

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 720**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2012** **PCT/US2012/024893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012** **WO12109664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012** **E 12744708 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2672983**

54 Título: **Composiciones y métodos para mejorar el pronóstico de un humano con hemorragia subaracnoidea**

30 Prioridad:

11.02.2011 US 201161441695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.12.2017

73 Titular/es:

EDGE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
200 Connell Drive Suite 1600
Berkeley Heights, NJ 07922, US

72 Inventor/es:

LEUTHNER, BRIAN A. y
MACDONALD, LOCH R.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 646 720 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

Composiciones y métodos para mejorar el pronóstico de un humano con hemorragia subaracnoidea

5 **Campo de la invención**

La invención que se describe se refiere a composiciones, sistemas y métodos para el tratamiento de las consecuencias adversas de una hemorragia subaracnoidea.

10 **Antecedentes de la invención**

El cerebro humano constituye solamente alrededor de un 2% del peso total del cuerpo, pero recibe alrededor de un 15% de salida cardíaca, y su consumo de oxígeno es de aproximadamente un 20% del consumo del cuerpo en su totalidad. Esos valores indican la alta tasa metabólica y de necesidad de oxígeno del cerebro, que son compensados por una tasa correspondientemente alta de flujo sanguíneo por unidad de peso del cerebro. La circulación cerebral se suministra por medio de las arterias carótidas internas y de las arterias vertebrales. El flujo de sangre total es de alrededor de 750-1000 ml/min; de esta cantidad, alrededor de 350 ml fluyen a través de cada arteria carótida interna y alrededor de 100-299 ml fluyen a través del sistema basilar vertebral. El flujo de salida venoso se drena mediante las venas yugulares y las venas vertebrales internas.

Los términos “embolia” o “accidente cerebrovascular”, según se utilizan en la presente memoria, se refieren a los síntomas y signos neurológicos, normalmente focales y agudos, que resultan de enfermedades que involucran los vasos sanguíneos. Las embolias son oclusivas (debido al cierre de un vaso sanguíneo) o bien son hemorrágicas (debido al sangrado desde un vaso). El término “isquemia”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una pérdida de suministro de sangre y de oxígeno que ocurre cuando no se compensa la presión de perfusión reducida distal respecto a un estrechamiento anormal (estenosis) de un vaso sanguíneo, mediante dilatación auto-reguladora de los vasos de resistencia. Cuando la isquemia es suficientemente severa y prolongada, las neuronas y otros elementos celulares mueren; esta condición se conoce como “infarto”.

La hemorragia puede ocurrir en la superficie del cerebro (extraparenquimal), por ejemplo a partir de la rotura de aneurismas congénitos en el círculo de Willis, causando hemorragia subaracnoidea (SAH). La hemorragia también puede ser intraparenquimal, por ejemplo por rotura de vasos dañados por hipertensión de larga duración, y puede causar un coágulo sanguíneo (hematoma intracerebral) en el interior de los hemisferios cerebrales, en el tronco cerebral, o en el cerebelo. El efecto masivo de un hematoma intracerebral puede comprometer el suministro de sangre del tejido cerebral adyacente; o la hemorragia subaracnoidea puede provocar vasoespasmo reactivo de vasos de la superficie cerebral, conduciendo a un daño cerebral isquémico adicional. El tejido infartado puede resultar también secundariamente hemorrágico. Los aneurismas pueden ocasionalmente romperse en el cerebro, causando un hematoma intracerebral, y en los ventrículos centrales, causando hemorragia intraventricular.

Aunque la mayor parte de las embolias oclusivas se deben a aterosclerosis y trombosis, y la mayor parte de las embolias hemorrágicas están asociadas a hipertensión o aneurismas, pudiendo las embolias de cualquier tipo ocurrir a cualquier edad a partir de muchas causas, incluyendo enfermedad cardíaca, trauma, infección, neoplasma, discrasia sanguínea, malformación vascular, desorden inmunológico, y toxinas exógenas.

45 Arterias cerebrales

Las Figuras 1 y 5 muestran ilustraciones esquemáticas de los vasos sanguíneos del cerebro. Cada hemisferio cerebral es alimentado por una arteria carótida interna, la cual sube desde una arteria carótida común por debajo del ángulo de la mandíbula, entra en el cráneo a través del foramen carótido, atraviesa el seno cavernoso (apartándose de la arteria oftálmica), penetra la duramadre y se divide en las arterias cerebrales anterior y media. Las ramificaciones de gran superficie de la arteria cerebral anterior alimentan el córtex y la materia blanca del lóbulo frontal inferior, la superficie media de los lóbulos frontal y parietal y el cuerpo calloso anterior. Ramificaciones penetrantes más pequeñas alimentan el cerebro más profundo y el diencefalo, incluyendo las estructuras límbicas, la cabeza del núcleo caudado, y el limbo anterior de la cápsula interna. Las ramificaciones de gran superficie de la arteria cerebral media alimentan la mayor parte del córtex y de la materia blanca de la convexidad del hemisferio, incluyendo los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, y la ínsula. Las ramificaciones penetrantes más pequeñas alimentan la materia blanca profunda y las estructuras diencefálicas tales como el limbo posterior de la cápsula interna, el putamen, el globo pálido, y el cuerpo del núcleo caudado. Después de emerger la arteria carótida interna desde el seno cavernoso, ésta también se separa de la arteria coroidal anterior, la cual alimenta el hipocampo anterior y, a nivel caudal, el limbo posterior de la cápsula interna. Cada arteria vertebral emerge desde una arteria subclavia, entra en el cráneo a través del foramen magno, y se separa de una arteria espinal anterior y de una arteria cerebelosa inferior posterior. Las arterias vertebrales se unen en la unión entre el puente de Varolio y la médula para formar la arteria basilar, la cual, al nivel del puente de Varolio, se separa de la arteria cerebelosa inferior anterior y de la arteria auditiva interna y, en el mesencéfalo, de la arteria cerebelosa superior. La arteria basilar se divide en dos arterias cerebrales posteriores. Las ramas de gran superficie de las arterias cerebrales posteriores alimentan los lóbulos temporal inferior y occipital medio y el cuerpo calloso posterior; las ramificaciones

penetrantes más pequeñas de esas arterias alimentan estructuras diencefálicas, incluyendo el tálamo y los núcleos subtalámicos, así como parte del mesencéfalo (véase Principios de Ciencias Neuronales, 2ª Ed., Eric R. Kandel y James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., Nueva York, pp. 854-56 (1985)).

- 5 Las interconexiones entre vasos sanguíneos (anastomosis) protegen el cerebro cuando una parte de su alimentación vascular se ve comprometida. Las anastomosis son interconexiones entre vasos sanguíneos que protegen el cerebro cuando parte de su suministro vascular se ve comprometido. En el círculo de Willis, las dos arterias cerebrales anteriores están conectadas por medio de la arteria comunicante anterior, y las arterias cerebrales posteriores están conectadas a las arterias carótidas internas por medio de las arterias comunicantes posteriores. Otras anastomosis importantes incluyen conexiones entre la arteria oftálmica y las ramificaciones de la
- 10 arteria carótida externa a través de la órbita, y conexiones en la superficie del cerebro entre las ramificaciones de las arterias cerebrales media, anterior y posterior (Principios de Ciencias Neuronales, 2ª Ed., Eric R. Kandel y James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., Nueva York, pp 854-56 (1985)).
- 15 Cuando se hace referencia a animales, que tienen típicamente un extremo con una cabeza y una boca, y con el extremo opuesto que tiene con frecuencia el ano y la cola, el extremo de cabeza se menciona como extremo craneal, mientras que el extremo de cola se menciona como extremo caudal. Dentro de la propia cabeza, rostral se refiere a la dirección hacia el extremo de la nariz, y caudal se usa para referirse a la dirección hacia la cola. La superficie o el lado del cuerpo de un animal que está normalmente orientado hacia arriba, hacia fuera de la fuerza de gravedad, es el lado dorsal; el lado opuesto, típicamente el más cercano al suelo cuando está caminando sobre todas las patas, nadando o volando, es el lado ventral. En los limbos u otros apéndices, un punto más cercano al cuerpo principal es "proximal"; un punto más alejado es "distal". Estos planos de referencia básicos se usan en anatomía zoológica. Un plano "sagital" divide el cuerpo en porciones izquierda y derecha. El plano "sagital medio" es la línea media, es decir, que podría pasar a través de las estructuras de línea media tales como la columna, y todos los demás planos sagitales son paralelos al mismo. Un plano "coronal" divide el cuerpo en porciones dorsal y ventral. Un plano "transversal" divide el cuerpo en porciones craneal y caudal. Cuando se refiere a humanos, el cuerpo y sus partes se describen siempre usando la suposición de que el cuerpo está de pie, vertical. Las porciones del cuerpo que están más cerca de la cabeza son "superiores" (correspondientes a craneal en animales), mientras que las que están más alejadas son "inferiores" (correspondientes a caudal en animales). Los objetos cercanos a la parte delantera del cuerpo se mencionan como "anteriores" (correspondientes a ventral en los animales); los que están más próximos a la parte trasera del cuerpo se mencionan como "posteriores" (correspondientes a dorsal en los animales). Un plano transversal, axial u horizontal es un plano X-Y, paralelo al suelo, que separa la parte superior/cabeza de la parte inferior/pies. Un plano coronal o frontal es un plano Y-Z, perpendicular al suelo, que separa la parte anterior de la posterior. Un plano sagital es un plano X-Z, perpendicular al suelo y al plano coronal, que separa la parte izquierda de la derecha. El plano sagital medio es el plano sagital específico que está exactamente en la mitad del cuerpo.

- Las estructuras cercadas a la línea media se denominan mediales y las cercanas a los lados de los animales se denominan laterales. Por lo tanto, las estructuras mediales están más cerca del plano sagital medio, y las estructuras laterales están más lejos del plano sagital medio. Las estructuras de la línea media del cuerpo son medianas. Por ejemplo, la punta de la nariz de un sujeto humano está en la línea de mediana.

- Ipsilateral significa en el mismo lado, contralateral significa en el otro lado, y bilateral significa en ambos lados. Las estructuras que están cerca del centro del cuerpo son proximales o centrales, mientras que las más distantes son distales o periféricas. Por ejemplo, las manos están en el extremo distal de los brazos, mientras que los hombros están en los extremos proximales.

- Los ventrículos cerebrales, los cuales son cámaras en el cerebro que contienen fluido cerebroespinal, incluyen dos ventrículos laterales, un tercer ventrículo, y un cuarto ventrículo. Los ventrículos laterales están en los hemisferios cerebrales. Éstos drenan a través del foramen de Monro hacia el tercer ventrículo, el cual está localizado entre las dos estructuras diencefálicas del cerebro. El tercer ventrículo conduce, por medio del acueducto de Sylvius, al cuarto ventrículo. El cuarto ventrículo está en la fosa posterior entre el tronco cerebral y el cerebelo. El fluido cerebroespinal drena hacia fuera del cuarto ventrículo a través de los forámenes de Luschka y Magendie, hasta las cisternas basales. El fluido cerebroespinal se filtra a continuación a través de las cisternas subaracnoideas y drena a través de las vellosidades aracnoideas hacia el sistema venoso.

Vasoconstricción y vasodilatación

- El término "vasoconstricción", según se utiliza en la presente memoria, se refiere al estrechamiento de los vasos sanguíneos resultante de la contracción de la pared muscular de los vasos. Cuando los vasos sanguíneos se contraen, el flujo de sangre se restringe o se ralentiza. El término "vasodilatación", que es el opuesto a vasoconstricción según se utiliza en la presente memoria, se refiere al ensanchamiento de los vasos sanguíneos. Los términos "vasoconstrictores", "vasopresores" o "presores" según se utilizan en la presente memoria, se refieren a factores que provocan vasoconstricción. La vasoconstricción da normalmente como resultado un incremento de la presión sanguínea y puede ser leve o severa. La vasoconstricción puede ser resultado de una enfermedad, de medicación o de condiciones fisiológicas. Los medicamentos que provocan vasoconstricción incluyen, aunque sin

limitación, catecolaminas, antihistaminas, descongestionantes, metilfenidato, combinaciones para la tos y los resfriados, seudoefedrina, y cafeína.

Un vasodilatador es un medicamento o un producto químico que relaja el músculo liso en los vasos sanguíneos haciendo que los mismos se dilaten. La dilatación de los vasos sanguíneos arteriales (principalmente arterioles) conduce a una reducción de la presión sanguínea. La relajación del músculo liso se basa en la eliminación de estímulos de contracción, lo que depende principalmente de las concentraciones del ion calcio intracelular y de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (MLC). Así, la vasodilatación trabaja principalmente: 1) rebajando la concentración de calcio intracelular, o 2) mediante fosforilación de MLC, lo que incluye la estimulación de la fosfatasa de cadena ligera de miosina y la inducción de simpórters y antipórters (que bombean iones de calcio hacia fuera del compartimento intracelular). La reabsorción de iones en el retículo sarcoplásmico del músculo liso a través de intercambiadores y la expulsión de iones a través de la membrana de plasma, también ayudan a que se produzca vasodilatación. Los mecanismos específicos para la realización de estos efectos varían de vasodilatador en vasodilatador, y pueden ser agrupados como endógenos y exógenos. El término "endógeno", según se utiliza en la presente memoria, se refiere al procedimiento desde el interior o derivado internamente, o resultante de condiciones interiores del organismo en vez de causado externamente. El término "exógeno", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a su origen desde el exterior; derivado externamente; o, causado externamente en vez de resultante de condiciones interiores del organismo.

La vasodilatación afecta directamente a la relación entre la presión arterial media y la salida cardíaca y la resistencia periférica total (TPR). La salida cardíaca puede ser calculada multiplicando la frecuencia cardíaca (en latidos/minuto) y el volumen de expulsión (el volumen de sangre eyectada durante la sístole). La TPR depende de varios factores, incluyendo la longitud del vaso, la viscosidad de la sangre (determinada por hematocrito), y el diámetro del vaso sanguíneo. El diámetro del vaso sanguíneo es la variable más importante de determinación de la resistencia. Un incremento, ya sea en la salida cardíaca o ya sea en la TRP, provoca una elevación de la presión arterial media. Los vasodilatadores actúan para reducir la TPR y la presión sanguínea mediante relajación de las células del músculo liso en la capa túnica media de grandes arterias y de arterioles más pequeños.

