdida auditiva en sujetos humanos. Los criterios de valoración secundarios medidos incluyen: la gravedad de la pérdida auditiva neurosensorial mediante audiometría de tonos puros (PTA), discriminación del habla mediante la prueba de palabras en ruido (WINT) antes, durante y después del tratamiento, la gravedad del tinnitus mediante el índice funcional del tinnitus (TFI) y la sonoridad del tinnitus (TL) antes, durante y después del tratamiento, y la gravedad del vértigo mediante la escala de síntomas de vértigo (VSS, forma abreviada) antes, durante y después del tratamiento.

Descripción detallada

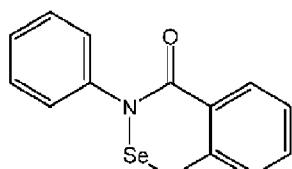
20 En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir y/o mejorar la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende ebselen.

25 Una realización particular de la presente divulgación se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento, prevención y/o mejora de la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática, comprendiendo dicha composición una combinación de al menos dos compuestos, siendo el primer compuesto ebselen y el uno o más otros compuestos son compuesto(s) modulador(es) o imitador(es) de la glutatión peroxidasa.

Los compuestos representativos de la nueva combinación se describen a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

30 En algunas realizaciones, un modulador de la glutatión peroxidasa comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos imitadores de la glutatión peroxidasa, glutatión, profármacos de glutatión, como se define en §0040 y la tabla 1 de la descripción, y profármacos de cisteína como se define en §0041-§0043, §0082 y la tabla 2 de la descripción.

En algunas realizaciones, un compuesto representativo de un compuesto imitador de la glutatión peroxidasa comprende ebselen, (2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona) con una fórmula empírica $C_{13}H_9NOSe$, peso molecular 274.2 y una fórmula de:



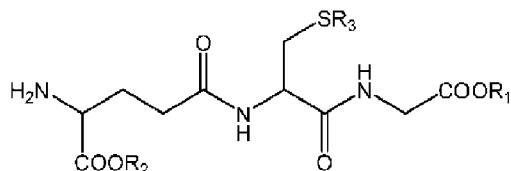
35

En algunas realizaciones, los compuestos imitadores de la glutatión peroxidasa comprenden 2,2'-diseleno-bis-β-ciclodextrina y β-ciclodextrina en puente con el ácido 6A,6B-diselenínico-6A',6B'-selenio.

40 Los moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa, como la glutatión peroxidasa, reducen las especies reactivas de oxígeno mediante la unión de radicales libres a su unidad estructural Se. Al reaccionar con el glutatión, la glutatión peroxidasa imita la toxicidad limitada de los radicales libres, exhibiendo de este modo una fuerte actividad contra el peroxinitrito. Ebselen, un imitador de la glutatión peroxidasa, reduce la liberación de

5 citocromo C de las mitocondrias y el daño nuclear durante la peroxidación lipídica, atenuando de este modo la apoptosis neuronal asociada con el estrés oxidativo. Los agentes que reducen la actividad de las especies reactivas de oxígeno pueden mejorar los efectos nocivos del estrés oxidativo elevado y las enfermedades causadas por tal estrés, incluidas, pero no limitadas a, otras enfermedades o trastornos neurológicos y los síntomas o complicaciones asociados a los mismos.

En algunas realizaciones, los profármacos de glutatión representativos comprenden compuestos de la fórmula:



en la que

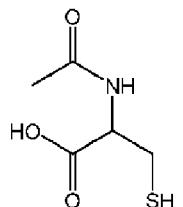
R₁ es H, metilo, etilo o isopropilo;

10 R₂ es H, o etilo; y

R₃ es H, acetilo, fenilacetilo,

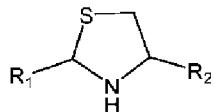


En algunas realizaciones, un profármaco de cisteína representativo comprende N-acetylcisteína (NAC) con una fórmula de:



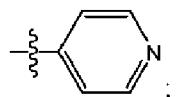
15

Algunas realizaciones de profármacos de cisteína comprenden N,N'-diacetil-cisteína, amida de N-acetylcisteína, ésteres de NAC (ésteres de alquilo, ésteres de glicolamida y ésteres de acicloximetilo), S-alilcisteína, S-metilcisteína, S-etyl-cisteína, S-propilcisteína o compuestos de la fórmula:



20 en la que

R₁ es H, oxo, metilo, etilo, n-propilo, n-pentilo, fenilo, -(CHOH)_nCH₂OH y en la que n es 1-5, o



y

R₂ es H o -COOH.

25 Algunas realizaciones de profármacos de cisteína comprenden ácidos tiazolidina-4-carboxílicos 2-sustituidos con monosacáridos de aldosa, tales como gliceraldehído, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, galactosa, glucosa y manosa.

Otro aspecto de la presente divulgación presenta una composición farmacéutica para su uso como se describe, que comprende una combinación de compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, el método para tratar o mejorar la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende ebselen o una combinación de ebselen y uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la combinación es desde aproximadamente 0.1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.5 mg/dosis a aproximadamente 1000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización adicional, el número de dosis por día de la composición es desde 1 a 3 dosis. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

En una realización adicional, el método para prevenir o inhibir la progresión de la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende ebselen o una combinación de ebselen y uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la combinación es desde aproximadamente 0.1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.5 mg/dosis a aproximadamente 1000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización adicional, el número de dosis por día de la composición es desde 1 a 3 dosis. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto en la composición es desde aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

30 Definiciones/Términos

En general, los términos utilizados en las reivindicaciones y la memoria descriptiva deben interpretarse como si tuvieran el significado simple que entiende un experto en la técnica. A continuación se definen determinados términos para proporcionar mayor claridad. En caso de conflicto entre el significado simple y las definiciones proporcionadas, se utilizarán las definiciones proporcionadas. Los términos utilizados en las reivindicaciones y la memoria descriptiva se definen como se establece a continuación, a menos que se especifique lo contrario o por su uso a lo largo de esta divulgación. Se conocen métodos en la técnica para determinar dosis eficaces para fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas divulgadas o las combinaciones de fármacos divulgadas, ya sea que estén formuladas o no en la misma composición.

40 Para fines terapéuticos, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en el presente documento, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno según lo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. De este modo, la presente divulgación proporciona combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéutica o profilácticamente eficaz; (b) al menos un fármaco de la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de acuerdo con la divulgación; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

55 El término "enfermedad de Ménière" se refiere a una enfermedad o trastorno, progresivo o no, del oído interno. La presentación "clásica" de la enfermedad de Ménière es vértigo, pérdida auditiva y tinnitus. En el presente documento, el término enfermedad de Ménière no debe interpretarse como una afección o trastorno que se limita únicamente a aquellos que presentan los tres síntomas mencionados anteriormente. Más bien, se considera que la MD es un trastorno que se diagnostica como se describe en el ejemplo 1.

60 El término "hidropesía endolinfática" se refiere a la hinchaón del compartimento endolinfático debido a una acumulación de líquido endolinfático en el oído.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (January), 66, 1, 1). Sin embargo, otras sales bien conocidas para los expertos en la técnica pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta divulgación o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, citrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacárico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "sujeto" abarca un organismo, un animal, incluido un mamífero, humano o no humano, macho o hembra, que es objeto de tratamiento, observación, ensayo clínico o experimento. El sujeto puede ser un paciente humano. El término "humano" generalmente se refiere a *Homo sapiens*. El término "mamífero" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, un ser humano, un primate no humano, un ratón, una rata, una cobaya, una chinchilla y un mono. Se pueden utilizar de forma ventajosa otros mamíferos además de los humanos como sujetos que representan modelos animales de, por ejemplo, pérdida auditiva, esquizofrenia, trastornos bipolares y/o cualquier otro trastorno psicótico.

El término "estadísticamente significativo" se define como la probabilidad de que un resultado no sea causado por el azar.

El término "porcentaje de identidad" o "porcentaje de identidad de secuencia", en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen un porcentaje específico de nucleótidos o residuos de aminoácidos que son iguales, cuando se comparan y alinean para lograr la máxima correspondencia, medida utilizando uno de los algoritmos de comparación de secuencias descritos a continuación (por ejemplo, BLASTP y BLASTN u otros algoritmos disponibles para personas expertas) o mediante inspección visual. Dependiendo de la aplicación, el porcentaje de "identidad" puede existir en una región de la secuencia que se está comparando, por ejemplo, en un dominio funcional, o, alternativamente, existir en toda la longitud de las dos secuencias que se van a comparar.