La vasodilatación se produce en los vasos sanguíneos superficiales de animales de sangre caliente cuando su entorno ambiental se calienta; este proceso desvía el flujo de sangre caliente a la piel del animal, donde el calor puede ser liberado más fácilmente a la atmósfera. La vasoconstricción es el proceso fisiológico opuesto. La vasodilatación y la vasoconstricción están moduladas de forma natural por agentes paracrinicos producidos por células endoteliales (por ejemplo, bradiquinina, adenosina), así como por el sistema nervioso autónomo del organismo y las glándulas adrenales, en donde ambos segregan catecolaminas, tales como norepinefrina y epinefrina, respectivamente.

Los vasodilatadores se usan para tratar condiciones tales como la hipertensión, donde el paciente tiene una presión sanguínea anormalmente alta, así como la angina y el fallo congestivo del corazón, donde el mantenimiento de una presión sanguínea más baja reduce el riesgo del paciente de desarrollar otros problemas cardíacos.

Ventrículos cerebrales

La Figura 6 es un diagrama del sistema ventricular del cerebro. El sistema consiste en una serie de cavidades (ventrículos) en el interior del cerebro y continúa tanto con el espacio subaracnoideo como con el canal central de la médula espinal. Existen cuatro ventrículos cerebrales: los ventrículos laterales derecho e izquierdo, y los ventrículos tercero y cuarto de línea media. Los dos ventrículos laterales están situados en el interior del cerebro y cada uno de ellos conecta con el tercer ventrículo a través del foramen intraventricular de Monroe. El tercer ventrículo está situado en el diencefalo y está conectado al cuarto ventrículo por medio del acueducto cerebral de Sylvius. El cuarto ventrículo está situado en el cerebro posterior y es continuo con el canal central de la médula espinal, al menos embriológicamente. Tres forámenes conectan el cuarto ventrículo con el espacio subaracnoideo: la abertura media en el foramen de Magendie, y las aberturas laterales izquierda y derecha (forámenes) de Luschka.

Flujo de CSF en el cerebro

La Figura 7 muestra una vista ilustrativa del flujo de CSF desde los ventrículos hasta el espacio subaracnoideo. El fluido cerebroespinal (CSF) es un fluido corporal claro que ocupa el sistema ventricular, el espacio subaracnoideo del cerebro, y el canal central de la médula espinal. El CSF se produce mediante células ependimarias modificadas del plexo coroide encontradas a través del sistema ventricular. Adicionalmente, también se forma alrededor de los vasos sanguíneos y de las paredes ventriculares, presumiblemente desde el espacio extracelular del cerebro. El CSF fluye desde los ventrículos laterales a través de los forámenes intraventriculares por el tercer ventrículo. El CSF fluye a continuación hacia el cuarto ventrículo a través del acueducto cerebral. El CSF fluye hacia fuera del espacio subaracnoideo a través de la abertura media y de las aberturas izquierda y derecha. Finalmente, el CSF es reabsorbido en los senos venosos duros a través de granulaciones aracnoideas y de vellosidades aracnoideas. Las granulaciones aracnoideas consisten en recopilaciones de vellosidades. Las vellosidades son hernias visibles de la membrana aracnoidea a través de la duramadre y del lumen del seno sagital superior y de otras estructuras venosas. Las granulaciones parecen actuar como válvulas que permiten el flujo del CSF en un solo sentido desde

los espacios subaracnoideos hacia la sangre venosa. Todos los componentes del CSF salen con el fluido, incluyendo las pequeñas moléculas, proteínas, microorganismos y glóbulos rojos.

5 El CSF se produce a una velocidad de aproximadamente 0,3 – 0,7 ml/minuto o de 20 ml/hora o de 500 ml/día. El volumen del espacio de CSF es de aproximadamente 500 ml y el CSF se entrega 3,7 veces por día.

10 El plexo coroide utiliza filtración capilar y mecanismos secretores epiteliales para mantener la estabilidad química del CSF. Mientras que los capilares que atraviesan el plexo coroide son libremente permeables respecto a los solutos del plasma, existe una barrera a nivel de las células epiteliales que conforma el plexo coroide, que es responsable del transporte activo mediado por portadora. El CSF y los fluidos extracelulares del cerebro están en estado estable y el plasma sanguíneo y el CSF están en equilibrio osmótico bajo condiciones fisiológicas normales.

Barrera hematoencefálica

15 La barrera hematoencefálica impide la entrada de sustancias transmitidas por la sangre en el cerebro y mantiene un entorno estable para que las neuronas funcionen de manera efectiva. Esto es el resultado de las propiedades especializadas de las células endoteliales de los microvasos del cerebro, del sitio anatómico principal de la barrera hematoencefálica, de sus uniones intercelulares y de una pérdida relativa de transporte vascular, lo que hace que tales células sean diferentes de las capilaridades generales. Las células endoteliales de los vasos de la barrera
20 hematoencefálica no están tampoco fenestrados; en cambio, están interconectados por medio de conjuntos complejos de uniones herméticas, que bloquean la difusión de la sangre a través de la pared del vaso.

Hemorragia subaracnoidea

25 El cerebro está encapsulado por medio de tres capas de membranas o meninges: la piamadre, la aracnoidea madre, y la duramadre. El espacio subaracnoideo es el área comprendida entre la membrana aracnoidea y la piamadre que circunda el cerebro. El término "hemorragia subaracnoidea" (también mencionada como "SAH") se refiere al sangrado hacia el espacio subaracnoideo. La SAH puede ocurrir de forma espontánea, normalmente desde un aneurisma cerebral, o puede ser un resultado de trauma. Los síntomas incluyen un intenso dolor de cabeza con un
30 inicio rápido (a veces denominado "dolor de cabeza relámpago"), vómito, y un nivel de consciencia alterado. El diagnóstico se realiza en general con tomografía computarizada (exploración CT), u ocasionalmente mediante punción lumbar. El tratamiento se realiza mediante observación cercana, medicación e investigaciones neuroquirúrgicas tempranas y tratamientos para impedir recurrencia y complicaciones.

35 La SAH es una emergencia médica y puede conducir a la muerte o a una incapacidad severa incluso aunque se reconozca y se trate en una fase temprana. La mitad de los casos de SAH son fatales, muriendo un 10-15% de pacientes antes de llegar a un hospital. La SAH se considera una forma de embolia, y causa entre el 1% y el 7% de todas las embolias. Cuando está causada por la rotura de un aneurisma intracraneal, el sangrado se observa en el espacio subaracnoideo, y menos habitualmente en los espacios intraventricular e intracerebral. Se estima que la
40 incidencia de la SAH a partir de un aneurisma intracraneal roto en Estados Unidos es de 1 caso por cada 10.000 personas, produciéndose aproximadamente 27.000 – 30.000 nuevos casos de SAH cada año. Esos aneurismas rotos tienen una tasa de mortalidad, a los 30 días, del 45%. Además, un 30% estimado de supervivientes tendrán incapacidad entre severa y moderada.

45 Algunos estudios indican que la incidencia de SAH es de un promedio de 9,1 por cada 100.000 anualmente. Los estudios en Japón y Finlandia muestran tasas más altas en esos países (22,7 por cada 100.000 y 19,7 por cada 100.000, respectivamente), por motivos que no entienden completamente. En América del Sur y Central, por el contrario, tienen una tasa de 4,2 por cada 100.000 de promedio. El grupo de personas en riesgo de SAH es más joven que la población normalmente afectada por embolia, pero el riesgo se incrementa aún más con la edad. En la
50 gente joven es mucho menos probable que en la gente de mediana edad (relación de riesgo de 0,1 ó 10%) que sufran una SAH. El riesgo sigue subiendo con la edad y es un 60% más alto en la población de edad avanzada (por encima de 85) que en la de 45 y 55. El riesgo de SAH es aproximadamente un 25% más alto en mujeres mayores de 55, que reflejan potencialmente cambios hormonales resultantes de la menopausia.

55 Los pacientes que sobreviven a la SAH tienen también riesgo de complicaciones secundarias. Entre esas complicaciones está, de manera más notable, el resurgimiento aneurismático, el vasoespasma cerebral angiográfico y la isquemia cerebral retardada (DCI).

60 La DCI es la ocurrencia de una discapacidad neurológica focal (tal como hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopia o negligencia), o una reducción en la escala del coma de Glasgow (ya sea en la clasificación total o ya sea en uno de sus componentes individuales [ojo, motor de cada lado, verbal]). Esto puede tardar, o no, al menos una hora, no es inmediatamente evidente tras la oclusión del aneurisma y no puede ser atribuido a otras causas mediante evaluación clínica, CT o escaneo de imágenes por resonancia magnética (MRI) del cerebro, y con estudios apropiados de laboratorio. El infarto cerebral puede ser una consecuencia de la DCI, y se define como la presencia de infarto cerebral en escaneo de CT o de MRI del cerebro dentro de los 6 meses después de la SAH, o en el escaneo de CT
65 o MRI posterior realizado antes de la muerte dentro de las 6 semanas, o probado en la autopsia, no presente en el

escaneo de DT o MRI entre 24 y 48 horas después de la oclusión precoz del aneurisma, y no atribuible a otras causas tales como corte quirúrgico o tratamiento endovascular. Las hipodensidades en las imágenes de CT resultantes del catéter ventricular o del hematoma intraparenquimal, no están generalmente consideradas como infartos cerebrales de la DCI. El vasoespasmo cerebral angiográfico es una descripción de una prueba radiológica (ya sea angiografía de CT [CTA], ya sea angiografía de MR [MRA] o ya sea angiografía de catéter [CA]), y puede ser una causa de DCI. El término “vasoespasmo cerebral angiográfico” se refiere al estrechamiento de las arterias de gran capacidad en la base del cerebro (es decir, arterias cerebrales) a continuación de la hemorragia en el espacio subaracnoideo, y conduce a perfusión reducida de regiones distales del cerebro. El vasoespasmo angiográfico es una consecuencia de la SAH, pero también puede ocurrir después de cualquier condición que deposite sangre en el espacio subaracnoideo.

SÍNTOMAS

El síntoma clásico de SAH es el dolor de cabeza relámpago (un dolor de cabeza descrito como “peor que nunca” o como una “patada en la cabeza”, que se desarrolla de segundos a minutos), aunque es un síntoma solamente en un tercio de todos los pacientes de SAH. Aproximadamente el 10% de los pacientes que buscan cuidados médicos con este síntoma tienen una SAH subyacente. Los pacientes pueden también presentar vómitos, y 1 de cada 14 tiene convulsiones. La rigidez de cuello y otros signos de meningismo pueden estar presentes, como pueden estar la confusión, el nivel disminuido de consciencia, o el coma. La hemorragia intraocular puede ocurrir como respuesta a la presión elevada alrededor del cerebro. La hemorragia subhialoide (la membrana hialoide envuelve el cuerpo vítreo del ojo) y vítrea puede ser visible en fundoscopia. Esto se conoce como síndrome de Terson (que ocurre en un 3-13% de los casos), y es más común en SAH más severa. En un paciente con dolor de cabeza relámpago, ninguno de los signos mencionados anteriormente sirve de ayuda para la confirmación de, o el diagnóstico de, hemorragia, aunque son más comunes las convulsiones si el sangrado es el resultado de un aneurisma roto en oposición a otras causas. Las anomalías del nervio oculomotor (movimiento afectado del ojo hacia abajo y hacia arriba, incapacidad para subir el párpado del mismo lado pero reflejos pupilares normales) puede indicar un sangrado desde un aneurisma que emerge cerca de la arteria comunicante posterior. La dilatación aislada de una pupila puede reflejar hernia del cerebro como resultado de la elevación de la presión intracraneal.

El cuerpo libera grandes cantidades de adrenalina y hormonas similares como resultado de la sangría, lo que conduce a un incremento agudo de la presión sanguínea. El corazón cae bajo un esfuerzo sustancial, y puede ocurrir rápidamente un edema pulmonar neurogénico, un infarto de miocardio, arritmias cardíacas, cambios electrocardiográficos (con ondas T “cerebrales” invertidas gigantes ocasionales) y parada cardíaca (3%), tras el inicio de la hemorragia.

La SAH puede ocurrir también en gente que ha sufrido una lesión en la cabeza. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, nivel disminuido de consciencia o hemiparesis. La SAH se considera como una complicación severa de lesión de cabeza, especialmente si está asociada a niveles más bajos de la Escala del Coma de Glasgow.

DIAGNOSIS

Las etapas iniciales para evaluar una persona con una SAH sospechosa son las etapas de obtención de un historial médico y la realización de un examen físico. Puesto que solamente un 10-25% de pacientes admitidos en un hospital con un dolor de cabeza relámpago están sufriendo una SAH, se consideran normalmente otras posibles causas de forma simultánea, tal como meningitis, migraña, y trombosis del seno venoso cerebral. La hemorragia intracerebral, que es dos veces más común que la SAH, se mal diagnostica ocasionalmente como SAH.

Un diagnóstico de SAH no puede realizarse solamente sobre bases clínicas. En general, se requieren imágenes médicas [normalmente tomografía computarizada (exploración de CT) que tienen una sensibilidad alta (>95% de identificación correcta especialmente el primer día después del inicio del sangrado)] del cerebro para confirmar o excluir el sangrado. Las imágenes de resonancia magnética (exploración de MRI) pueden ser más sensibles después de varios días en comparación con la exploración de CT. En personas con exploraciones de CT o MRI normales, la punción lumbar, en la que se extrae fluido cerebroespinal (CSF) con una aguja desde un saco lumbar, muestra evidencia de hemorragia en un 3% del grupo cuyo CT se encontró que era normal; la punción lumbar se considera por lo tanto obligatoria si la imagen es negativa. La muestra de CSF se examina en cuanto a xantocromía, la apariencia amarilla del fluido centrifugado, o usando espectrometría para bilirrubina, un producto de la ruptura de la hemoglobina en el CSF.