Para la comparación de secuencias, por lo general una secuencia actúa como secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se ingresan en un ordenador, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencia. Luego, el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidad de secuencia para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa designados.

La alineación óptima de secuencias para comparación se puede realizar, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento por homología de Needleman & Wunsch, J. Mol. Biología. 48:443 (1970), mediante el método de búsqueda de similitud de Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de software genético de Wisconsin, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o mediante inspección visual (véase en general Ausubel et al., *infra*).

Un ejemplo de un algoritmo que es adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y similitud de secuencia es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). El software para realizar el análisis BLAST está disponible públicamente a través del sitio web del Centro Nacional de Información Biotecnológica.

El término "estadísticamente significativo" se define como la probabilidad de que un resultado no sea causado por el azar.

Se debe tener en cuenta que, como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Las abreviaturas o acrónimos utilizados en toda la memoria descriptiva incluyen:

- 55 • AEC: Lista de verificación de eventos adversos
- ECochG: Electrococleografía

- EOS: Fin de estudio
 - GSH: La forma reducida del glutatión
 - GSSG: La forma oxidada del glutatión
 - GPx: Glutatión peroxidases
- 5 • GR: Glutatión reductasa
- NAC: N-acetil-cisteína
 - NC: Controles normales
 - POC: Prueba de concepto
 - Redox: Reducción/oxidación
- 10 • RNS: Especies reactivas de nitrógeno
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
 - SOD: Superóxido dismutasa
 - h o hr (hora(s))
 - LCMS (cromatografía líquida de alta presión con espectrómetro de masas)
- 15 • Me (metil)
- Mg (miligramo)
 - rt o RT (temperatura ambiente)

Métodos de tratamiento

20 En la enfermedad de Ménière, la acumulación de líquido comienza en el oído interno y fluye hacia otras áreas, causando daños. Esta acumulación de líquido se denomina "hidropesía". Las membranas se dilatan (se estiran hasta quedar delgadas, como un globo) cuando aumenta la presión y se bloquea el drenaje. Esto puede estar relacionado con la hinchazón del saco endolinfático u otros tejidos del sistema vestibular del oído interno, que es responsable del sentido del equilibrio del cuerpo. Los síntomas de la enfermedad de Ménière varían. No todos los pacientes experimentan los mismos síntomas al mismo tiempo.

25 Varios estudios preclínicos en animales han demostrado la eficacia de la actividad de la glutatión peroxidasa, y en particular, del SPI-1005 (ebselen), para prevenir y tratar diferentes formas adquiridas de pérdida auditiva neurosensorial. GPx1 es la enzima antioxidante catalítica dominante en el oído interno de los mamíferos y su actividad disminuye después de una agresión ototóxica. Se ha demostrado que el tratamiento con Ebselen previene o revierte los cambios patológicos en la cóclea después de una lesión inducida por ruido u ototoxinas.

30 En la cóclea, la glutatión peroxidasa (GPx) reacciona con el glutatión para limitar la toxicidad de los radicales libres. Además, la glutatión peroxidasa reduce las especies reactivas de oxígeno mediante la unión de radicales libres a su unidad estructural Se. De esta manera, la glutatión peroxidasa es capaz de limitar la toxicidad de los radicales libres en varias rutas celulares. En las células que funcionan normalmente, GPx funciona casi a su capacidad máxima. Sin embargo, la actividad de GPx está gravemente disminuida en el tejido de la cóclea de pacientes afectados de MD y/o hidropesía endolinfática. La restauración de la actividad del GPx coclear podría entonces atenuar o incluso revertir los efectos de estos trastornos y la inflamación que los acompaña.

35 El aumento de la actividad de GPx con la propia enzima no es práctico debido a su gran tamaño y relativa inestabilidad. Sin embargo, varios grupos han sintetizado y estudiado moduladores de moléculas pequeñas y/o imitadores de la actividad de GPx.

40 Ebselen [SPI-1005 o 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona] es un imitador de la actividad GPx y tiene una fuerte actividad contra el peroxinitrito (ONOO⁻), una especie de oxígeno super reactiva (ROS) formada por la combinación de dos radicales libres, el anión superóxido y el óxido nítrico (Noguchi et al., 1992; Noguchi et al., 1994). Ebselen reduce la liberación de citocromo C de las mitocondrias y el daño nuclear durante la peroxidación lipídica (Namura et al., 2001).

45 De este modo, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o mejora de la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que

comprende ebselen o una combinación de ebselen y uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa.

La presente divulgación también describe la igualación de la presión del oído interno. El sistema de presión en el oído interno es muy complejo y sensible a variaciones sutiles en la presión estática del oído medio. Al mismo tiempo, la igualación de presión en el oído interno se activa con la aparición de cambios en el oído medio. La presión del oído medio está dominada por el intercambio de gases con el tejido del oído medio. Además, la apertura transitoria de la trompa de Eustaquio también ayuda a este equilibrio de presión. El intercambio de gases se puede desencadenar al masticar o bostezar, pero también es sensible a la altitud, por ejemplo al volar o bucear (limpiarse los oídos). Los pacientes con enfermedad de Ménière pueden experimentar una regulación de la presión en el oído medio notablemente peor. La ventilación (intercambio de gases) en el oído medio se ve afectada por el nivel de líquido endolinfático y es eficaz contra el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Ménière. De acuerdo con lo anterior, los agentes que disminuyen el nivel de líquido endolinfático influyen en la patología que precede e inmediatamente causa la enfermedad de Ménière. De este modo, las composiciones para su uso según la presente invención pueden proporcionar además la posibilidad de igualar la presión en el oído interno de un sujeto.

También se describe en el presente documento un método para reducir la producción de radicales libres y/o la inflamación en el tejido de la cóclea del oído de un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende ebselen y, opcionalmente, uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa. Las especies específicas de radicales libres incluyen especies reactivas de oxígeno. Más específicamente, los radicales libres incluyen, pero no se limitan a, peroxinitrito, anión superóxido, óxido nítrico, nitrotirosina y radicales hidroxilo.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en un método para tratar, prevenir y/o mejorar la MD y, opcionalmente, la hidropesía endolinfática en un sujeto, en la que el método restaura o restaura parcialmente la pérdida auditiva o previene la pérdida auditiva en el sujeto. La presente divulgación proporciona métodos en los que se reduce, mejora, detiene o elimina de otro modo la hinchazón del compartimento endolinfático u otros tejidos en el sistema vestibular del oído interno. La presente divulgación proporciona métodos en los que el sujeto experimenta una reducción del vértigo y/o del tinnitus. La presente divulgación proporciona un método en el que el método reduce la inflamación del tejido en el oído.

Además, en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, uno o más compuestos moduladores o imitadores de GPx se pueden coadministrar con ebselen en cada dosis única o de manera intermitente, por ejemplo, cada dos dosis, o cada tercera dosis, o cada cuarta dosis, o cada quinta dosis, o cada sexta a vigésima dosis. Por supuesto, se contempla que el uno o más compuestos moduladores o imitadores de GPx se puedan administrar en un intervalo regular que puede o no superponerse con la dosificación de ebselen. En tales casos, los imitadores o moduladores de GPx se pueden administrar una vez cada 4 horas, una vez cada 6 horas, una vez cada 12 horas, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cinco días, una vez a la semana, una vez cada diez días, una vez cada dos semanas, hasta una vez al mes.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el ebselen y el uno o más compuestos moduladores o imitadores de GPx, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraaural, intracoclear, intratimpánica, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. El compuesto se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto se administra mediante administración tópica al oído interno, medio o externo.

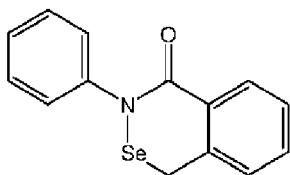
En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el ebselen y uno o más compuestos moduladores o imitadores de GPx pueden administrarse por diversas vías, incluidas las vías de administración parenteral, enteral y tópica. Los métodos de administración parenteral incluyen la administración intramuscular, intratecal, intracerebroventricular, intraarterial, subcutánea, intramedular, intravenosa o intranasal. Además, las composiciones pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y otros compuestos que facilitan la administración a un sujeto mamífero.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se pueden usar uno o más compuestos diuréticos recetados en combinación con ebselen, o en combinación con ebselen y uno o más otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa para hacer una composición útil para la administración a un sujeto.

Compuestos

Los compuestos representativos de la presente divulgación se describen a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Un compuesto representativo de los imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) incluye ebselen, (2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona) con fórmula empírica $C_{13}H_9NOSe$, peso molecular 274.2 y una fórmula de:



En algunas realizaciones, ebselen es el único ingrediente activo administrado en una formulación. El ebselen es ligeramente soluble en soluciones acuosas a 25° Celsius. El ebselen actúa como catalizador y no se consume durante las reacciones de desintoxicación (Muller et. al, 1988). Una realización de una formulación de ebselen tiene una pureza >99 %, según lo confirmado por HPLC. La síntesis de esta formulación la proporciona Rhodia Pharma Solutions e incluye cápsulas selladas herméticamente en blísteres. Cada cápsula contiene 200 mg de la formulación de ebselen o SPI-1000 (placebo).

5

Otros compuestos representativos de los imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) incluyen la 2,2'-diseleno-bis-β-ciclodextrina y la β-ciclodextrina en puente con el ácido 6A,6B-diselenílico-6A',6B'-selenio.

10

Los compuestos representativos del compuesto modulador GPx en la combinación incluyen glutatión (GSH), profármacos de glutatión enumerados en la tabla 1 y profármacos de cisteína enumerados en la tabla 2.

Tabla 1 - profármacos de glutatión

ESTRUCTURA	NO.	NOMBRE
	1	<i>N</i> ⁵ -((<i>R</i>)-3-mercaptopropanoyl)-L-glutamina
	2	<i>N</i> ⁵ -((<i>R</i>)-1-((2-ethoxyethyl)amino)-3-mercaptopropanoyl)-L-glutamina
	3	etilo <i>N</i> ⁵ -((<i>R</i>)-1-((2-ethoxyethyl)amino)-3-mercaptopropanoyl)-L-glutaminato
	4	<i>N</i> ⁵ -((<i>R</i>)-1-((2-isopropoxymethyl)amino)-3-mercaptopropanoyl)-L-glutamina
	5	<i>N</i> ⁵ -((<i>R</i>)-3-(acetilylthio)-1-(carboxymethyl)amino)-L-glutamina

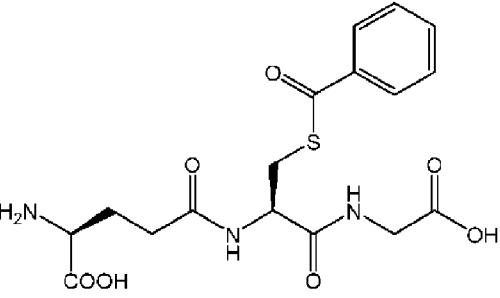
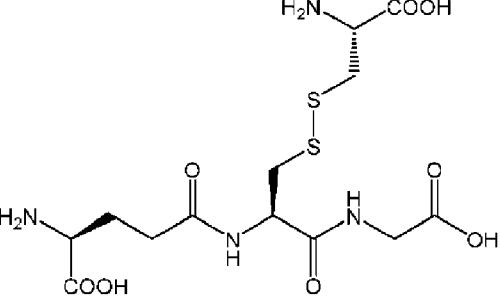
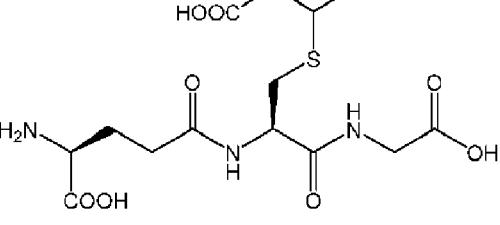
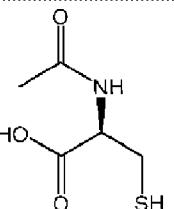
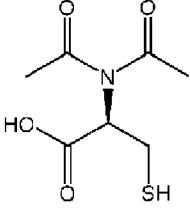
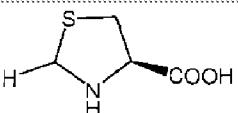
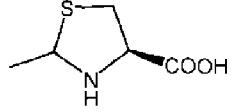
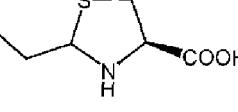
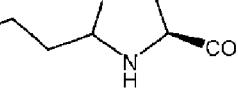
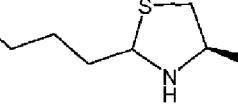
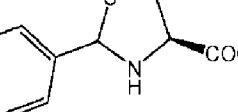
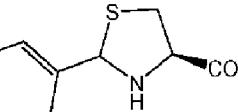
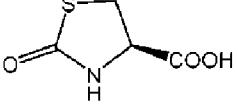
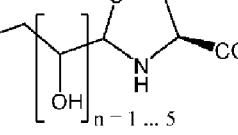
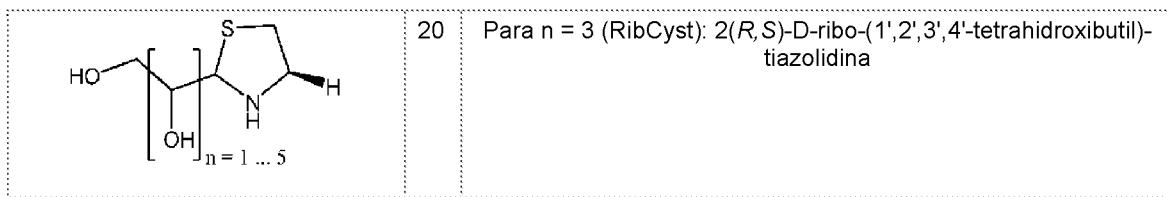
	6	$N^5-((R)-3-(\text{benzoylthio})-1-(\text{carboxymethyl})\text{amino})-1\text{-oxopropan-2-yl})\text{-L-glutamina}$
	7	$N^5-((R)-3-((R)-2\text{-amino-2-}\text{carboxyethyl})\text{disulfanyl})-1-(\text{carboxymethyl})\text{amino})-1\text{-oxopropan-2-yl})\text{-L-glutamina}$
	8	Ácido 2-((A)-2-((S)-4-amino-4-carboxibutanamido)-3-(carboxymethyl)amino)-3-oxopropilthio)succínico

Tabla 2 - profármacos de cisteína

ESTRUCTURA	NO.	NOMBRE
	1	<i>N</i> -acetilcisteína
	2	<i>N,N'</i> -diacetilcisteína

<p>3</p>	<p>Amida de N-acetilcisteína</p>
<p>4</p>	<p>Ésteres alquílicos de <i>N</i>-acetilcisteína</p>
<p>5</p>	<p>Ésteres glicolamídicos de <i>N</i>-acetilcisteína</p>
<p>6</p>	<p>Ésteres aciclooximéticos de <i>N</i>-acetilcisteína</p>
<p>7</p>	<p><i>S</i>-alil cisteína</p>
<p>8</p>	<p><i>S</i>-metil cisteína</p>
<p>9</p>	<p><i>S</i>-etil cisteína</p>

	11	Ácido (R)-tiazolidina-4-carboxílico
	12	Ácido (4R)-2-metiltiazolidina-4-carboxílico
	13	Ácido (4R)-2-ethyltiazolidina-4-carboxílico
	14	Ácido (4R)-2-propiltiazolidina-4-carboxílico
	15	Ácido (4R)-2-pentiltiazolidina-4-carboxílico
	16	Ácido (4R)-2-feniltiazolidina-4-carboxílico
	17	Ácido (4R)-2-(piridin-4-il)tiazolidina-4-carboxílico
	18	Ácido (R)-2-oxotiazolidina-4-carboxílico
	19	Para n = 3 (RibCys): ácido 2(R,S)-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahidroxibutyl)-tiazolidina-4(R)-carboxílico



Algunas otras realizaciones de profármacos de cisteína incluyen ácidos tiazolidina-4-carboxílicos 2-sustituidos con monosacáridos de aldosa, tales como gliceraldehído, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, galactosa, glucosa y manosa.