Después de que se ha confirmado una SAH, se necesita determinar su origen. La angiografía de CT (visualización de los vasos sanguíneos con radiocontraste en un escaneo de CT) para identificar aneurismas, es por lo general el primer paso, aunque la angiografía de catéter más invasiva (inyección de radiocontraste a través de un catéter adelantado hasta las arterias del cerebro) es la prueba estándar de oro, pero tiene un riesgo de complicaciones más alto. Lo último es útil si existen planes para eliminar al mismo tiempo la fuente de sangrado, tal como un aneurisma.

CAUSAS

La SAH espontánea más frecuente se debe a la rotura de aneurismas cerebrales (85%). Los aneurismas cerebrales son debilitamientos de las paredes de las arterias del cerebro que resultan ensanchadas. Éstos tienden a localizarse en el círculo de Willis y sus ramificaciones. Mientras que la mayor parte de los casos de SAH se deben al sangrado desde pequeños aneurismas, los aneurismas más grandes (que son más raros) es más probable que se rompan. No se detecta ningún aneurisma a partir del primer angiograma en el 15-20% de los casos de SAH espontánea. La hemorragia perimesencefálica aneurismática, en la que el sangrado está limitado al área del mesencéfalo, causa otro 10% de los casos de SAH. En estos, no se encuentra generalmente ningún aneurisma. El restante 5% de los casos se deben a daños vasculares en las arterias, otros desórdenes que afectan a los vasos, desórdenes en los vasos sanguíneos de la médula espinal, y sangrado en varios tumores. La mayor parte de las SAHs traumáticas ocurren cerca de una fractura de cráneo o de una contusión intracerebral.

CLASIFICACIÓN

Se encuentran disponibles varias escalas de clasificación para la SAH. Éstas han sido deducidas emparejando retrospectivamente características de pacientes con sus resultados. Adicionalmente a la Escala del Coma de Glasgow (GCS) usada de forma generalizada, se pueden usar otras tres calificaciones especializadas. En todas las calificaciones, se asocia un número más alto a un peor resultado. La primera escala de severidad fue descrita por Hunt y Hess en 1968 ("escala de Hunt y Hess") y categoriza la condición clínica del paciente. La Escala de Fisher clasifica la apariencia de la SAH en el escaneo de CT. La escala de Fisher ha sido modificada por Claassen y colegas ("escala de Claassen"), reflejando el riesgo añadido del tamaño de la SAH y que acompaña a la hemorragia intraventricular. La clasificación de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos usa GCS y déficit neurológico focal para calibrar la severidad de los síntomas. Un esquema de clasificación global ha sido sugerido por Ogivvy y Carter para predecir cada uno de cinco factores: edad mayor de 50; grado de Hunt y Hess de 4 ó 5; escala de Fischer de 3 ó 4; tamaño de aneurisma mayor de 10 mm; y aneurisma de circulación posterior de 25 mm o más.

TRATAMIENTO

La gestión de SAH consiste en medidas generales para estabilizar el paciente, medidas específicas para impedir el re-sangrado eliminando la fuente de sangrado, prevención de vasoespasmo, y prevención y tratamiento de complicaciones.

MEDIDAS GENERALES

La primera prioridad consiste en estabilizar el paciente. Los que tienen un nivel deprimido de consciencia pueden necesitar ser intubados y ventilados médicamente. La presión sanguínea, el pulso, la tasa respiratoria y la Escala del Coma de Glasgow, se monitorizan de forma frecuente. Una vez que se confirma el diagnóstico, puede ser preferible la admisión en una unidad de cuidados intensivos, especialmente debido a que el 15% de esos pacientes tienen un episodio adicional (re-sangrado) en las primeras horas después de la admisión. La nutrición es una prioridad anticipada, siendo preferible la alimentación oral o con tubo nasogástrico frente a rutas parenterales. La analgesia (control del dolor) se limita generalmente a agentes no sedantes tales como codeína, puesto que la sedación puede impactar en el estado mental y por lo tanto interferir con la capacidad para monitorizar el nivel de consciencia. La trombosis venosa profunda se impide con medias de compresión, compresión neumática intermitente de las pantorrillas, o ambas.

PREVENCIÓN DE RE-SANGRADO

Los pacientes con un gran hematoma asociado a nivel de depresión de consciencia o con síntomas neurológicos focales, pueden ser candidatos para extirpación quirúrgica urgente de la sangre y oclusión del aneurisma sangrante. Se puede insertar un catéter o tubo en los ventrículos para tratar la hidrocefalia. El resto se estabiliza de forma más amplia, y se someten a angiograma de catéter transfemoral o angiograma de CT posterior. Después de las primeras 24 horas, el riesgo de re-sangrado se mantiene en alrededor de un 40% durante las cuatro semanas posteriores, lo que sugiere que las intervenciones deberán estar enfocadas a la reducción de este riesgo.

El re-sangrado es difícil de predecir pero puede ocurrir en cualquier momento y lleva un pronóstico atroz. Las intervenciones para impedir el re-sangrado, principalmente clipando o embolizando el aneurisma, se realizan por lo tanto tan pronto como sea posible. Si se identifica un aneurisma cerebral en angiografía, se encuentran disponibles dos medidas para reducir el riesgo de sangrado adicional desde el mismo aneurisma: clipado nequirúrgico y embolización endovascular. El clipado requiere una craneotomía (apertura del cráneo) para localizar el aneurisma, seguido de la colocación de un clip o más clips a través del cuello del aneurisma. La embolización se realiza a través de los vasos sanguíneos grandes: se inserta un catéter en la arteria femoral en la ingle, y se hace avanzar a través de la aorta hasta las arterias (ambas arterias carótidas y ambas arterias vertebrales) que abastecen el cerebro. Cuando el aneurisma ha sido localizado, se despliegan bobinas metálicas que conducen a la formación de un coágulo de sangre en el aneurisma y a la obliteración. La decisión sobre qué tratamiento debe adoptarse se realiza típicamente mediante un equipo multidisciplinar, incluyendo un neurocirujano y neuroradiólogo.

Los aneurismas de la arteria cerebral media y sus vasos relacionados son difíciles de alcanzar con angiografía y

tienden a ser susceptibles de clipado, mientras que los de la arteria basilar y la arteria cerebral posterior son difíciles de alcanzar quirúrgicamente y tienden a ser más accesibles para la gestión endovascular. El principal inconveniente de la embolización consiste en la posibilidad de que el aneurisma pueda reaparecer; este riesgo es extremadamente pequeño en la alternativa quirúrgica. Los pacientes que se van a someter a embolización, son típicamente seguidos durante muchos años con angiografía u otras medidas para asegurar una pronta identificación de la recurrencia de aneurismas.

PRONÓSTICO

Morbilidad y mortalidad tempranas

La tasa de mortalidad para la SAH está entre el 40% y el 50%. De los que sobreviven a la hospitalización inicial, al tratamiento y a las complicaciones, al menos el 25% tienen restricciones importantes en su estilo de vida, y menos del 20% no tienen ningún síntoma residual de ningún tipo. El retraso en el diagnóstico de SAH menor sin coma (o confundir el dolor de cabeza repentino con migraña) contribuye a un pobre resultado. Los factores de riesgo para un pobre resultado incluyen la mayor edad, el grado neurológico más pobre, aneurisma más sanguíneo y más grande en el escáner de CT inicial, localización de un aneurisma en la circulación posterior, hipertensión sistólica, y un diagnóstico previo de ataque al corazón, hipertensión, enfermedad del hígado o una SAH previa. Durante la estancia hospitalaria, la ocurrencia de isquemia retardada resultante del vasoespasma, del desarrollo de hematoma intracerebral o de la hemorragia intraventricular (sangrado en los ventrículos del cerebro), y la presencia de fiebre el octavo día de admisión, empeoran también el diagnóstico.

La SAH que no muestra un aneurisma mediante angiografía de catéter completo puede ser mencionada como "SAH de angiograma negativo". Esto va acompañado de un mejor diagnóstico que la SAH de un aneurisma; sin embargo, aún se asocia con un riesgo de isquemia, re-sangrado e hidrocefalia. La SAH perimesencefálica (sangrado alrededor de la parte de mesencéfalo del cerebro), sin embargo, tiene una tasa muy baja de re-sangrado o de isquemia retrasada, y el pronóstico de este subtipo es excelente.

Resultados de largo plazo

Los síntomas neurocognitivos, tal como la fatiga, las alteraciones del estado de ánimo, y otros síntomas relacionados, son comunes en personas que han padecido SAH. Incluso en quienes han tenido una buena recuperación neurológica, la ansiedad, la depresión, el desorden de estrés postraumático y la discapacidad cognitiva, son comunes. Más de un 60% informan de dolores de cabeza frecuentes. La SAH aneurismática puede conducir a dañar el hipotálamo y la glándula pituitaria, dos áreas del cerebro que juegan un papel central en la regulación y la producción hormonal. Los estudios indican que al menos un 25% de las personas con una SAH previa pueden desarrollar deficiencias en una o más de las hormonas hipotalámicas-pituitarias, tal como la hormona del crecimiento, la prolactina o la hormona de estimulación del tiroides.

Vasoespasma

El vasoespasma cerebral angiográfico es la causa más común de isquemia focal tras la SAH. Éste afecta negativamente al resultado en pacientes con SAH puesto que alcanza hasta un 23% de la incapacidad y muerte relacionadas con SAH. De todos los tipos de embolia isquémica, el vasoespasma es único en el sentido de que hasta cierto punto es predecible, evitable, y tratable (véase Macdonald, R.L. y Wier, B., en Vasoespasma Cerebral, Burlington, MA, USA (2001)).

El vasoespasma da como resultado un flujo sanguíneo cerebral disminuido y una resistencia vascular cerebral incrementada. Sin limitarse a ninguna teoría, se cree generalmente que el vasoespasma está causado por lesión local en los vasos, tal como la que resulta de la aterosclerosis y otra lesión estructural incluyendo la lesión de cabeza traumática, la hemorragia subaracnoidea aneurismática y otras causas de hemorragia subaracnoidea. El vasoespasma cerebral es una vasoconstricción que ocurre de forma natural, que también puede ser disparado por la presencia de sangre en el CSF, una ocurrencia común tras la ruptura de un aneurisma o a continuación de una lesión de cabeza traumática. El vasoespasma cerebral puede, finalmente, conducir a daño celular del cerebro, en forma de isquemia e infarto cerebral, debido a un suministro de sangre interrumpido.

El vasoespasma angiográfico es un proceso que contribuye a la DCI. Otros procesos que pueden contribuir a la DCI son isquemia de difusión cortical y microtromboembolias (Figura 4). La DCI es un proceso multifactorial debido a al menos esos procesos, así como también una lesión cerebral temprana. La isquemia de difusión cortical fue descrita en modelos animales de SAH como un nuevo mecanismo que puede causar DCI. Éste se ha detectado en humanos con SAH y vasoespasma angiográfico. Otro proceso que puede contribuir a la DCI es la formación de microtromboémbolos.

Cada año, alrededor de 1 a 10.000 personas tienen una rotura de aneurisma. La mortalidad y la morbilidad se incrementan con el volumen de hemorragia y relacionan la edad y el estado de salud del paciente, con la posibilidad de desarrollar un aneurisma que se incrementa constantemente con la edad. El re-sangrado es excepcionalmente

adverso debido al incremento en el volumen de SAH así como también la probabilidad incrementada de extensión por el cerebro y los ventrículos. La mayor parte de las muertes resultantes de la ruptura aneurismática ocurren fuera de los hospitales o poco después de la admisión debido a los efectos del sangrado inicial o del pronto re-sangrado. La manifestación potencial de los síntomas del vasoespasmo ocurre solamente en aquellos pacientes que sobreviven más allá de los primeros días.

La incidencia de vasoespasmo es menor que la incidencia de SAH (puesto que solamente algunos pacientes de SAH desarrollan vasoespasmo). La incidencia de vasoespasmo dependerá del tipo de paciente que un hospital dado reciba y de los métodos con los que se diagnostique el vasoespasmo.

El término "vasoespasmo" no calificado se usa normalmente con referencia al estrechamiento arterial determinado angiográficamente según se ha definido con anterioridad. Vasoespasmo clínico se usa con mayor frecuencia sinónimamente con isquemia cerebral retardada (DCI). Cuando se usa de otra forma, por ejemplo vasoespasmo basado en velocidades Doppler transcraneales de arteria cerebral media incrementadas, esto debe especificarse.

Algún grado de estrechamiento angiográfico ocurrirá en al menos dos terceras partes de los pacientes que tienen angiografías entre 4 y 12 después de la SAH. Los números de pacientes que desarrollan deterioro neurológico a partir de esta DCI, varían con la diligencia con la que se monitoree el paciente y con la eficacia de la profilaxis, pero se ha estimado en alrededor de un tercio. De los pacientes de SAH hospitalizados, entre el 5 y 10% mueren por el vasoespasmo. Cuando se compara con pacientes post-SAH de grado intermedio, los pacientes post-SAH con muy buena condición es menos probable que desarrollen vasoespasmo dado que tienen una SAH de pequeño volumen, mientras que los pacientes post-SAH de condición muy pobre es más probable que mueran pronto desde el episodio inicial. La presencia de un coágulo subaracnoideo generalizado, grueso, que puede ser visualizado en el escaneo con tomografía computarizada (CT) realizado de forma cercana al episodio, es un factor clave para el pronóstico. La ausencia de sangre en el escaneo de CT inicial es indicativa de que el vasoespasmo es muy improbable en ausencia de re-sangrado. La posibilidad de vasoespasmo y posteriormente de DCI, se reduce mediante factores que disminuyen la duración de la exposición al coágulo. A la inversa, la incidencia de vasoespasmo y de DCI se incrementa con la utilización de medicamentos antifibrinolíticos que prolongan la exposición de las arterias al coágulo y posiblemente causan isquemia mediante otros mecanismos. Un grado pobre de admisión clínica se asocia con DCI, presumiblemente debido a que ambos indican volúmenes más grandes de SAH. No se ha establecido una relación definida entre edad, hipertensión o sexo y DCI. Es probable que los fumadores sean más propensos a vasoespasmo y a DCI. Factores no relacionados con el vasoespasmo incluyen la estación temporal, la geografía, el material de contraste y la diabetes.