5 La divulgación proporciona uno o más compuestos diuréticos. Los diuréticos son medicamentos que tratan la presión arterial alta, las enfermedades cardíacas y determinados tipos de enfermedades renales o hepáticas. Estimulan los riñones para eliminar agua del cuerpo. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica y generalmente se dividen en tres clases: diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio y diuréticos de acción de asa. Los ejemplos de compuestos que son compuestos diuréticos incluyen, pero no se limitan a, Aquatenzen (metilclotiazida), Diucardin (hidroflumetiazida), Diulo (metolazona), Diuril (clorotiazida), Enduron (metilclotiazida), Esidrix (hidroclorotiazida), Hydro-chlor (hidroclorotiazida), Hydro-D (hidroclorotiazida), HydroDIURIL (hidroclorotiazida), Hydromox (quinetazona), Hygroton (clortalidona), Metahydrin (triclorometiazida), Microzide (hidroclorotiazida), Mykrox (metolazona), Naqua (triclorometiazida), Naturetin (bendroflumetiazida), Oretic (hidroclorotiazida), Renese (politiazida), Saluron (hidroflumetiazida), Thalitone (clortalidona), Trichlorex (triclorometiazida), Zaroxolyn (metolazona), Aldactone (espironolactona), Dyrenium (triamtereno), Midamor (amilorida), Bumex (bumetanida), Demadex (torsemida), Edecrin (ácido etacrínico) y Lasix (furosemida), Myrosemide (furosemida). Los compuestos diuréticos recetados se pueden obtener comercialmente.

20 En un aspecto, la divulgación proporciona moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) que incluyen, entre otros, 2-fenil-1,2-benzoisosenelenazol-3(2H)-ona (ebselen); β -ciclodextrina en puente con el ácido 6A,6B-diselenílico-6A',6B'-selenio (6-diSeCD); y 2,2'-diseleno-bis-Beta-ciclodextrina (2-diSeCD).

25 En un aspecto, la divulgación proporciona aminoácidos o péptidos que tienen al menos un 90 %, más preferiblemente un 95 %, todavía más preferiblemente un 98 %, todavía más preferiblemente un 99 % y todavía más preferiblemente un 100 por ciento de identidad de secuencia con los aminoácidos o péptidos divulgados en el presente documento.

30 Cuando los compuestos según esta divulgación tienen al menos un centro quiral, pueden existir de acuerdo con lo anterior como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la divulgación dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales ya sea mediante síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante formación de sal con una base ópticamente activa, seguida de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisoméricos, seguida de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna HPLC quiral. Se debe entender que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros geométricos y enantiómeros de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación.

35 40 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende incluirlas en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta divulgación.

45 En un aspecto, se puede usar ebselen solo o en combinación con uno o más moduladores o imitadores de GPx o uno o más compuestos diuréticos recetados para elaborar una composición farmacéutica mezclando el o los compuestos con uno o más adyuvantes y/o excipientes farmacéuticos.

Síntesis de los compuestos

50 En general, los compuestos de ebselen y GPx de la presente divulgación están disponibles comercialmente, pero no han sido aprobados como medicamentos de venta con receta. Como alternativa, los moduladores e imitadores de ebselen y GPx como se describe en el presente documento se han elaborado o sintetizado en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,008,394; 5,399,573; las Publicaciones de las Patentes Internacionales Nos. WO2010/074992, WO2013/016727; y la Solicitud de la Patente China No. 201410299898

5 y la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 10/750,005. Cualquier modificación necesaria a estos compuestos, tal como, por ejemplo, la conversión de uno o más grupos funcionales orgánicos o grupos protectores para obtener, por ejemplo, los grupos R necesarios para las fórmulas de compuestos divulgados en el presente documento, puede ser realizada fácilmente por el experto en la técnica mediante técnicas sintéticas orgánicas descritas en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, Nueva York, 1999.

Administración general, formulación y dosificaciones

Los presentes compuestos son moduladores o imitadores de GPx y, por lo tanto, son útiles para tratar, prevenir o inhibir la progresión de la MD y/o la hidropesía endolinfática.

10 Una realización presenta composiciones para su uso en un método para tratar a un sujeto con MD y, opcionalmente, hidropesía endolinfática, comprendiendo dicho método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos divulgados en el presente documento.

15 Algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende incluirlas en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende que tales solvatos estén abarcados por algunas realizaciones.

20 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos como se divulga en el presente documento dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales ya sea mediante síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante formación de sal con una base ópticamente activa, seguida de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos 25 también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisoméricos, seguida de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna HPLC quiral. Se debe entender que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros cis-trans y enantiómeros de los mismos están abarcados por algunas realizaciones.

30 Dosificaciones

35 Los expertos en el tratamiento de MD y/o la hidropesía endolinfática pueden determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan en lo sucesivo y de otra información. La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de la divulgación utilizado, la condición particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso y la condición física general del paciente en particular, así como otros medicamentos que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido para los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente divulgación. Por lo tanto, los intervalos de 40 cantidades diarias eficaces mencionados en el presente documento son solo pautas para la práctica de la presente divulgación.

45 Para los métodos para el tratamiento de MD y/o hidropesía endolinfática descritos en el presente documento que utilizan cualquiera de los compuestos como se divulga en el presente documento, la forma de dosificación contendrá un portador farmacéuticamente aceptable que contiene desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5000 mg; particularmente desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1000 mg; y, más particularmente, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de los sujetos, la gravedad de la afección que se va a tratar y el compuesto que se va a emplear. Se puede emplear tanto la administración diaria como la dosificación posperiódica.

50 Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, suppositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día (particularmente desde aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día; y, más particularmente, desde aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 0.5 mg/kg/día) y pueden administrarse en una dosificación desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día (particularmente desde aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día, más particularmente desde aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día e incluso más particularmente desde aproximadamente 0.5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día).

Estas composiciones se encuentran en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, comprimidos para deshacer en la boca, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizadores líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios para administración por vía oral, intranasal, sublingual, 5 intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para una administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

10 Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la preparación de comprimidos tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o patata, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, 15 diluyentes a base de sacarosa (azúcar glas; sacarosa más aproximadamente entre un 7 y un 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente un 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente un 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente entre un 0.1 y un 0.2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, AVICEL™ celulosa microcristalina 20 disponible en FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio trihidrato y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, goma de acacia, goma guar, goma tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicos (es decir, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes solubles o dispersables en agua (es decir, ácido algínico y sales del mismo, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir, TYLOSE™ disponible en Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos polisacáridos, 25 bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (de maíz, de patata, etc.), glicolatos de almidón de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de aluminio y magnesio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa de sodio reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, algarroba, karaya, pectina y goma tragacanto), 30 polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y similares. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, CAB-O-SIL™ sílice disponible de Cabot, SYLOID™ sílice 35 disponible de WR Grace/Davison y AEROSIL™ sílice disponible en Degussa) y similares. Se pueden agregar edulcorantes y saborizantes a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. Además, se pueden agregar o aplicar colorantes y recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del medicamento o con fines estéticos. Estos portadores están 40 formulados con el activo farmacéutico para proporcionar una dosis precisa y apropiada del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutica.

Generalmente, estos portadores se mezclan con el activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la forma activa farmacéutica de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Generalmente la preformulación se formará 45 mediante uno de tres métodos comunes: (a) granulación húmeda, (b) granulación seca y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del 50 tipo descrito anteriormente que contienen desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5000 mg del ingrediente activo de la presente divulgación. Los comprimidos o pastillas que contienen las nuevas composiciones también pueden formularse en comprimidos o pastillas multicapa para proporcionar productos de liberación sostenida o de liberación dual. Por ejemplo, un comprimido o pastilla de liberación dual puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando esta 55 última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que su liberación se retrase. Se puede utilizar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales una serie de materiales poliméricos tales como goma laca, acetato de celulosa (es decir, ftalato de acetato de celulosa, trimetilitato de acetato de celulosa), ftalato 60 de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato y acrilato de etilo, copolímeros de metacrilato y metacrilato de metilo y similares. Los comprimidos de liberación sostenida también pueden elaborarse mediante recubrimiento pelicular o granulación húmeda utilizando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que en una granulación húmeda actúan como agentes aglutinantes) o sólidos de bajo punto de fusión en forma fundida

(que en una granulación húmeda pueden incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), ésteres de ácidos grasos, jabones metálicos y otros materiales aceptables que pueden usarse para granular, recubrir, atrapar o limitar de otro modo la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o sostenida.

5 Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones divulgadas en el presente documento pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para

10 suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, algarroba, pectina, tragacanto y goma xantana, celulósicos tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmelcelulosa, y combinaciones de los mismos, polímeros

15 sintéticos tales como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, docusato de sodio, lauril sulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato

20 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Los agentes desfloculantes o dispersantes adecuados incluyen lecitinas de grado farmacéutico. Los agentes floculantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de sodio, potasio, cloruro y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que se pueden usar conjuntamente en formulaciones como soluciones reguladoras de pH y agentes floculantes).

25 25 Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, parabenos (es decir, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas de dosificación farmacéuticas líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el o los agentes de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no

30 30 polares tales como los vehículos ésteres grasos y los aceites líquidos se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de bajo HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de HLB más alto, arcillas, silicatos, gomas, celulósicos solubles en agua, polímeros

35 35 solubles en agua y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

40 Además, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden administrar en una forma de dosificación intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos, cuya composición es bien conocida para los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

45 45 Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, vesículas multilamelares y similares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

50 50 La dosis diaria de una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede variar en un amplio intervalo desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 5000 mg; preferiblemente, la dosis estará en el intervalo desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg por día para un humano promedio. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2500 o 3000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que se va a tratar. Ventajosamente, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

55 60 La dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos activos divulgados en el presente documento o de una composición farmacéutica de los mismos puede variar según el efecto deseado. Por lo tanto, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas que se van a administrar, y pueden variar según el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el momento de administración del sujeto, darán lugar a la necesidad de ajustar la

dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son pues un ejemplo del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificaciones más altos o más bajos, y estos están dentro del alcance de esta divulgación.

5 Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de los compuestos divulgados en el presente documento como moduladores o imitadores de GPx para un sujeto que los necesite.

Formulaciones

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, uno o más compuestos divulgados en el presente documento o una sal de los mismos como ingrediente activo, se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico según técnicas convencionales de preparación farmacéutica, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por the American Pharmaceutical Association y the Pharmaceutical Society of Great Britain.

15 Los compuestos de la presente divulgación pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Se han descrito métodos de formulación de composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volumes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

20 Se prepararon formulaciones de ebselen, en forma de cápsula, para los siguientes ejemplos que investigaron el ebselen como un nuevo tratamiento terapéutico para la distrofia muscular y/o la hidropesía endolinfática. El ebselen puede ser o no el único ingrediente activo en las formulaciones y puede actuar como catalizador de reacciones bioquímicas, en cuyo caso no se consume durante las reacciones de desintoxicación. La formulación tenía una pureza >99 % según lo determinado por HPLC. Las cápsulas estaban selladas herméticamente en blísteres. Cada cápsula contiene 200 mg de ebselen, que posee una baja toxicidad debido a su estabilidad estructural única. Su unidad estructural de selenio (Se) no se libera durante la biotransformación y, por lo tanto, no entra en el metabolismo del selenio. Es posible que en el procedimiento de fabricación quedara selenio no unido. El criterio de fabricación es que cada cápsula contenga menos de 1 microgramo de selenio inorgánico. En los seres humanos, la toxicidad del selenio, o selenosis, puede ocurrir tras la ingestión crónica de altas cantidades de selenio. La cantidad diaria recomendada (RDA) de selenio para adultos es de 55 microgramos por día. La dosificación se ajusta para que la exposición total al selenio sea significativamente menor que la dosis diaria recomendada, que se controla durante el estudio.

Ejemplos

25 A continuación se presentan ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente divulgación. Los ejemplos se ofrecen sólo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación de ninguna manera. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero, por supuesto, hay que tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

30 La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Estas técnicas se explican detalladamente en la literatura. Véase, por ejemplo, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3rd Ed. (Plenum Press) Vols A and B(1992).

35 50 **Ejemplo 1: Tratamiento clínico de pacientes con enfermedad de Ménière**

Introducción

35 La enfermedad de Ménière (MD) se define como una tríada de vértigo episódico, pérdida auditiva y tinnitus. A menudo se informa presión o plenitud auditiva y la mayoría de los síntomas auditivos y vestibulares fluctúan en frecuencia e intensidad. La hidropesía endolinfática es una hinchazón del compartimento endolinfático del oído interno y se ha relacionado directamente con MD. La mayoría de los pacientes con MD reciben tratamiento médico con una dieta baja en sal y/o un diurético tiazídico con éxito limitado. Después de una fase aguda donde

el vértigo es la característica más común, surge la fase crónica, donde la pérdida auditiva y el tinnitus se convierten en las características más comunes, aunque a menudo se reporta desequilibrio.

Criterios MD

Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Ménière de la AAO-HNS de 1995

5 Posible enfermedad de Ménière

Vértigo episódico del tipo de Ménière sin pérdida auditiva documentada, o

Pérdida auditiva neurosensorial, fluctuante o fija, con desequilibrio pero sin episodios definitivos. Otras causas excluidas

Probable enfermedad de Ménière

10 Un episodio definitivo de vértigo

Pérdida auditiva documentada audiométricamente en al menos una ocasión

Tinnitus o plenitud auditiva en el oído tratado

Otras causas excluidas

Enfermedad de Ménière definida

15 Dos o más episodios espontáneos definitivos de vértigo de 20 minutos o más de duración Pérdida auditiva documentada audiométricamente en al menos una ocasión

Tinnitus o plenitud auditiva en el oído tratado

Otros casos excluidos

Enfermedad de Ménière determinada

20 Enfermedad de Ménière definitiva, más confirmación histopatológica

American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg, 1995 Sep;113(3):181-5.

25 Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA; AAO-HNS Committee on Hearing and Equilibrium. The AAO- HNS Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease: have they been applied in the published literature of the last decade? Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003 Jun;28(3): 173-6.

30 El enfoque general para la investigación de la seguridad y eficacia de SPI-1005 para la enfermedad de Ménière es realizar este estudio de fase 1b, de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica en 40 adultos con enfermedad de Ménière. El estudio está evaluando dosis crecientes de SPI-1005 a 200, 400 o 600 mg po BID frente a placebo durante veintiún días para determinar el impacto en la audiometría de tonos puros, la discriminación del habla, la electrococleografía y los resultados informados por los pacientes utilizando cuestionarios validados para evaluar el vértigo y el tinnitus. (Hornibrook, et al., 2012; Meikle, et al., 2011; Yardley, et al., 2004). Este estudio está en curso y se lleva a cabo de conformidad con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requisitos reglamentarios aplicables.

Objetivos del estudio

Los objetivos de este estudio son evaluar la seguridad, PK y PD de tres niveles de dosis de SPI-1005 que se administran durante 21 días en comparación con placebo en pacientes con enfermedad de Ménière.

Objetivo principal

40 La seguridad y tolerabilidad del SPI-1005 se está determinando, examinando las toxicidades y los eventos adversos atribuibles al tratamiento. Los parámetros de seguridad incluyen una evaluación de los signos y síntomas clínicos de la historia y el examen físico; los signos vitales, la incidencia de eventos adversos y los hallazgos de laboratorio anormales.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de este estudio son determinar la farmacocinética en cada nivel de dosis de SPI-1005; la gravedad de la pérdida auditiva neurosensorial mediante audiometría de tonos puros y pruebas de discriminación del habla utilizando la prueba de palabras en ruido (WINT) antes, durante y después del tratamiento; la gravedad del vértigo utilizando la Escala de síntomas de vértigo (VSS, forma abreviada) antes, 5 durante y después del tratamiento; la gravedad del tinnitus utilizando el Índice funcional del tinnitus (TFI) antes, durante y después del tratamiento; y la respuesta farmacodinámica utilizando electrococleografía (ECochG) antes, durante y después del tratamiento.

Diseño del estudio

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a SPI-1005 o placebo en este estudio doble ciego de aumento de dosis para evaluar su seguridad y eficacia preliminar. Los pacientes de entre 19 y 70 años 10 con enfermedad de Ménière probable o definitiva se sometieron a pruebas basales para determinar la gravedad de su pérdida auditiva neurosensorial, tinnitus y vértigo antes del inicio del tratamiento del estudio (véase la tabla 3: Calendario de evaluaciones).

Antes, durante y 28 días después de la administración de SPI-1005, se evaluó la seguridad de los pacientes 15 mediante historia clínica, examen físico, signos vitales y pruebas de sangre (hemograma completo [CBC], Química-20 [Chem-20]). Los niveles plasmáticos máximos y mínimos de ebselen y su principal metabolito se determinaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) en determinados puntos temporales. Además, se analizó el plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento-plasma acoplado 20 inductivamente-espectrometría de masas (HPLC-ICP-MS) para determinar el selenio total en los puntos de tiempo correspondientes. Se monitoreó a los pacientes para detectar eventos adversos en cada visita a la clínica. A las pacientes mujeres se les realizaron pruebas de embarazo, y aquellas que resultaron embarazadas fueron excluidas o suspendidas del estudio y monitoreadas para detectar eventos adversos. El seguimiento de 25 seguridad se prolongó durante cuatro semanas tras la finalización del tratamiento.