Los pacientes que desarrollan vasoespasmo presentan un pronóstico peor que los que no lo desarrollan. Si se realiza cirugía o embolización aneurismática con prontitud (dentro del primer día o similar) el resultado tiende a ser mejor que si se retrasa el tratamiento. Cuando se realizaron operaciones preferentemente en el período punta para vasoespasmo, los resultados fueron generalmente peores. El vasoespasmo no resulta de la cirugía o embolización tempranas; la cirugía o la embolización tempranas permiten que un tratamiento más vigoroso pudiera desarrollar vasoespasmo. Si se presenta un coágulo espeso, se deberá hacer un intento de extraerlo con cuidado. La cantidad de coágulo residual es posoperatoriamente un factor de pronóstico para DCI. La operación abierta expone al paciente a presión de retractor, sacrificio venoso, isquemia de clipado temporal, extracción de cerebro y lesión arterial. Los estudios han mostrado reducción posoperatoria en el flujo de sangre cerebral, en la tasa metabólica cerebral regional de oxígeno, y en la relación de extracción de oxígeno.

Variables independientes, tales como grado neurológico de admisión, incremento de la edad y hemorragia intraventricular o intracraneal masiva, están relacionados de manera más próxima al resultado que el vasoespasmo. Puesto que el vasoespasmo es un proceso clasificado, se espera que solamente los casos extremos den como resultado infarto en ausencia de hipotensión sistémica, disfunción cardíaca, anoxia e hipertensión intracraneal. La hipertensión preexistente y la edad avanzada influyen también fuertemente en la vulnerabilidad del cerebro a la isquemia. La relación etiológica entre vasoespasmo e infarto en casos fatales, no se pone en duda.

Existe la evidencia de que se puede reducir el vasoespasmo mediante eliminación del coágulo ya sea quirúrgicamente o ya sea farmacológicamente. También existen datos que sugieren que la DCI se puede reducir mediante hipertensión e hipervolemia así como mediante antagonistas del calcio. El vasoespasmo puede ser suprimido también de forma mecánica o transitoriamente mediante angioplastia farmacológica.

INCIDENCIA DE VASOESPASMO

La incidencia de vasoespasmo angiográfico depende del intervalo de tiempo después de la SAH. La incidencia punta ocurre 6-8 días después de la SAH (rango, 3-12 días). Adicionalmente al tiempo posterior a la SAH, otros factores principales que afectan a la prevalencia de vasoespasmo son el volumen y la distribución de sangre subaracnoidea.

FACTORES DE PRONÓSTICO PARA VASOESPASMO

Los factores de pronóstico para vasoespasmo incluyen sangre en el escaneo de CT; hipertensión; factores

anatómicos y sistémicos; grado clínico; si el paciente está recibiendo antifibrinolíticos; edad y sexo; fumador; parámetros fisiológicos, e hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vasoespasmo es principalmente clínico. El vasoespasmo puede ser asintomático; sin embargo, cuando el flujo de sangre cerebral está por debajo del umbral isquémico, los síntomas se vuelven evidentes. Los síntomas se desarrollan típicamente de forma subaguda y pueden fluctuar. Los síntomas pueden incluir exceso de somnolencia, letargo, sopor, hemiparesia o hemiplejía, abulia, perturbaciones del lenguaje, déficit de los campos visuales, alteración de la visión, y parálisis del nervio craneal. Aunque algunos síntomas están localizados, no son el diagnóstico de ningún proceso patológico específico; por lo tanto, los diagnósticos alternativos, tal como resangrado, hidrocefalia, y convulsiones, deben ser excluidas de forma rápida usando evaluaciones radiográficas, clínicas y de laboratorio. La angiografía cerebral es el estándar de oro para la visualización y el estudio de las arterias cerebrales; también se utiliza ultrasonografía Doppler transcraneal.

La patofisiología de vasoespasmo puede incluir cambios estructurales y alteraciones bioquímicas dentro del endotelio vascular y células del músculo liso. La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo puede iniciar esos cambios. Adicionalmente, la hipovolemia y una función auto-reguladora cerebral deteriorada pueden interferir concurrentemente con perfusión cerebral. Los efectos acumulativos de esos procesos pueden conducir a una reducción de un flujo de sangre cerebral tan severo como para causar isquemia cerebral conducente al infarto. Adicionalmente, un período de constricción severa podría conducir a cambios morfológicos en las paredes de las arterias cerebrales, los cuales pueden provocar que éstas permanezcan estrechadas sin la presencia continuada de sustancias vasoactivas. El área del cerebro abastecida por la arteria afectada podría experimentar entonces isquemia (que significa una restricción en el suministro de sangre).

OTRAS COMPLICACIONES

La hidrocefalia (una condición marcada por una acumulación excesiva de CSF que da como resultado la dilatación de los ventrículos cerebrales y eleva la presión intracraneal), puede complicar la SAH tanto a corto plazo como a largo plazo, y puede ser detectada con escaneo de CT. Si se reduce el nivel de consciencia, el drenaje quirúrgico del exceso de fluido (por ejemplo, con un drenaje o shunt ventricular) resulta ocasionalmente necesario.

Las fluctuaciones en la presión sanguínea y las perturbaciones de electrolito, así como la neumonía y la descompensación cardíaca, ocurren en alrededor del 50% de pacientes hospitalizados con SAH, y pueden empeorar el diagnóstico. Éstas se gestionan sintomáticamente.

Las convulsiones ocurren en alrededor de un tercio de todos los casos.

TRATAMIENTOS

La nimodipina, un bloqueante oral del canal del calcio, ha demostrado en ensayos clínicos que reduce la posibilidad de un resultado pobre; sin embargo, puede no reducir significativamente la cantidad de vasoespasmo detectada en angiografía. Se han estudiado otros bloqueantes del canal del calcio y del sulfato de magnesio, pero actualmente no están recomendados. No existe evidencia de que la nimodipina muestre beneficios si se suministra intravenosamente. En SAH traumática, la eficacia de la nimodipina oral sigue estando en cuestión.

La manipulación hemodinámica, mencionada previamente como terapia de "triple H", se usa con frecuencia como medida para tratar el vasoespasmo. Esto entraña el uso de fluidos intravenosos para conseguir un estado de hipertensión (alta presión sanguínea), hipervolemia (exceso de fluido en la circulación) y hemodilución (dilución leve de la sangre). Se cree que la hipertensión inducida es la componente más importante de este tratamiento aunque la evidencia para el uso de esta opción es inconclusa, y no se ha adoptado nunca ningún ensayo controlado aleatorizado suficientemente grande que demuestre sus beneficios.

Si el vasoespasmo sintomático es resistente al tratamiento médico, se puede intentar la angiografía para identificar los sitios de vasoespasmo y administrar medicación vasodilatadora (medicamentos que relajan la pared del vaso sanguíneo) directamente en la arteria (angioplastia farmacológica), y se puede realizar angioplastia mecánica (abriendo el área constreñida con un globo).

Canales iónicos activados por voltaje

Los canales iónicos activados por voltaje son una clase de proteínas de membrana integral que permiten el paso de iones inorgánicos seleccionados a través de la membrana de la célula abriendo y cerrando en respuesta a cambios en el voltaje de la transmembrana. (Sands, Z. et al., "Canales iónicos activados por voltaje", Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005)). Estos tipos de canales iónicos son especialmente críticos en las neuronas, pero son comunes en muchos tipos de células. Estos tienen un importante papel en tejidos neuronales y musculares excitables puesto que permiten una despolarización rápida y coordinada en respuesta al cambio del voltaje de disparo. Posicionados a lo

largo del axón y en la sinapsis, los canales iónicos activados por voltaje propagan directamente señales eléctricas.

ESTRUCTURA

- 5 Se cree que los canales de ion de potasio, sodio y calcio activados por voltaje tienen arquitecturas globales similares (Sands, Z. et al., "Canales iónicos activados por voltaje", *Current Biology*, 15(2): R44-R47 (2005)). Los canales iónicos activados por voltaje están compuestos generalmente por varias subunidades dispuestas de tal modo que existe un poro central a través del cual pueden desplazarse los iones bajo sus gradientes electroquímicos. Los canales tienden a ser completamente específicos del ion, aunque los iones dimensionados y cargados de forma similar pueden desplazarse a través de los mismos en alguna medida.

MECANISMO

- 15 Los estudios estructurales cristalográficos de un canal de potasio, suponiendo que esta estructura permanezca intacta en la membrana de plasma correspondiente, sugieren que cuando se introduce una diferencia de potencial sobre la membrana, el campo electromagnético asociado induce un cambio de conformación en el canal del potasio. El cambio de conformación distorsiona la forma de las proteínas del canal suficientemente de tal modo que el canal, o cavidad, se abre para admitir que el influjo o el eflujo ocurran a través de la membrana, bajo su gradiente electroquímico. Esto genera consiguientemente una corriente eléctrica suficiente para despolarizar la membrana de la célula.

- 25 Los canales del sodio y los canales del calcio, activados por voltaje, están constituidos por un simple polipéptido con cuatro dominios homólogos. Cada dominio contiene 6 membranas que abarcan hélices alfa. La hélix de detección de voltaje, S4, tiene múltiples cargas positivas de tal modo que una carga positiva alta por fuera de la célula repele la hélix e induce un cambio de conformación de tal modo que los iones pueden fluir a través del canal. Los canales del potasio funcionan de una manera similar, con excepción de los que están compuestos por cuatro cadenas de polipéptido separadas, comprendiendo cada una de ellas un dominio. El dominio de la proteína sensible al voltaje de esos canales (el "sensor de voltaje") contiene generalmente una región compuesta por hélices S3b y S4, conocidas como "paleta" debido a su forma, que parece ser una secuencia conservada.

Canales del calcio dependientes del voltaje

- 35 Los canales del calcio dependientes del voltaje (VDCC) son un grupo de canales iónicos activados por voltaje que controlan la entrada de calcio en las células en respuesta a cambios en el potencial de la membrana. (Van Petegem F. et al., *Transacciones de la Sociedad Bioquímica*, 34(5): 887-893 (2006)). Los canales del calcio dependientes del voltaje se encuentran en células excitables (por ejemplo, músculo, células gliales, neuronas, etc.). A un potencial de membrana fisiológico o de reposo, los VDCCs están normalmente cerrados. Éstos se activan (es decir, se abren) a potenciales de membrana despolarizada. La activación de VDCCs particulares permite la entrada de Ca^{2+} en la célula; de ello resulta la contracción muscular, la excitación de neuronas, el aumento de la expresión de gen, o la liberación de hormonas o neurotransmisores, dependiendo del tipo de célula. (Catterall W. A. et al., "Unión Internacional de Farmacología. XLVIII. Nomenclatura y relación de estructura-función de canales del calcio activados por voltaje", *Pharmacol. Rev.* 57(4): 411-25 (2005)); Yamacage M. et al., "Canales del calcio – aspectos básicos de su estructura, función y codificación de gen; acción anestésica de los canales – una revista", *Can. J. Anaesth.*, 49(2): 151-64 (2002)).

- 45 Los canales del calcio dependientes del voltaje están formados a modo de diferentes subunidades complejas: α_1 , $\alpha_2\delta$, β_{1-4} y γ . La subunidad alfa forma el poro de conducción del ion mientras que las subunidades asociadas tienen varias funciones, incluyendo la modulación de la conmutación (Dolphin A. C., "Un historial corto de canales del calcio activados por voltaje", *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Supl. 1): S56-62 (2006)).

SUBUNIDAD α_1

- 55 El poro de la subunidad α_1 (alrededor de 190 kDa de masa molecular) es la subunidad primaria necesaria para el funcionamiento del canal en el VDCC, y consiste en cuatro dominios homólogos I-IV característicos que contienen seis α -hélices de transmembrana cada uno. La subunidad alfa forma el poro selectivo de Ca^{2+} , el cual contiene maquinaria sensible al voltaje y a los sitios de vinculación de medicamento/toxina. Diez subunidades alfa han sido identificadas en humanos. (Dolphin A. C., "Un corto historial de canales del calcio activados por voltaje", *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Supl. 1): S56-62 (2006)).

SUBUNIDAD $\alpha_2\delta$

- 65 El gen $\alpha_2\delta$ codifica dos subunidades, α_2 y δ . Éstas se encuentran enlazadas entre sí a través de un enlace de bisulfito y tienen un peso molecular combinado de 170 kDa. La α_2 es una subunidad glicosilada extracelular que interactúa la mayor parte de las veces con la subunidad α_1 . La subunidad δ tiene una sola región de transmembrana con una corta porción intracelular, que sirve para anclar la proteína en la membrana de plasma. Existen 4 genes $\alpha_2\beta$:

(CACNA2D1), (CACNA2D2), (CACNA2D3) y (CACNA2D4). La coexpresión del $\alpha_2\delta$ aumenta el nivel de expresión de la subunidad α_1 y causa un incremento de la amplitud actual, una activación más rápida y una cinética de inactivación y un cambio de hiperpolarización en la dependencia del voltaje de inactivación. Algunos de esos efectos se observan en ausencia de la subunidad beta, mientras que, en otros casos, se requiere la coexpresión de beta.

- 5 Las subunidades $\alpha_2\delta$ -1 y $\alpha_2\delta$ -2 son sitios de enlace para al menos dos medicamentos anticonvulsivos, la gabapentina y la pregabalina, que también encuentran uso en el tratamiento del dolor neuropático crónico. (Dolphin A. C., "Un corto historial de canales del calcio activados por voltaje", Br. J. Pharmacol., 147 (Supl. 1): S56-62 (2006)).

10 SUBUNIDAD β

La subunidad β intracelular (55 kDa) es una proteína del tipo de guanilato quinasa asociada a la membrana intracelular (MAGUK) que contiene un dominio de guanilato quinasa (GK) y un dominio de SH3 (homología 3 de src). El dominio de guanilato quinasa de la subunidad β enlaza con el bucle citoplásmico de la subunidad alfa I-II y regula la actividad del HVGCC. Existen cuatro isoformas conocidas de la subunidad β : CACNB1, CACNB2, CACNB3 y CACNB4. (Dolphin A. C., "Un corto historial de canales del calcio activados por voltaje", Br. J. Pharmacol., 147 (Supl. 1): S56-62 (2006)).

- 20 Sin limitarse a ninguna teoría, se ha postulado que la subunidad β citosólica tiene un papel principal en la estabilización de la conformación de la subunidad alfa final y en el suministro de la misma a la membrana de la célula por su capacidad para enmascarar una señal de retención de retículo endoplásmico cuando la subunidad β se enlaza. Por lo tanto, la subunidad β funciona inicialmente para regular la densidad actual controlando la cantidad de subunidad alfa expresada en la membrana de la célula.

- 25 Adicionalmente a este papel de tráfico de potencial, la subunidad β tiene la importante función añadida de regular la cinética de activación y de inactivación, y de hiperpolarizar la dependencia del voltaje para la activación del poro de la unidad alfa, de modo que pasa más corriente para despolarizaciones más pequeñas. La subunidad β actúa como un importante modulador de las propiedades electrofisiológicas del canal. La interacción entre una región de 18 aminoácidos altamente conservada en el enlazador intracelular de la subunidad α_1 entre los dominios I y II (el Dominio de Interacción Alfa, AIDBP) y una región en el dominio GK de la subunidad β (Bolsa de Enlace de Dominio de Interacción Alfa) es responsable de los efectos reguladores ejercidos por la subunidad β . Adicionalmente, el dominio SH3 de la subunidad β proporciona también efectos reguladores añadidos sobre la función del canal, indicando que la subunidad β puede tener múltiples interacciones reguladoras con el poro de la subunidad α_1 . La secuencia del dominio de interacción alfa no parece contener una señal de retención de dominio endoplásmico; ésta puede ser localizada en otras regiones del enlazador I-II de la subunidad ésta puede estar situada en otras regiones del enlazador I-II de la subunidad ésta puede estar situada en otras regiones del enlazador I-II de la subunidad α_1 .

SUBUNIDAD γ

- 40 Se sabe que la subunidad γ_1 está asociada a complejos de VGCC del músculo esquelético, pero la evidencia es inconclusa con relación a otros subtipos de canales del calcio. La glicoproteína (33 kDa) de la subunidad γ_1 está compuesta por cuatro hélices que abarcan la transmembrana. La subunidad γ_1 no afecta al tráfico y, en su mayor parte, no se requiere que regule el canal complejo. Sin embargo, γ_2 , γ_3 , γ_4 y γ_8 están también asociados a receptores de glutamato del ácido α -amino-3-hidroxi-S-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptores de transmembrana ionotrópica de no NMDA para glutamato que median en transmisiones sinápticas rápidas en el CNS. Un receptor de tipo NDMA es un receptor con el que enlaza específicamente el NDMA (N-metil-D-aspartato). Existen 8 genes para subunidades gamma: α_1 (CACNG1), γ_2 (CACNG2), γ_3 (CACNG3), γ_4 (CACNG4), (CACNG5), (CACNG6), (CACNG7) y (CACNG8). (Chu P. et al., "Subunidades gamma del canal del calcio que proporcionan percepciones en la evolución de esta familia de genes", Gene, 280 (1-2): 37-48 (2002)).

- 50 Los canales del calcio dependientes del voltaje varían considerablemente de estructura y de forma. Los canales del calcio están clasificados como de tipo L-, N-, P/Q, T- y R- conforme a sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas. Estos subtipos de canales tienen distintas funciones fisiológicas. La clonación molecular ha aclarado la secuencia de la subunidad α_1 de cada canal. La subunidad α_1 tiene un papel específico en la actividad desencadenante en un canal individual. No obstante, se requieren bloqueantes selectivos para esos subtipos de canal para definir canales específicos involucrados en cada actividad. Los canales de N neuronales, están bloqueados por ω -conotoxina GVIA; los canales de tipo R que son resistentes a otros bloqueantes y toxinas, están bloqueados por SNX-482, y pueden estar involucrados en procesos del cerebro; los canales de tipo P/Q relacionados de forma próxima, son bloqueados por co-agatoxinas. Los canales de tipo L sensibles a la dihidropiridina son responsables del acoplamiento de excitación-contracción del músculo esquelético, liso y cardíaco, y de la secreción hormonal en células endocrinas, y también están antagonizados por fenilalquilaminas y benzotiazepinas.

Tipos de canales del calcio activados por voltaje

CANALES DEL CALCIO DE TIPO L

Los canales del calcio activados por voltaje de tipo L se abren cuando se despolariza una célula del músculo liso. Esta despolarización puede ser llevada a cabo por estiramiento de la célula, mediante un agonista vinculante de su receptor de proteína acoplada G (GPCR) o mediante una estimulación del sistema nervioso. La apertura del canal del calcio de tipo L provoca un influjo de Ca^{2+} , que luego se une a la calmodulina. La molécula activada de calmodulina activa la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK) que fosforila la miosina en filamentos gruesos. La miosina fosforilada está capacitada para formar puentes de enlace con filamentos delgados de actina, y la fibra del músculo liso (es decir, la célula) se contrae a través del mecanismo de filamento deslizante. (Yamaguchi M. et al., "Aspectos básicos de canales del calcio de su estructura, función y codificación genética; acción anestésica sobre los canales – una revisión", Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

Los canales del calcio de tipo L también se enriquecen en los t-túbulos de células de músculo estriado, tal como miofibras y músculo cardíaco. Al igual que en el músculo liso, los canales del calcio de tipo L se abren cuando esas células se despolarizan. En el músculo esquelético, puesto que el canal del calcio de tipo L y el canal de liberación de calcio (receptor de rianodina, o RYR) se activan mecánicamente entre sí, estando el último localizado en el retículo sarcoplásmico (SR), la apertura del canal del calcio de tipo L provoca la apertura del RYR. En el músculo cardíaco, la apertura del canal del calcio de tipo L permite el influjo de calcio en la célula. El calcio enlaza con los canales de liberación de calcio (RYRs) en el SR, abriéndolos (lo que se conoce como "liberación de calcio inducida por calcio", o "CICR"). El Ca^{2+} se libera desde el SR y está capacitado para enlazar con troponina C en los filamentos de actina con independencia de cómo se abran los RYRs, ya sea mediante activación mecánica o ya sea mediante CICR. Los músculos contactan después mediante el mecanismo de filamento deslizante, causando un acortamiento de los sarcómeros y la contracción del músculo.

CANALES DEL CALCIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE DE TIPO R

Los canales del calcio dependientes del voltaje de tipo R (VDCC) están involucrados en la regulación del flujo de calcio. Los VDCCs de tipo R juegan un importante papel en el flujo sanguíneo cerebral disminuido observado a continuación de la SAH. Sin limitación a ninguna teoría, los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje de tipo R que pueden ser localizados en el interior de arterias cerebrales de pequeño diámetro, pueden regular el flujo sanguíneo global y local. Yamaguchi M. et al., "Aspectos básicos de canales del calcio de su estructura, función y codificación genética; acción anestésica sobre los canales – una revisión", Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

Los inhibidores del canal del calcio dependiente del voltaje de tipo R son medicamentos de introducción de calcio cuyo principal efecto farmacológico consiste en impedir, o ralentizar, la entrada de calcio en las células a través de los canales del calcio activados por voltaje de tipo R. El gen $\text{Ca}_v2.3$ codifica la unidad principal de formación de poro de los canales del calcio dependientes del voltaje de tipo R que son expresados en las neuronas.

CANALES DEL CALCIO DE TIPO N

Los canales del calcio de tipo N ("N" se refiere a "Tipo Neuronal") se encuentran principalmente en terminales presinápticos y están involucrados en la liberación del neurotransmisor. La fuerte despolarización mediante un potencial de acción provoca que esos canales se abran y permitan el influjo de Ca^{2+} , iniciando la fusión vesicular y la liberación del neurotransmisor almacenado. Los canales de tipo N son bloqueados por la ω -conotoxina, Yamaguchi M. et al., "Aspectos básicos de canales del calcio de su estructura, función y codificación genética; acción anestésica sobre los canales – una revisión", Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

CANALES DEL CALCIO DE TIPO P/Q

Los canales del calcio de tipo P ("P" se refiere a células cerebelosas de Purkinje) juegan un papel similar al de los canales del calcio de tipo N en la liberación de neurotransmisor en el terminal presináptico y en la integración neuronal en muchos tipos neuronales. Éstos se encuentran también en fibras de Purkinje en el sistema de conducción eléctrica del corazón (Winds, R. et al., J. Physiol. (Londres) 305: 171-95 (1980); Linds, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86 (5): 1689-93 (1989)). Los bloqueantes del canal del calcio de tipo Q parecen estar presentes en células de gránulo cerebeloso. Éstos tienen un umbral alto de activación y cinéticas relativamente lentas. Yamaguchi M. et al., "Aspectos básicos de canales del calcio de su estructura, función y codificación genética; acción anestésica sobre los canales – una revisión", Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

CANALES DEL CALCIO DE TIPO T

Los bloqueantes del canal del calcio de tipo T ("T" se refiere a transitorio), están activados por un bajo voltaje. Éstos se encuentran con mayor frecuencia en neuronas y células que tienen actividad de marcapasos y en los osteocitos. Mibefradil muestra alguna selectividad por el tipo T frente a otros tipos de VDCC. Yamaguchi M. et al., "Aspectos básicos de canales del calcio de su estructura, función y codificación genética; acción anestésica sobre los canales – una revisión", Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

Bloqueantes e inhibidores de canales del calcio

- Los bloqueantes del canal del calcio son una clase de medicamentos y sustancias naturales que tienen efectos sobre muchas células excitables del cuerpo, tal como el músculo del corazón, los músculos lisos de los vasos o las células neuronales. La principal acción de los bloqueantes del canal del calcio consiste en reducir la presión sanguínea.
- La mayor parte de los bloqueantes del canal del calcio reducen la fuerza contracción del miocardio. Se conoce como el “efecto inotrópico negativo” de bloqueantes del canal del calcio. La mayor parte de los bloqueantes del canal del calcio no son la opción preferida de tratamiento en individuos con cardiomiopatía debido a sus efectos inotrópicos negativos.
- Muchos bloqueantes del canal del calcio ralentizan la conducción de la actividad eléctrica en el corazón bloqueando el canal del calcio durante la fase estática del potencial de acción del corazón. Este “efecto dromotrópico negativo” causa un descenso en la frecuencia cardíaca y puede provocar bloqueos del corazón (lo que se conoce como “efecto cronotrópico negativo” de los bloqueantes del canal del calcio). Los efectos cronotrópicos negativos de los bloqueantes del canal del calcio los hacen una clase de agentes utilizados habitualmente para el control de la frecuencia cardíaca en individuos con fibrilación atrial o flutter.
- Los bloqueantes del canal del calcio actúan sobre los canales del calcio activados por voltaje (VGCCs) en las células musculares del corazón y de los vasos sanguíneos. Bloqueando el canal del calcio éstos impiden grandes incrementos de los niveles de calcio en las células cuando se estimulan, lo que conduce posteriormente a menos contracción muscular. En el corazón, una reducción del calcio disponible para cada latido da como resultado un descenso en la contractibilidad cardíaca. En los vasos sanguíneos, una reducción de calcio da como resultado una menor contracción del músculo liso vascular y por lo tanto un incremento del diámetro del vaso sanguíneo. La vasodilatación resultante reduce la resistencia periférica total, mientras que una reducción en la contractibilidad cardíaca disminuye la salida cardíaca. Puesto que la presión sanguínea está, en parte, determinada por la salida cardíaca y por la resistencia periférica, la presión sanguínea cae.
- Los bloqueantes del canal del calcio no reducen la capacidad de respuesta del corazón a la aportación desde el sistema nervioso simpático. Puesto que la regulación de la presión sanguínea se lleva a cabo por medio del sistema nervioso simpático (a través del reflejo baroreceptor), los bloqueantes del canal del calcio permiten que se mantenga la presión sanguínea de una manera más efectiva que los β -bloqueantes. Sin embargo, debido a que los bloqueantes del canal del calcio dan como resultado una reducción de la presión sanguínea, el reflejo baroreceptor inicia con frecuencia un incremento reflexivo en la actividad simpática que conduce a un incremento de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad. La reducción de la presión sanguínea refleja también probablemente un efecto directo de antagonismo de VDCC en el músculo liso vascular, lo que conduce a vasodilatación. Un β -bloqueante puede ser combinado con un bloqueante del canal del calcio para minimizar esos efectos.
- Los bloqueantes para los tipos L, N y P/Q de canales del calcio se utilizan en la distinción de subtipos de canal. Para el subtipo de canal del calcio de tipo R, la ω -agatoxina IIIA muestra actividad bloqueante, incluso aunque su selectividad sea bastante baja. Este péptido enlaza con todos los canales activados por alto voltaje incluyendo los subtipos L, N y P/Q (J. Biol. Chem., 275, 21309 (2000)). Un bloqueante selectivo de tipo R putativo (o de clase $\alpha 1E$), el SNX-482, una toxina procedente de la tarántula *Hysterocrates gigas*, es un péptido residual de 41 aminoácidos con 3 enlaces de disulfuro (disposición de 1-4, 2-5 y 3-6) (Bioquímica, 37, 15353 (1998), Péptidos 1998, 748 (1999)). Este péptido bloquea el canal del calcio de clase E ($IC_{50} = 15$ nM a 30 nM) y la corriente de calcio de tipo R en las terminaciones del nervio neurohipofisial a una concentración de 40 nM. La actividad bloqueante del canal del calcio de tipo R (clase E) es altamente selectiva; no se observa ningún efecto sobre las corrientes de K^+ y de Na^+ , y las corrientes de calcio de tipo L, P/Q y T. La corriente de calcio de tipo N se bloquea solamente de forma débil, el 30-50% a 300 nM hasta 500 nM. Localmente, se observa una sensibilidad diferente de la corriente de tipo R en SNX-482; no se produce ningún efecto significativo en las preparaciones del cuerpo de la célula neuronal, las células ganglionares retinales y las células piramidales del hipocampo. Usando SNX-482, se reconocen tres subunidades del calcio alfa E- con distintas propiedades farmacológicas, en los canales del calcio cerebelosos de tipo R (J. Neurosci., 20, 171 (2000)). De forma similar, se ha demostrado que la secreción de oxitocina, pero no de vasopresina, se regula mediante corriente de calcio de tipo R en terminales neurofisiológicos (J. Neurosci., 19, 9235 (1999)).
- Los bloqueantes de dihidropirina del canal del calcio se usan para reducir la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, pero no se usan para tratar la angina (con excepción de la amlodipina, que porta una indicación para tratar la angina estable crónica así como la angina vasoplástica) puesto que la vasodilatación y la hipotensión pueden conducir a taquicardia refleja. Esta clase de bloqueante del canal del calcio se identifica fácilmente mediante el sufijo “-dipina”.
- Los bloqueantes del canal del calcio de fenilalquilamina son relativamente selectivos para el miocardio. Estos reducen la demanda miocárdica de oxígeno e invierten el vasoespasmo coronario. Éstos tienen mínimos efectos

vasodilatadores en comparación con las dihidropiridinas. Su acción es intracelular.