El efecto del SPI-1005 sobre la audición y el vértigo se evaluó al inicio, al final de 21 días de tratamiento y 28 25 días después de completar el tratamiento. El tinnitus se evaluó al inicio del estudio, semanalmente durante el tratamiento y 7 y 28 días después del tratamiento. La audición se evaluó mediante pruebas audiométricas de tonos puros a 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz, y la discriminación del habla mediante el WINT a una relación señal-ruido (SNR) de 24, 20, 16, 12, 8, 4 y 0. La gravedad del vértigo se evaluó mediante la escala VSS. La gravedad del tinnitus se evaluó utilizando el TFI. Además, se realizó ECochG al inicio, al final del tratamiento y 30 28 días después de finalizar el tratamiento para medir la respuesta farmacodinámica.

Descripción del tratamiento

Compuesto

SPI-1005 es una formulación patentada del compuesto ebselen, que consiste en cápsulas de gelatina que 35 contienen 200 mg del principio activo farmacéutico ebselen y 150 mg de los excipientes, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

Niveles de dosificación

Había tres niveles de dosis: 200 mg, 400 mg y 600 mg de SPI-1005.

Régimen de dosificación

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a SPI-1005 o placebo en tres cohortes sucesivas de aumento 40 de dosis: Cohorte 1: 200 mg po BID (n = 10) o placebo (n = 3) durante 21 días; cohorte 2: 400 mg po BID (n = 10) o placebo (n = 3) durante 21 días; cohorte 3: 600 mg po BID (n = 10) o placebo (n = 4) durante 21 días.

Cada dosis se administró en tres cápsulas por la mañana antes de comer y tres cápsulas por la noche antes de comer. Las tres cápsulas incluyen una combinación de SPI-1005 y/o cápsulas de placebo idénticas para proporcionar el nivel de dosis diana.

45 Forma de dosificación

La cápsula de tamaño # 1 contenía ya sea 200 mg de ebselen o un placebo equivalente.

Fabricante

SPI-1005 fue fabricado por Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ.

Vía de administración

50 Se administró por vía oral SPI-1005 (o un placebo equivalente).

Procedimientos del estudio

Duración del tratamiento

El tratamiento del estudio se administró durante un período de 21 días a partir del día 1 del estudio.

Duración del estudio

- 5 Los pacientes participaron en este ensayo clínico durante aproximadamente siete a nueve semanas, comenzando en la prueba basal y continuando durante cuatro semanas más allá de su dosis final para permitir el monitoreo de la seguridad del medicamento. Se permitió un período de dos semanas (día del estudio -14 al -1) para completar las pruebas basales. Cada paciente tuvo seis visitas clínicas durante el estudio (véase la tabla 3, Programa de evaluaciones).
- 10 El cribado inicial se realizó por teléfono para obtener una breve historia, revisar los criterios de inclusión y exclusión, discutir el formulario de consentimiento informado, explicar la remuneración por las visitas a la clínica y las extracciones de sangre, y programar la primera visita a la clínica si era apropiado y aceptable.

Visita clínica 1 (día -14 al -1)

- 15 Se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio antes de realizar las evaluaciones del estudio. Se realizaron antecedentes y examen físico, signos vitales, altura/peso, pruebas de sangre (Chem-20, CBC) y prueba de embarazo en orina hasta 14 días antes del inicio del tratamiento (día 1 del estudio). Se registraron los síntomas iniciales y la medicación concomitante. Se obtuvo sangre para determinar el nivel total de selenio. La evaluación auditiva inicial consistió en otoscopia, timpanometría, audiometría de tonos puros a 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz y discriminación del habla utilizando el WINT a 24, 20, 16, 12, 8, 4 y 0 SNR. El vértigo inicial se evaluó utilizando la VSS. La evaluación inicial del tinnitus se realizó utilizando el TFI. Se realizó ECochG inicial.

- 20 Tras recibir el consentimiento informado, las pruebas de sangre, la historia clínica, el examen físico, la prueba audiométrica inicial, la inscripción en el estudio y las instrucciones verbales sobre el protocolo, cada paciente recibió una tarjeta de medicamento que contenía cápsulas de SPI-1005 y/o placebo. El médico dispensador registró el código de identificación del sujeto, la fecha de emisión y el número de tarjeta de cada tarjeta emitida. Se le aconsejó al paciente que se abstuviera de tomar su dosis de la mañana en la mañana de su próxima visita a la clínica antes de regresar a la clínica.

Visita clínica 2 (día 7, antes de la dosis de la mañana)

- 25 Se realizó historia clínica, examen físico y de signos vitales. Se registraron eventos adversos. Se registraron los medicamentos concomitantes. El cumplimiento del tratamiento se midió mediante el historial del paciente y el recuento de pastillas. Se realizaron pruebas de sangre, incluidas, pero no limitadas a, Chem-20 y CBC. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles totales de selenio, ebselen y sus metabolitos antes de la dosis matutina del fármaco del estudio. La evaluación del tinnitus se realizó utilizando el TFI. Se le aconsejó al paciente que se abstuviera de tomar su dosis de la mañana en la mañana de su próxima visita a la clínica antes de regresar a la clínica.

Visita clínica 3 (día 14, antes de la dosis de la mañana)

- 30 Se realizó historia clínica, examen físico y de signos vitales. Se registraron eventos adversos. Se registraron los medicamentos concomitantes. El cumplimiento del tratamiento se midió mediante el historial del paciente y el recuento de pastillas. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles totales de selenio, ebselen y sus metabolitos antes de la dosis matutina del fármaco del estudio. La evaluación del tinnitus se realizó utilizando el TFI. Se le aconsejó al paciente que se abstuviera de tomar su dosis de la mañana en la mañana de su próxima visita a la clínica antes de regresar a la clínica.

Visita clínica 4 (día 21, antes y después de la dosis de la mañana del último día de dosificación)

- 35 Se realizó historia clínica, examen físico y de signos vitales. Se registraron eventos adversos. Se registraron los medicamentos concomitantes. El cumplimiento del tratamiento se midió mediante el historial del paciente y el recuento de pastillas. Se realizaron pruebas de sangre, incluidas, pero no limitadas a, Chem-20 y CBC. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles totales de selenio, ebselen y sus metabolitos antes de la dosis matutina del fármaco del estudio. Las muestras de sangre máximas para los niveles totales de selenio, ebselen y sus metabolitos se extrajeron dos horas después de la administración del fármaco del estudio. La evaluación auditiva consistió en audiometría de tonos puros a 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz y discriminación del habla utilizando el WINT a 24, 20, 16, 12, 8, 4 y 0 SNR. El vértigo se evaluó utilizando la escala VSS. La evaluación del tinnitus se realizó utilizando el TFI. Se realiza ECochG al final del tratamiento.

Visita clínica 5 (día 28, 7 días después de la última dosis de SPI-1005)

Se realizó historia clínica, examen físico y de signos vitales. Se registraron eventos adversos. Se registraron los medicamentos concomitantes. El cumplimiento del tratamiento se midió mediante el historial del paciente y el recuento final de pastillas. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles de selenio total y ebselen y sus metabolitos. La evaluación del tinnitus se realizó utilizando el TFI.

5 Visita clínica 6 (día 49, 28 días después de la última dosis de SPI-1005)

Se realizó historia clínica, examen físico y de signos vitales. Se registraron eventos adversos. Se registraron los medicamentos concomitantes. El cumplimiento del tratamiento se midió mediante el historial del paciente y el recuento final de pastillas. Se realizaron pruebas de sangre, incluidas, pero no limitadas a, Chem-20 y CBC. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles de selenio total y ebselen y sus metabolitos. La evaluación auditiva consistió en audiometría de tonos puros a 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz y discriminación del habla utilizando el WINT a 24, 20, 16, 12, 8, 4 y 0 SNR. El vértigo se evaluó utilizando la escala VSS. La evaluación del tinnitus se realizó utilizando el TFI. Se realizó ECochG postratamiento.

Evaluación de seguridad y eficacia

Evaluación médica

15 Se realizaron antecedentes y exámenes físicos, signos vitales y análisis de informes de laboratorio para evaluar la seguridad de SPI-1005. Un médico autorizado (MD) o un asistente médico (PA) realizó exámenes físicos utilizando equipo clínico estándar en los intervalos de estudio designados. Los resultados de las pruebas de sangre se analizaron según las normas de laboratorio actualmente establecidas. Se preguntó a los pacientes sobre eventos adversos en cada visita a la clínica.