Los bloqueantes del canal del calcio de benzotiazepina son una clase intermedia entre la fenilalquilamina y las dihidropiridinas en su selectividad para los canales del calcio vasculares. Las benzotiazepinas están capacitadas para reducir la presión arterial sin producir el mismo grado de estimulación cardíaca refleja causada por las dihidropiridinas debido a sus acciones depresoras y vasodilatadoras cardíacas.

Los inhibidores de VDCC de tipo L son medicamentos de bloqueo de entrada de calcio cuyo principal efecto farmacológico es impedir o ralentizar la entrada de calcio en las células a través de los canales del calcio activados por voltaje de tipo L. Ejemplos de inhibidores del canal del calcio de tipo L incluyen, aunque sin limitación: bloqueantes de tipo L de la dihidropiridina tales como la nisoldipina, la nicardipina y la nifedipina. AHF (tal como 4aR,9aS)-(+)-4a-amino-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-4a,14-fluoreno, HC1), isradipina (tal como éster 1-metiletil del ácido 4-(4-benzofurazanilo)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piperidinodicarboxílico), calciseptina (tal como aislada de (*Dendroaspis poliepis ploiepis*), H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1-n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH, calcicludina tal como aislada de *Dendroaspis angusticeps* (Eastern green mamba)), (H-Trp-Gln-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH, clinidipina (tal como FRP-6653 también, un inhibidor de tipo dihidropiridina), dilantizem (tal como hidrocloreto de (2S,3S)-(+)-cis-3-acetoxi-5-(2-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepina-4(5H)-ona), diltiazem (tal como benzotiazepina-4(5H)-ona, e-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-, (+)-cis-, monohidrocloreto), felodipina (tal como aislado de etil metil éster del ácido diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridino carboxílico), FS-2 (tal como un aislado de *dendroaspis poliepis poliepis venom*), FTX-3,3 (tal como un aislado de *agelenopsis aperta*), sulfato de neomicina (tal como C₂₃H₄₆N₆O₁₃, 3H₂SO₄), nicardipina (tal como éster dimetil del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenilmetil-2-[metil(fenil-metilamino)-3,5-piridino carboxílico), nimodipina (tal como éster 2-metoxietil 1-metiletilo del ácido 4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)3]-3,5-piridino carboxílico) o (isopropil 2-metoxietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxilato), nitrendipina (tal como éster etil metil del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico), S-petasina (tal como (3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-(2-propenil)-4a,5-dimetil-2-oxo-6-naftil] Z-3'-metiltio-1'-propenoato), Floretina (tal como 2',4',6'-trihidroxi-3-(4-hidroxifenil) propiofenona, también 3-(4-hidroxifenil)-1-(2,4,6-trihidroxifenil)-1-propanona, también b-(4-hidroxifenil)-2,4,6-trihidroxipropiofenona), protopina (tal como C₂₀H₁₉NO₅C₁), SKF-96365 (tal como 1-[b-[3-(4-metoxifenil) propoxil]-4-metoxifenoetil]-1H-imidazol, HC1), tetrandina (tal como 6,6',7,12-tetrametoxi-2,2'-dimetilberbaman), (.+.-)-metoxiverapamilo o (+)-verapamilo (tal como hidrocloreto de 54N-(3,4-dimetoxifeniletil) metilamino)-2-(3, 4-dimetoxifenil)-2-iso-propilvaleronitrilo), y (R)-(+)-Bay K8644 (tal como metil éster del ácido R-(+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-nitro-442-[trifluorometil] fenil]-3-pyridinocarboxílico). Los ejemplos que anteceden pueden ser específicos de los canales del calcio activados por voltaje de tipo L, o pueden inhibir una gama más amplia de canales del calcio activados por voltaje, por ejemplo los de tipo N, P/Q, R y T.

40 Endotelinas

Las endotelinas son péptidos vasoconstrictores producidos principalmente en el endotelio que incrementan la presión sanguínea y el tono vascular. Esta familia de péptidos incluye la endotelina-1 (ET-1), la endotelina-2 (ET-2) y la endotelina-3 (ET-3). Estos pequeños péptidos (21 aminoácidos) tienen un importante papel en la homeostasis vascular. El ET-1 es excretado en su mayor parte por las células endoteliales vasculares. La isoforma de ET-1 predominante se expresa en la vasculatura y es el vasoconstrictor más potente. El ET-1 tiene también propiedades inotrópicas, quimotáticas y mitogénicas. Éste estimula el sistema nervioso simpático, e influye en la hemostasia de sal y agua a través de sus efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, de aldosterona (RAAS), de la vasopresina y del péptido natriurético atrial. Las endotelinas están entre los vasoconstrictores más fuertes conocidos y han sido implicados en enfermedades vasculares de varios órganos, incluyendo el corazón, la circulación general y el cerebro.

Existen dos tipos de receptores de endotelina claves, ETA y ETB. ETA y ETB tienen características farmacológicas distintas. La afinidad del receptor ETA es mucho más alta para el ET-1 que para el ET-3. Los receptores ETA están localizados en las células del músculo liso vascular, pero en las células endoteliales. El enlace de la endotelina con el ETA incrementa la vasoconstricción y la retención de sodio, conduciendo a un incremento de la presión sanguínea. Los receptores ETB se localizan principalmente en las células endoteliales que forran el interior de los vasos sanguíneos. El enlace de endotelina con los receptores de ETB rebaja la presión sanguínea al incrementar la natriuresis y la diuresis, y al liberar óxido nítrico. El ET-1 y el ET-3 activan el receptor ETB de igual manera, lo que a su vez conduce a vasodilatación mediante la producción de NO y de prostaglandinas. Se ha demostrado también que la endotelina-1 (ET-1) causa constricción del músculo liso vascular a través de estimulación del receptor ETA e induce la producción de NO en células endoteliales a través de los receptores ETB. Algunos receptores ETB están situados en el músculo liso vascular, donde éstos pueden mediar la vasoconstricción. Un número de receptores de endotelina están regulados por varios factores. La angiotensina II y los ésteres de forbol regulan el descenso de receptores de endotelina mientras que la isquemia y la ciclosporina aumentan el número de receptores de endotelina.

Se ha estudiado un número de antagonistas de péptidos y no péptidos de ET. Los antagonistas del receptor ETA pueden incluir, aunque sin limitación, el A-127722 (no péptido), el ABT-627 (no péptido), el BMS 182874 (no péptido), el BQ-123 (péptido), el BQ-153 (péptido), el BQ-162 (péptido), el BQ-485 (péptido), el BQ-518 (péptido), el BQ-610 (péptido), el EMD-122946 (no péptido), el FR 139317 (péptido), el IPI-725 (péptido), el L-744453 (no péptido), el LU 127043 (no péptido), el LU 135252 (no péptido), el PABSA (no péptido), el PD 147953 (péptido), el PD 151242 (péptido), el PD 155080 (no péptido), el PD 156707 (no péptido), el RO 611790 (no péptido), el SB-247083 (no péptido), el clazosentan (no péptido), el atrasentan (no péptido), el sitaxsentan sodio (no péptido), el TA-0201 (no péptido), el TBC 11251 (no péptido), el TTA-386 (péptido), el WS-7338B (péptido), el ZD 1611 (no péptido) y la aspirina (no péptido). Los antagonistas del receptor ETA/B pueden incluir, aunque sin limitación: el A-182086 (no péptido), el CGS 27830 (no péptido), el CP 170687 (no péptido), el J-104132 (no péptido), el L-751281 (no péptido), el L-754142 (no péptido), el LU 224332 (no péptido), el LU 302872 (no péptido), el PD 142893 (péptido), el PD 145065 (péptido), el PD 160672 (no péptido), el RO-470203 (bosentan, no péptido), el RO 462005 (no péptido), el RO 470203 (no péptido), el SB 209670 (no péptido), el SB 217242 (no péptido), y el TAK-044 (péptido). Los antagonistas del receptor de ETB pueden incluir, aunque sin limitación: el A-192621 (no péptido), el A-308165 (no péptido), el BQ-788 (péptido), el IRL 1038 (péptido), el IRL 2500 (péptido), el PD-161721 (no péptido), el RES 701-1 (péptido), y el RO 468443 (péptido).

El ET-1 se traduce inicialmente a un péptido de 212 aminoácidos (pre-proendotelina-1). Éste se convierte además en proendotelina-1 después de la extracción de la secuencia secretora. La proendotelina-1 se escinde a continuación mediante furina para generar endotelina-1 del gran precursor biológicamente inactivo. Se forma ET-1 maduro tras la escisión de la endotelina-1 grande mediante una de varias enzimas de cobertura endotelial (ECEs). Existen dos variantes de unión de ECE-1; éstas son la ECE-Ia y la ECE-Ib. Cada una tiene papeles y distribución de tejido funcionalmente distintos. La ECE-Ia se expresa en la red de Golgi de células de producción de endotelina y escinde la endotelina-1 grande para formar ET-1. La ECE-Ib se localiza en la membrana del plasma y escinde la endotelina-1 grande extracelular. Ambas ECE-Ia y ECE-Ib se inhiben mediante fosforamidón inhibidor de metaloproteasa. Las ECEs se localizan también en filamentos de α -actina en células del músculo liso. La inhibición de ECE mediante fosforamidón bloquea completamente la vasoconstricción en la endotelina-1 grande. Los inhibidores de ECE incluyen, aunque sin limitación, el B-90063 (no péptido), el CGS 26393 (no péptido), el CGS 26303 (no péptido), el CGS 35066 (no péptido), el fosforamidón (péptido), el PP-36 (péptido), el SM-19712 (no péptido), y el TMC-66 (no péptido).

En un individuo sano, se mantiene un delicado equilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación por endotelina y otros vasoconstrictores por una parte, y óxido nítrico, prostaciclina y otros vasodilatadores, por otra parte. Los antagonistas de la endotelina pueden tener un papel en el tratamiento de las enfermedades cardíacas, vasculares y renales, asociadas a vasoconstricción local o sistémica y a la proliferación celular, tal como la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, el fallo cardíaco crónico y el fallo renal crónico.

Canales potenciales de receptor transitorio

La familia del canal potencial de receptor transitorio (TRP) es un miembro del grupo del canal del calcio. Estos canales incluyen proteína del potencial receptor transitorio y homólogos de la misma, el subtipo I de receptor vaniloide, el canal de catión no selectivo de estiramiento bloqueable, el canal olfativo, mecanosensitivo, canal del calcio regulado por el factor I de crecimiento insulínico, y canal del calcio epitelial, apical de respuesta a la vitamina D (ECaC). Cada una de esas moléculas es de al menos 700 aminoácidos de longitud, y comparte determinadas características estructurales conservadas. Lo importante entre esas características estructurales son seis dominios de transmembrana, con un bucle hidrofóbico adicional presente entre el quinto y el sexto dominios de transmembrana. Se cree que este bucle es integral con la actividad del poro del canal formado con la inserción de la membrana. Las proteínas del canal de TRP incluyen también uno o más dominios de anquirina y frecuentemente presentan una región rica en prolina en el término N.

Los canales de catión potencial de receptor transitorio (TRP) están presentes en el músculo liso vascular y están involucrados en la respuesta de despolarización del músculo liso a estímulos tales como un estiramiento de la membrana. El trifosfato de uridina (UTP) invoca despolarización de membrana y constricción del músculo liso vascular mediante activación de una corriente catiónica que presenta rectificación hacia el interior, no se insensibiliza rápidamente, y se bloquea mediante el Gd^{3+} . Las proteínas potenciales de receptor transitorio canónico (TRPC) forman Ca^{2+} permeable, canales catiónicos no selectivos en una diversidad de tejidos de mamíferos. Se ha informado que la supresión de un miembro de esta familia de canales, el TRPC6, impide una corriente catiónica activada por el adeno-receptor alfa en miocitos de la vena portal del conejo criado. Sin embargo, la supresión de canales de TRPC6 en el músculo liso vascular cerebral no atenúa la despolarización de membrana inducida por UTP ni la vasoconstricción. Por el contrario, se ha encontrado que el TRPC3, a diferencia con el TRPC6, media en la despolarización inducida por agonista, según se observa en la arteria cerebral de la rata, a continuación de la activación de UTP del receptor P2Y. Así, los canales de TRPC3 en el músculo liso vascular median en la despolarización inducida por agonista que contribuye a la vasoconstricción en las arterias cerebrales dimensionadas por resistencia.

La familia de canales de TPR1 comprende un gran grupo de canales que median en un conjunto de trayectorias de transducción de señal y sensoriales. Las proteínas de la subfamilia de TRPC del mamífero son productos de al menos siete genes que codifican canales catiónicos que parecen ser activados en respuesta a los receptores acoplados a la fosfolipasa C (PLC). Las subunidades de canal iónico putativo TRPC3, TRPC6 y TRPC7 comprenden un subgrupo estructuralmente relacionado de la familia de canales de TRPC del mamífero. Los canales iónicos formados por esas proteínas parecen ser activados corriente bajo de la fosfolipasa C (PLC). Se ha demostrado que la activación dependiente de PLC del TPRC6 y del TPRC7 incluye diacilglicerol y es independiente de las proteínas G o inositol 1,4,5-trifosfato (IP3).

Los canales de TRPC son ampliamente expresados entre células tipo y pueden jugar papeles importantes en la señalización de Ca^{2+} mediada por receptor. Se sabe que el canal de TRPC3 es el canal de conducción de Ca^{2+} activado en respuesta a receptores acoplados de PLC. Se ha demostrado que los canales de TRPC3 interactúan directamente con receptores intracelulares de inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3Rs), es decir la activación del canal está mediada por acoplamiento a los InsP3Rs.

Agentes útiles para incrementar el flujo sanguíneo arterial, inhibir la vasoconstricción o inducir vasodilatación, son agentes que inhiben los canales de TRP. Esos inhibidores abarcan compuestos que son antagonistas del canal de TRP. Tales inhibidores son conocidos como inhibidores de actividad o inhibidores de actividad del canal de TRP. Según se utiliza en la presente memoria, el término "inhibidor de actividad" se refiere a un agente que interfiere con, o impide, la actividad de un canal de TRP. Un inhibidor de actividad puede interferir con la capacidad del canal de TRP para enlazar con un agonista tal como el UTP. Un inhibidor de actividad puede ser un agente que compite con un activador natural del canal de TRP para la interacción con el sitio del enlace de activación en el canal de TRP. Alternativamente, un inhibidor de actividad puede enlazar con el canal de TRP en un sitio distinto del sitio de enlace de activación, pero haciéndolo de ese modo, esto puede provocar, por ejemplo, un cambio de conformación en el canal de TRP, que se transduce en el sitio del enlace de activación, impidiendo con ello el enlace del activador natural. Alternativamente, un inhibidor de actividad puede interferir con un componente corriente arriba o corriente abajo del canal de TRP, pero que interfiere con la actividad del canal de TPR. Este último tipo de inhibidor de actividad se conoce como antagonista funcional. Ejemplos no limitativos de un inhibidor de canal de TRP que es un inhibidor de actividad, son el cloruro de gadolinio, el cloruro de lantano, el SKF 96365 y el LOE-908.

Los tratamientos actuales para impedir o reducir el vasoespasmo cerebral consisten en medidas que impiden o minimizan una lesión secundaria del cerebro, usando bloqueantes del canal del calcio, gestión hemodinámica y terapias endovasculares. La terapia se inicia con frecuencia profilácticamente en pacientes y puede incluir (en la fase 1) estabilización hemodinámica incluyendo el mantenimiento de normovolemia, gestión de la presión sanguínea, y antagonistas del canal del calcio activados por voltaje de tipo L administrados oralmente, y (en la fase 2) la manipulación hemodinámica adicional o infusión de medicamentos vasodilatadores en las arterias vasospásticas o dilatándolas con globos. Sin embargo, los tratamientos mencionados con anterioridad son caros, consumen tiempo y son sólo parcialmente efectivos.

Durante más de 35 años, los médicos han estado intentando impedir o reducir la incidencia de las consecuencias adversas de la SAH, incluyendo el vasoespasmo, y han tenido un efecto limitado debido a efectos colaterales de los agentes actuales, o pérdida de eficacia. No existen actualmente agentes aprobados por la FDA para la prevención de vasoespasmo o la reducción de déficits neurológicos isquémicos retardados también conocidos como isquemia cerebral retardada (DCI). Los métodos actuales para impedir el vasoespasmo han fallado debido a falta de eficacia o a problemas de seguridad, principalmente la hipotensión y el edema cerebral. Actualmente, el único agente disponible aprobado por la FDA es la nimodipina, la cual no reduce el vasoespasmo, aunque mejora el resultado en pacientes de SAH.

Los antagonistas del canal del calcio activado por voltaje pueden ser efectivos para evitar e invertir el vasoespasmo en una cierta medida, sin embargo, los tratamientos de la técnica anterior administran dosis demasiado bajas para ejercer un efecto farmacológico óptimo. Los antagonistas del receptor de endotelina pueden ser también eficaces e impedir y revertir el vasoespasmo en una cierta medida, pero esta reversión o prevención del vasoespasmo no se traduce en una mejora importante del resultado como podría esperarse de la reducción del vasoespasmo. Sin estar limitados por ninguna teoría, se ha postulado que el suministro sistémico de los bloqueantes del canal del calcio activado por voltaje pueden causar efectos colaterales que mitiguen los efectos beneficiosos sobre el vasoespasmo, tal como, por ejemplo, hipotensión sistémica y vasodilatación pulmonar con edema pulmonar, que impida la administración de dosis sistémicas más altas. La dilatación de los vasos sanguíneos en los pulmones puede causar también edema pulmonar y lesión pulmonar.

Mientras que las terapias convencionales han sido enfocadas al tratamiento de los vasoespasmos cerebrales a continuación de una hemorragia subaracnoidea, la acumulación de evidencias sugiere que existen complicaciones adicionales derivadas de la hemorragia subaracnoidea, que necesitan ser objetivas para intervenciones de tratamiento con el fin de mejorar el pronóstico a continuación del tratamiento de la hemorragia subaracnoidea. La invención descrita ofrece una alternativa de ese tipo.

El documento US 2004/105.888 divulga una composición de polímero biodegradable sostenida que se administra

intratecalmente para el tratamiento de la embolia isquémica. La composición incluye una pluralidad de partículas de polímero de PLGA cargadas de inosina.

El documento US 2008/305.147 está relacionado con el tratamiento de vasoespasma cerebral y divulga, para este propósito, un sistema de suministro de compuestos con objetivo en una arteria cerebral.

La técnica anterior no divulga ni sugiere una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o reducción de la incidencia o gravedad de una complicación retardada asociada a un daño en el cerebro seleccionado en el grupo consistente en un microtromboembolismo, una isquemia de difusión cortical, una isquemia cerebral retardada y un vasoespasma angiográfico, que comprende (i) una formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, cuya formulación microparticulada comprende una suspensión de micropartículas con distribución de tamaño uniforme, formada a partir de una matriz de polímero impregnada con el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende ácido hialurónico, en donde, la composición es fluida y está formulada para inyección parenteral.

Sumario

La invención descrita proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o reducción de la incidencia o gravedad de una complicación retardada asociada a una lesión del cerebro en un mamífero que lo necesite, cuya lesión del cerebro incluye la interrupción de al menos una arteria cerebral, en donde la al menos una complicación retardada se selecciona a partir del grupo consistente en un microtromboembolismo, una isquemia de difusión cortical, una isquemia cerebral retardada y un vasoespasma angiográfico; comprendiendo dicha composición:

(i) una formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, cuya formulación microparticulada comprende una suspensión de micropartículas con distribución de tamaño uniforme formada a partir de una matriz de polímero impregnada con el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, y

(ii) un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende ácido hialurónico;

en donde la composición es fluida y está formulada para inyección parenteral.

Conforme a una realización de la invención, la composición se formula para su administración mediante un aparato de inyección quirúrgica y el sitio de administración está en proximidad cercana a al menos una arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro. Conforme a otra realización, el medio de administración es un aparato de inyección quirúrgica y el sitio de administración es un ventrículo cerebral. Conforme a otra realización, el aparato de inyección quirúrgica es una aguja, una cánula, un catéter, o una combinación de los mismos. Conforme a otra realización, la formulación microparticulada está transportada por fluido cerebroespinal para entrar en contacto con la arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro. Conforme a otra realización, la cantidad terapéutica es eficaz para incrementar el diámetro interno de la arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro, en comparación con un control. Conforme a otra realización, la lesión de cerebro es el resultado de un aneurisma, una lesión de cabeza súbitamente traumática, hemorragia subaracnoidea (SAH) o una combinación de los mismos. Conforme a otra realización, la lesión de cerebro es el resultado de una hemorragia subaracnoidea. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada asociada a la lesión de cerebro comprende al menos uno de entre un hematoma intracerebral, una hemorragia intraventricular, un estado de fiebre, déficit de comportamiento, déficit neurológico, infarto cerebral, y muerte celular neuronal. Conforme a otra realización, el déficit de comportamiento se mejora de tal modo que el déficit de comportamiento mejorado comprende un aumento del apetito. Conforme a otra realización, el déficit neurológico se mejora de tal modo que el déficit neurológico comprende una mejora de ataxia o paresia. Conforme a otra realización, la composición farmacéutica ejerce un efecto farmacológico predominantemente localizado en el tratamiento de la al menos una complicación retardada asociada a la lesión de cerebro. Conforme a otra realización, la composición farmacéutica ejerce un efecto farmacológico difuso a través del cerebro en el tratamiento de la al menos una complicación retardada asociada a la lesión de cerebro.

Conforme a otra realización, el ventrículo cerebral es un ventrículo lateral, un tercer ventrículo, un cuarto ventrículo, o una combinación de los mismos. Conforme a otra realización, la formulación microparticulada del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje comprende un compuesto de liberación lenta. Conforme a otra realización, el compuesto de liberación lenta es un polímero. Conforme a otra realización, la formulación microparticulada del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje comprende poli (D, L-lactida-co-glicolida). Conforme a otra realización, la formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje comprende poli (ortoéster). Conforme a otra realización, la formulación microparticulada del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje comprende polianhídrido. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se elige en el grupo consistente en un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo N, un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo P/Q, o una combinación de los mismos. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio

activado por voltaje es un bloqueante del canal del calcio de dihidropiridina. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio de dihidropiridina es nimodipina. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un compuesto de gel. Conforme a otra realización, el compuesto de gel es un hidrogel biodegradable.

5 Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos de un 2,3% de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos de un 5% de ácido hialurónico.

10 Conforme a otro aspecto, la invención descrita proporciona un sistema de suministro de multiparticulado semisólido para tratar una complicación retardada asociada a una lesión de cerebro en un mamífero que lo necesite, en donde la lesión de cerebro incluye la interrupción de al menos una arteria cerebral, comprendiendo el sistema: (a) una composición farmacéutica que comprende (i) una formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje; y, opcionalmente, (ii) un portador farmacéuticamente aceptable; y (b) un medio para administrar
15 una cantidad terapéutica de la composición farmacéutica en un sitio de administración, en donde la cantidad terapéutica es eficaz para la reducción de signos o síntomas de la al menos una complicación retardada asociada a la lesión de cerebro.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra una vista ilustrativa de las arterias cerebrales;

La Figura 2A muestra una vista de un ejemplo de aplicación de un bloqueante del canal del calcio, un antagonista del receptor de endotelina, o un gel bloqueante de proteína potencial de receptor transitorio putativo, compuesto
25 sólido o semisólido de liberación lenta a la arteria comunicante anterior conforme a una realización de la presente invención;

La Figura 2B muestra una vista de una realización de la aplicación de bloqueante del canal del calcio, antagonista del receptor de endotelina, o gel bloqueante de proteína potencial del receptor transitorio putativo, compuesto sólido o semisólido de liberación lenta a la arteria cerebral media;

La Figura 2C muestra una vista de una realización de la aplicación de bloqueante del canal del calcio, antagonista de endotelina, o gel bloqueante de proteína potencial del receptor transitorio putativo, compuesto sólido o semisólido de liberación lenta a la arteria carótida interna;

35 La Figura 3 muestra tendencias con el tiempo en los resultados de hemorragia subaracnoidea en siete estudios basados en población de hemorragia subaracnoidea (SAH), que muestra una reducción de mortalidad del 50% durante 20 años;

40 La Figura 4A muestra un diagrama de flujo simple para pronóstico a continuación de la hemorragia subaracnoidea;

La Figura 4B muestra un diagrama de flujo de trayectorias propuestas para que se consideren involucradas en las complicaciones retardadas tras la hemorragia subaracnoidea;

45 La Figura 5 muestra una vista ilustrativa de las arterias cerebrales. (Procedente de Netter FH. La Colección CIBA de Ilustraciones Médicas: Volumen 1, Sistema Nervioso, Vol. 1, part. I. CIBA: USA. 1986, pp. 256)

La Figura 6 muestra una vista ilustrativa de los ventrículos cerebrales (página 192, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U., Atlas Thieme de Anatomía. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. Pp. 541).

La Figura 7 muestra una vista ilustrativa del flujo de CSF desde los ventrículos al espacio subaracnoideo (página 194, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Atlas Thieme de Anatomía. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. Pp. 541).

55 La Figura 8 muestra una vista de un ejemplo de la aplicación de bloqueante del canal del calcio, antagonista del receptor de endotelina, o suspensión de micropartícula bloqueante de proteína de TRP putativa a los ventrículos cerebrales a través de un catéter intraventricular (Figura procedente de McComb JG: Técnicas de diversión de CSF. En: Scott RM (ed). Hidrocefalia. Vol. 3. Williams & Wilkins; Baltimore. 1990. Página 48, pp.128).