20 Pruebas de laboratorio

Se realizaron pruebas de sangre a intervalos específicos para evaluar la seguridad de SPI-1005. Un técnico de laboratorio médico calificado realizó pruebas de laboratorio utilizando equipos estándar y estableció precauciones de seguridad universales para recolectar y manipular muestras de sangre. Las pruebas de sangre que se realizan incluyen CBC y Chem-20. Se extrajo sangre y se envió a un CRO designado para cuantificar el ebselen, el metabolito del ebselen y el selenio total.

Prueba audiométrica

30 Se realizaron evaluaciones audiológicas a intervalos específicos para evaluar la eficacia de SPI-1005. Las pruebas incluyeron otoscopia, timpanometría, audiometría de tonos puros, conducción ósea y discriminación del habla realizadas por un médico o un audiólogo calificado. (Wilson and Burks, 2005). La ECochG fue realizada a intervalos específicos por un médico especialista. Los resultados informados por los pacientes mediante un cuestionario autoadministrado incluyeron el VSS (Yardley et al., 2004, 2004) y el TFI (Meikle et al., 2011). Estos fueron calificados por el personal del estudio.

Análisis

Múltiples evaluaciones clínicas y análisis de la función auditiva y vestibular.

35 ➤ Puntuaciones de audiometría de tonos puros y reconocimiento de palabras: Basal, 21 días tx y 28 días pos-tx

La pérdida auditiva es por lo general unilateral y de baja frecuencia (0.25, 0.5 y 1 kHz).

✓ Mejora significativa de la audición, reducción ≥ 10 dB del valor basal

40 Pruebas de palabras en ruido (WINT) 35 palabras con 7 relaciones señal-ruido diferentes para cada oído (0-35)

✓ Mejora significativa de WINT ≥ 10 % de aumento del valor basal

> Índice funcional del tinnitus (TFI): Basal, y 7 días, 14 días y 21 días de tratamiento, y 7 días y 28 días después del tratamiento

25 preguntas respondidas por pacientes sobre la gravedad de su tinnitus (0-100)

45 ✓ Mejora significativa del TFI ≥ 10 puntos de reducción del valor basal

Intensidad del tinnitus (TL) respondida por el paciente en una escala analógica visual (0-10)

✓ Mejora significativa de la TL ≥ 2 puntos de reducción del valor basal

> Escala de síntomas de vértigo (VSS): Basal, 21 días tx y 28 días pos-tx

15 preguntas respondidas por pacientes sobre la gravedad de su vértigo (0-60)

✓ Mejora significativa del VSS ≥ 6 puntos de reducción del valor basal

Análisis estadístico de los criterios de valoración del estudio

5 Los eventos adversos se codificaron utilizando MedDRA (versión 18.1 o superior) y se resumieron por cada nivel de dosis (placebo, 200, 400 y 600 mg BID) para la cantidad de eventos adversos. Se realizaron comparaciones entre los valores basales, durante el tratamiento y los valores de seguimiento a los 7 días y 28 días.

10 Se resumieron los signos vitales y los resultados de laboratorio clínico para cada nivel de dosis. Se realizaron comparaciones entre los valores basales, durante el tratamiento y a los 7 días y a los 28 días de seguimiento. Se identificaron valores anormales y se categorizaron según su gravedad.

15 Los datos audiométricos se recopilaron en forma de variables categóricas y continuas. Los datos categóricos se analizaron utilizando la distribución de chi-cuadrado. Los datos continuos se analizaron utilizando medidas repetidas múltiples de efectos mixtos y el análisis post-hoc, cuando fue necesario, se ajustó utilizando aplicaciones de Bonferroni. Las pruebas no paramétricas incluyeron la U de Mann-Whitney. Los valores p calculados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor alfa era igual o inferior a 0.05. Se utilizó una regresión gradual hacia atrás para determinar el modelo final que incluye solo variables con significancia a un nivel de .05. El tamaño de la muestra de 40 pacientes fue suficiente para proporcionar resultados de seguridad, PK y PD para guiar la selección de dosis futuras.

20 **Ejemplo 2: Datos de tratamiento clínico**

Hallazgos iniciales de seguridad, auditivos y vestibulares

> La dosificación oral durante 21 días es bien tolerada y no se producen efectos adversos debido al fármaco en estudio.

25 > La audiometría de tonos puros (PTA) y las puntuaciones de reconocimiento de palabras (WRS) muestran cierta concordancia

▪ Las mejoras fueron de hasta 35 dB en la audición de baja frecuencia (.25, .5 y 1 kHz).

✓ Mejora auditiva significativa ≥ 10 dB en el 60 % de los activos

✓ NO se ha observado ninguna mejora significativa con placebo

▪ Las mejoras fueron de hasta un 120 % con respecto al WRS basal

30 ✓ Mejora significativa de WINT ≥ 10 % de aumento en el 35 % de los activos

✓ NO se ha observado ninguna mejora significativa con placebo

> Las mejoras tanto de PTA como de WINT son significativas y específicas para los activos frente a los placebos.

> La mejora en la audición de baja frecuencia puede preceder a una mejora en la WRS

> El índice funcional del tinnitus (TFI) y la intensidad del tinnitus (TL) muestran cierta concordancia

35 ▪ Las mejoras en la puntuación TFI fueron tan altas como una reducción de 62 pt (0-100)

✓ Mejora significativa del TFI ≥ 10 pt de reducción en el 40 % de los activos

✓ La mejora significativa del TFI en placebo es del 50 %

✓ Las mejoras en la intensidad del tinnitus fueron de hasta 8 pt de reducción (0-10).

> Mejora significativa de TL ≥ 2 pt de reducción en el 70 % de los activos

40 > La mejora significativa del TFI en placebo es del 33 %

> Escala de síntomas de vértigo (VSS)

▪ Las mejoras fueron tan altas como una reducción de 33 pt (0-60)

✓ Mejora significativa del VSS ≥6 puntos de reducción en el 55 % de los activos

✓ La mejora significativa del VSS en placebo es del 33 %

> Las mejoras de TL y VSS son mayores en los activos que en el placebo

> TFI, TL y VSS muestran efectos placebo

5 Discusión de los resultados

Cuarenta (40) voluntarios adultos que cumplieron los criterios AAO-HNS 1995 en los últimos 12 meses, como se describió anteriormente, participaron en el tratamiento clínico. Los resultados clínicos de un subconjunto de veintiséis (26) de los cuarenta (40) sujetos adultos se tabulan en las figuras 1-3. Los datos producidos por estas dos primeras cohortes demuestran que la administración de ebselen es segura y bien tolerada, ya que no se observaron eventos adversos significativos. Además, no se han producido efectos adversos relacionados con el medicamento.

El análisis inicial de eficacia muestra que ebselen logró varios criterios de valoración secundarios en comparación con el placebo.

15 El tratamiento con Ebselen mostró mejoras clínicamente relevantes en la audición, el tinnitus y el vértigo en las dos cohortes analizadas.

Los datos de este tratamiento clínico respaldan el uso de ebselen y, más generalmente, de moduladores e imitadores de la glutatión peroxidasa (GPx) para limitar el daño de los radicales libres y la inflamación coclear o vestibular. Para concluir, el modulador de GPx, ebselen, demostró una buena eficacia clínica para tratar, prevenir y/o mejorar la MD y/o la hidropesía endolinfática en estas cohortes.

20 Lista de referencias

American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995; 113:181-5. Hornbrook J, Kalin C, Lin E, et al. Transtympanic electrocochleography for the diagnosis of Meniere's disease. Int J Otolaryngol 2012; article 852714:1-11.

25 Kil J, Pierce C, Tran H, Gu R, Lynch ED. Ebselen treatment reduces noise-induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. Hearing Res 2007; 226:44-51.

Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Shiga A, Iguchi F, Lee SH, Ito J. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. Acta Otolaryngol. 2004 Dec;124(10):1131-5.

30 Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kil J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. Hear Res. 2005b Mar;201(1-2):81-9.

Meikle MB, Henry JA, Greist SE, et al. Tinnitus Functional Index: Development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. Ear Hearing 2011; 33:153-176.

35 Müller A, Cadenas E, Graf P, Sies H. A novel biologically active seleno-organic compound-I. Glutathione peroxidase- like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ51 (ebselen). Biochem Pharmacol 1984; (33):3235-9.

Müller A, Gabriel H, Sies H, Terlinden R, Fischer H, Romer A. A novel biologically active seleno-organic compound- VII. Biotransformation of ebselen in perfused rat liver. Biochem Pharmacol. 1988 Mar 15; 37(6): 1103-9.

40 Namura S, Nagata I, Takami S, Masayasu H, Kikuchi H. Ebselen reduces cytochrome c release from mitochondria and subsequent DNA fragmentation after transient focal cerebral ischemia in mice. Stroke 2001 Aug; 32(8): 1906-11.

Noguchi N, Yoshida Y, Kaneda H, Yamamoto Y, Niki E. Action of ebselen as an antioxidant against lipid peroxidation. Biochem Pharmacol. 1992 Jul 7;44(1):39-44.

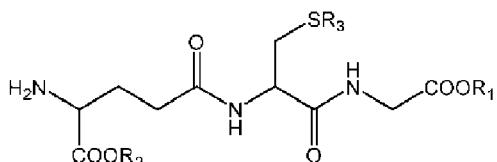
45 Noguchi N, Gotoh N, Niki E. Effects of ebselen and probucol on oxidative modifications of lipid and protein of low density lipoprotein induced by free radicals. Biochim Biophys Acta. 1994 Jul 14;1213(2):176-182.

Reiter R, Wendel A. Selenium and drug metabolism-II. Independence of glutathione peroxidase and reversibility of hepatic enzyme modulations in deficient mice. Biochem Pharmacol 1984 Jun 15;33(12): 1923-8.

- 5 Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA. AAO-HNS Committee on Hearing and Equilibrium. The AAO-HNS Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease: have they been applied in the published literature of the last decade? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; 28: 173-6. Wendel A, Fausel M, Safayhi H, Tiegs G, Otter R. A novel biologically active seleno-organic compound-II. Activity of PZ 51 in relation to glutathione peroxidase. *Biochem Pharmacol* 1984 Oct 15;33(20):3241-5.
- 10 Wilson RH, Burks CA. Use of 35 words for evaluation of hearing loss in signal-to-noise babble ratio: A clinical protocol. *JRRD* 2005; 42:839-52.
- Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, Walsh BM, Mullee M, Bronstein AM. Effectiveness of primary care-based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Ann Intern Med* 2004; 141:598-605.

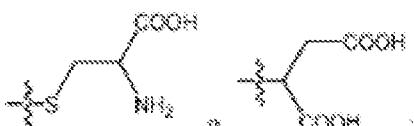
REIVINDICACIONES

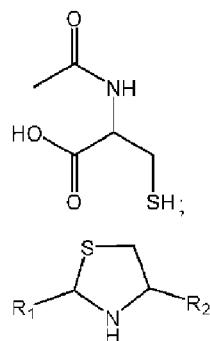
1. Una composición que comprende ebselen o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Ménière en un sujeto.
2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que la administración es oral.
- 5 3. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 2, en la que la administración es de 1 a 3 dosis por día.
4. La composición para su uso de la reivindicación 3, en la que la administración es dos veces al día (BID).
- 5 5. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 4, en la que la administración es de 200 mg de ebselen BID.
- 10 6. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 4, en la que la administración es de 400 mg de ebselen BID.
7. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 4, en la que la administración es de 600 mg de ebselen BID.
- 15 8. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tratamiento mejora al menos una de las puntuaciones del sujeto en pruebas que se seleccionan del grupo que consiste en prueba de audiometría de tonos puros, prueba de discriminación del habla, prueba de electrococleografía, prueba de imágenes por resonancia magnética, escala de síntomas de vértigo (VSS), inventario de incapacidad por mareos (DHI), índice funcional de tinnitus (TFI) e inventario de incapacidad por tinnitus (THI).
- 20 9. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el método de tratamiento reduce la pérdida auditiva en múltiples frecuencias bajas, opcionalmente en la que las frecuencias se seleccionan del grupo que consiste en: 0.25 kHz, 0.5 kHz y 1 kHz.
10. La composición para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el método de tratamiento reduce la incidencia de un cambio de umbral significativo al menos 10 dB a partir de una medición de referencia.
- 25 11. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el método de tratamiento reduce la puntuación VSS al menos seis (6) puntos con respecto a una medición de referencia.
12. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 13. La composición para su uso de la reivindicación 12, en la que el uno o más de otros compuestos moduladores o imitadores de la glutatión peroxidasa están presentes como un compuesto y se seleccionan del grupo que consiste en:
 - 2,2'-diseleno-bis-β-ciclodextrina;



en la que

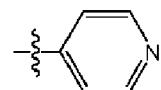
- 35 R₁ es H, metilo, etilo o isopropilo,
- R₂ es H, o etilo, y
- R₃ es H, acetilo, fenilacetilo,





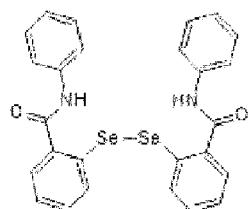
en la que

R₁ es H, oxo, metilo, etilo, n-propilo, n-pentilo, fenilo, -(CHOH)_nCH₂OH o



- 5 en la que n es 1-5; R₂ es H o -COOH; y β -ciclodextrina en puente con el ácido 6A,6B-diselenínico-6A',6B'-selenio.

14. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la composición contiene el dímero de ebselen.



RESULTADOS DE LA FASE 1B ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Sujeto	Mejora de la audición en ≥10 dB		Mejora del WHNT en ≥10%		Reducción del TH en ≥10 pt		Reducción del TH en ≥2 pt		Reducción del VSS en ≥6 pt	
	Si (10-30)	No	Si (20%)	No	Si (14%)	No	Si (9 a 7)	No	Si (11%)	No
63 mujeres	Si (10-30)	No	Si (20%)	No	Si (14%)	No	Si (9 a 7)	No	Si (11%)	No
62 mujeres	Si (10-15)	No	Si (20%)	No	Si (14%)	No	Si (9 a 7)	No	Si (11%)	No
54 mujeres	Si (10)	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (9 a 7)	No	Si (6)	No
55 hombres	Si (15)	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (6 a 3)	No	Si (7)	No
68 hombres	Si (10-20)	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (12 a 0)	No	Si (7)	No
56 hombres	No	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (6 a 3)	No	Si (7)	No
50 hombres	No	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (6 a 3)	No	Si (7)	No
71 mujeres"	No	No	Si (20%)	No	Si (12)	No	Si (8 a 4)	No	Si (7)	No
Placebo (*)										

FIG 1.

RESULTADOS DE LA FASE 1B ENFERMEDAD DE MÉNIERE					
Estado	Mejora de la audición en ≥10 dB	Mejora del WINT en ≥10 %	Reducción del TFI en ≥10 pt.	Reducción del TFI en ≥22 pt.	Reducción del VSS en ≥6 pt.
44 mujeres	Sí (10)	Sí (20%)	No	Sí (10 a 8)	Sí (6)
50 mujeres	No	No	Sí (62)	Sí (8 a 0)	Sí (13)
32 hombres	No	No	Sí (28)	Sí (7 a 4)	Sí (6)
51 hombres	No	No	Sí (21)	Sí (7 a 3)	No
48 hombres	Sí (20/35)	No	Sí (22)	Sí (9 a 7)	Sí (10)
33 hombres	No	No	Sí (17)	Sí (8 a 4)	No
60 mujeres	No	No	No	Sí (9 a 7)	No
66 hombres*	No	No	Sí (23)	Sí (9 a 6)	Sí (16)
60 mujeres*	No	No	No	No	No
54 hombres*	No	No	Sí (24)	No	Sí (28)
Placebo ("")					

FIG 2.

RESULTADOS DE LA FASE 1B ENFERMEDAD DE MÉNIERE					
Subjecto	Mejora de la audición en ≥10 dB	Mejora del WINT en ≥10 %	Reducción del TH en ≥10 pt	Reducción del TH en ≥2 pt	Reducción del VSS en ≥6 pt
65 hombres	Si (10.25)	Si (120%)	Si (38)	Si (2 a 0)	Si (33)
48 hombres	Si (15)	No	Si (19)	Si (6 a 4)	Si (12)
47 mujeres	Si (15.20)	Si (113%)	No	No	No
46 hombres	Si (10.15)	No	No	No	No
58 mujeres	No	No	No	No	Si (14)
62 hombres	No	No	No	No	Si (7)
50 hombres*	No	No	No	No	No
38 mujeres*	No	No	No	No	No
Plácebo (*)					

FIG 3.