60 La Figura 9 muestra una representación esquemática de aplicación de una composición que comprende al menos uno de entre un bloqueante del canal del calcio, un antagonista del receptor de endotelina, o un bloqueante de proteína de TRP putativa en, o sobre, micropartículas que son transportadas por el flujo de CSF, a cada una de las arterias del espacio subaracnoideo (Pollay M: Fluido cerebroespinal. En: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). La Práctica de la Neurocirugía. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996, página 36, pp. 1381);
65

La Figura 10 es un gráfico de barras que muestra cambios porcentuales (%) en los diámetros arteriales basílicos medios a partir de un valor de línea de base a continuación del tratamiento local mediante administración intracisternal con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino ("dosis baja"), una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino ("dosis alta"), y una formulación de placebo microparticulada más un vehículo salino ("placebo") en el Estudio 1;

La Figura 11 muestra un gráfico de puntuaciones de comportamiento a través del tiempo (días) obtenido con perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, que son tratados con una formulación de placebo microparticulada más un vehículo salino ("placebo"), una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino ("dosis baja"), o una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino ("dosis alta") en el Estudio 1;

La Figura 12 muestra un gráfico de concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) durante el tiempo (días) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, los cuales se tratan con una formulación de placebo microparticulada más un vehículo salino ("placebo"), una dosis baja (10 ml) de inimidipina particulada más un vehículo salino ("dosis baja") o una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino ("dosis alta") en el Estudio 1. Los valores son desviaciones +/- estándar medias (n=2 por grupo);

La Figura 13 muestra la histopatología de un perro sometido a hemorragia subaracnoidea, el cual se trata con una formulación de placebo microparticulada más un vehículo salino (A) o con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo salino (B). El espacio subaracnoideo de un perro tratado con micropartículas de placebo mostró inflamación granulomatosa leve (A). Se observaron microtromboembolias en vasos pequeños de los perros con hemorragia subaracnoidea tratados con placebo, y con micropartículas de nimodipina de dosis baja o alta. Existieron cuantitativamente más microtromboembolias en los cerebros de los perros tratados con placebo. La Figura (B) muestra un ejemplo de microtromboembolias en los vasos pequeños de un perro con hemorragia subaracnoidea tratados con dosis baja de partículas de nimodipina;

La Figura 14 muestra planos en sección usados en los experimentos con modelo caninos;

La Figura 15 es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual (%) en los diámetros medios de la arteria basilar a partir del valor de referencia a continuación del tratamiento con formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 1 (40 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada sin ácido hialurónico (HA) ("Formulación 2") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intraventricular; y un control (formulación de placebo microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) mediante administración intracisternal seguido de nimodipina oral) en el Estudio 2;

La Figura 16 muestra un gráfico de concentraciones (mg/ml) de medicamento sérico respecto al tiempo (días) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, que son tratados con formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 1 (40 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada sin ácido hialurónico (HA) ("Formulación 2") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intraventricular; y, un control (formulación de placebo microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) mediante administración intracisternal seguido de nimodipina oral) en el Estudio 2;

La Figura 17 muestra un gráfico de concentraciones (ng/ml) de nimodipina del fluido cerebroespinal (CSF) respecto al tiempo (días) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea tratados con formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 1 (140 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada más un vehículo de ácido hialurónico (HA) ("Formulación 1") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intracisternal; formulación de nimodipina microparticulada sin ácido hialurónico (HA) ("Formulación 2") a dosis 2 (100 mg) mediante administración intracisternal seguido de nimodipina oral) en el Estudio 2.

Descripción detallada de la invención

Glosario

El término "activo", según se usa en la presente memoria, se refiere al ingrediente, componente o constituyente de las composiciones de la presente invención responsable del efecto terapéutico perseguido.

El término "antagonista", según se usa en la presente invención, se refiere a una sustancia que contrarresta los efectos de otra sustancia.

El término "administración", según se usa en la presente memoria, incluye administración in vivo, así como

administración directamente a tejido ex vivo. En general, las composiciones pueden ser administradas sistémicamente o bien oralmente, bucalmente, parenteralmente, tópicamente, por inhalación o insuflación (es decir, a través de la boca o a través de la nariz), o rectalmente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes, y vehículos deseados, o pueden ser administradas localmente con medios tales como, sin limitación, inyección, implantación, injerto, aplicación tópica, o parenteralmente.

El término “agonista”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia química capaz de activar un receptor para inducir una respuesta farmacológica completa o parcial. Los receptores pueden ser activados o inactivados por agonistas y antagonistas tanto endógenos como exógenos, dando como resultado la estimulación o la inhibición de una respuesta biológica. Un agonista fisiológico es una sustancia que crea las mismas respuestas corporales, pero no enlaza con el mismo receptor. Un agonista endógeno para un receptor particular es un compuesto producido de forma natural por el cuerpo que enlaza con, y activa, el receptor. Un superagonista es un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima más grande que el agonista endógeno para el receptor objetivo, y por lo tanto una eficacia mayor del 100%. Esto no significa necesariamente que sea más potente que el agonista endógeno, sino que por el contrario es una comparación de la máxima respuesta posible que puede ser producida en el interior de una célula a continuación del enlace del receptor. Los agonistas completos enlazan y activan un receptor, mostrando plena eficacia en ese receptor. Los agonistas parciales también enlazan y activan un receptor dado, pero tienen solamente eficacia parcial en el receptor con relación al agonista total. Un agonista inverso es un agonista que enlaza en el mismo sitio de enlace del receptor que un agonista para ese receptor e invierte la actividad constitutiva de los receptores. El agonista inverso ejerce el efecto farmacológico opuesto de un agonista receptor. Un agonista irreversible es un tipo de agonista que enlaza permanentemente con un receptor de tal manera que el receptor está permanentemente activado. Es distinto de un mero agonista en el que la asociación de un agonista a un receptor es reversible, mientras que el enlace de un agonista irreversible a un receptor se considera que es irreversible. Esto provoca que el compuesto produzca una breve ráfaga de actividad agonista, seguido de desensibilización e internalización del receptor, lo que con un tratamiento a largo plazo produce un efecto más similar a un antagonista. Un agonista selectivo es específico para un cierto tipo de receptor.

El término “anastomosis” y “anastomosos”, se utilizan intercambiamente para referirse a interconexiones entre vasos sanguíneos. Estas interconexiones protegen el cerebro cuando parte de su suministro vascular está comprometido. En el círculo de Willis, las dos arterias cerebrales anteriores están conectadas por medio de la arteria comunicante anterior y las arterias cerebrales posteriores están conectadas a las arterias carótidas internas por medio de las arterias comunicantes posteriores. Otras importantes anastomosis incluyen conexiones entre la arteria oftálmica y las ramas de la arteria carótida externa a través de la órbita, y conexiones en la superficie del cerebro entre ramas de las arterias cerebrales media, anterior y posterior (Principios de Ciencias Naturales, 2ª Ed., Eric R. Kandel y James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., Nueva York, pp. 854-56 (1985)).

El término “vasoespasma angiográfico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la reducción del tamaño del vaso que puede ser detectada con exámenes angiográficos, que ocurre en aproximadamente un 50% de los pacientes a continuación de una hemorragia subaracnoidea. Por otra parte, el término “vasoespasma clínico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere al síndrome de confusión y al nivel disminuido de consciencia asociado a un flujo sanguíneo reducido al parénquima cerebral, que ocurre en aproximadamente un 30% de los pacientes.

El término “antagonista”, según se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia que contrarresta los efectos de otra sustancia.

El término “ataxia”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una incapacidad de coordinar actividad muscular durante el movimiento voluntario.

El término “biocompatible”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a que no causa ninguna irritación, lesión, reacción o reacción inmunológica, clínicamente relevante, en el tejido vivo.

El término “biodegradable”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a material que se descompondrá activa o pasivamente con el tiempo mediante procesos químicos simples, por acción de las enzimas corporales o por otros mecanismos de actividad biológica similar.

El término “bloqueante”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia que inhibe la acción fisiológica de otra sustancia.

El término “portador”, según se utiliza en la presente memoria, describe un material que no causa irritación significativa en un organismo, y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto activo de la composición de la invención descrita. Los portadores deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración al mamífero que se esté tratando. El portador puede ser inerte, o puede poseer beneficios farmacéuticos, beneficios cosméticos, o ambos. Los términos “excipiente”, “portador” o “vehículo” se usan intercambiamente para referirse a materiales portadores adecuados

para la formulación y la administración de composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente memoria. Los portadores y vehículos útiles en la presente memoria incluyen cualquiera de los materiales conocidos en el estado de la técnica que sean no tóxicos y que no interactúen con otros componentes.

5 Según se ha mostrado en la Figura 1, el término “arterias cerebrales” se refiere a al menos una de entre la arteria comunicante anterior, la arteria cerebral media, la arteria carótida interna, la arteria cerebral anterior, la arteria oftálmica, la arteria coroidal anterior, la arteria comunicante posterior, y la arteria basilar, y la arteria vertebral entre otras.

10 El término “vasoespasmo cerebral”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la ocurrencia retrasada de un estrechamiento de las arterias de gran capacitancia en la base del cerebro tras la hemorragia aracnoidea, asociada con frecuencia a perfusión disminuida en el territorio distal al vaso afectado. El vasoespasmo cerebral puede ocurrir en cualquier momento tras la ruptura de un aneurismo, pero lo más habitual es que tengan su pico a los siete días siguientes a la hemorragia y con frecuencia se resuelve dentro de los 14 días cuando la sangre ha sido
15 absorbida por el cuerpo.

La frase “en proximidad cercana”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere que está en el espacio subaracnoideo dentro de menos de 10 mm, menos de 9,9 mm, menos de 9,8 mm, menos de 9,7 mm, menos de 9,6 mm, menos de 9,5 mm, menos de 9,4 mm, menos de 9,3 mm, menos de 9,2 mm, menos de 9,1 mm, menos de 9,0 mm, menos de 8,9 mm, menos de 8,8 mm, menos de 8,7 mm, menos de 8,6 mm, menos de 8,5 mm, menos de 8,4 mm, menos de 8,3 mm, menos de 8,2 mm, menos de 8,1 mm, menos de 8,0 mm, menos de 7,9 mm, menos de 7,8 mm, menos de 7,7 mm, menos de 7,6 mm, menos de 7,5 mm, menos de 7,4 mm, menos de 7,3 mm, menos de 7,2 mm, menos de 7,1 mm, menos de 7,0 mm, menos de 6,9 mm, menos de 6,8 mm, menos de 6,7 mm, menos de 6,6 mm, menos de 6,5 mm, menos de 6,4 mm, menos de 6,3 mm, menos de 6,2 mm, menos de 6,1 mm, menos de 6,0 mm, menos de 5,9 mm, menos de 5,8 mm, menos de 5,7 mm, menos de 5,6 mm, menos de 5,5 mm, menos de 5,4 mm, menos de 5,3 mm, menos de 5,2 mm, menos de 5,1 mm, menos de 5,0 mm, menos de 4,9 mm, menos de 4,8 mm, menos de 4,7 mm, menos de 4,6 mm, menos de 4,5 mm, menos de 4,4 mm, menos de 4,3 mm, menos de 4,2 mm, menos de 4,1 mm, menos de 4,0 mm, menos de 3,9 mm, menos de 3,8 mm, menos de 3,7 mm, menos de 3,6 mm, menos de 3,5 mm, menos de 3,4 mm, menos de 3,3 mm, menos de 3,2 mm, menos de 3,1 mm, menos de 3,0 mm, menos de 2,9 mm, menos de 2,8 mm, menos de 2,7 mm, menos de 2,6 mm, menos de 2,5 mm, menos de 2,4 mm, menos de 2,3 mm, menos de 2,2 mm, menos de 2,1 mm, menos de 2,0 mm, menos de 1,9 mm, menos de 1,8 mm, menos de 1,7 mm, menos de 1,6 mm, menos de 1,5 mm, menos de 1,4 mm, menos de 1,3 mm, menos de 1,2 mm, menos de 1,1 mm, menos de 1,0 mm, menos de 0,9 mm, menos de 0,8 mm, menos de 0,7 mm, menos de 0,6 mm, menos de 0,5 mm, menos de 0,4 mm, menos de 0,3 mm, menos de 0,2 mm, menos de 0,1 mm, menos de 0,09 mm, menos de 0,08 mm, menos de 0,07 mm, menos de 0,06 mm, menos de 0,05 mm, menos de 0,04 mm, menos de 0,03 mm, menos de 0,02 mm, menos de 0,01 mm, menos de 0,009 mm, menos de 0,008 mm, menos de 0,007 mm, menos de 0,006 mm, menos de 0,005 mm, menos de 0,004 mm, menos de 0,003 mm, menos de 0,002 mm, menos de 0,001 mm, de un sitio de lesión de cerebro o en un vaso sanguíneo en proximidad cercana al sitio de la lesión de cerebro.

40 El término “complicación”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un proceso o evento patológico que se desarrolla durante el tratamiento de un desorden previamente existente. Las complicaciones asociadas a la hemorragia subaracnoidea incluyen, aunque sin limitación, vasoespasmo angiográfico, microtromboembolias, e isquemia de difusión cortical.

45 El término “condición”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una diversidad de estados de salud y se pretende que incluya desórdenes o enfermedades causadas por cualquier mecanismo o desorden subyacente, lesión, y la promoción de tejidos y órganos sanos.

50 El término “contacto” y todas sus formas gramaticales, según se utilizan en la presente memoria, se refieren a un estado o una condición de toque o de inmediatez o de proximidad local.

El término “liberación controlada” se pretende que se refiera a cualquier formulación contenedora de medicamento en donde la manera y el perfil de liberación del medicamento desde la formulación, están regulados. Esto se refiere a una liberación inmediata, así como no inmediata, de formulaciones, con formulaciones de liberación no inmediata que incluyen las formulaciones de liberación sostenida y de liberación retardada.

60 El término “despolarización de difusión cortical” o “CSD”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una onda de despolarización neuronal casi completa y a hinchazón neuronal en el cerebro que se dispara cuando el influjo catiónico pasivo a través de la membrana celular excede la actividad de la bomba de sodio y de calcio dependiente de ATP. El influjo catiónico va seguido de influjo de agua y de estiramiento del espacio extracelular en alrededor de un 70%. Si la homeostasis no se restablece mediante un enganche adicional de la actividad de la bomba de sodio y calcio, la hinchazón celular se mantiene – un proceso denominado en ese caso “edema citotóxico”, puesto que éste conduce potencialmente a la muerte de la célula mediante una afluencia prolongada de calcio intracelular y despolarización mitocondrial. La CSD induce dilatación de vasos de resistencia en tejido sano; con ello, el flujo sanguíneo cerebral regional se incrementa durante la fase de despolarización neuronal. (Dreier, J.P.

et al., Cerebro, 132: 1866-81 (2009)).

- 5 El término "isquemia de difusión cortical", o "VSI", o "respuesta hemodinámica inversa", se refiere un espasmo microvascular severo que se acopla a la fase de despolarización neuronal. El déficit de perfusión de difusión resultante prolonga la despolarización neuronal [según refleja mediante un cambio negativo prolongado del potencial de corriente continua (DC) extracelular] y la afluencia de sodio y calcio intracelular. La hipoperfusión es suficientemente importante como para producir un desajuste entre la demanda de energía neuronal y el suministro. (Id.).
- 10 El término "isquemia cerebral retardada" o "DCI", según se utiliza en la presente memoria, se utiliza en la ocurrencia de deficiencia neurológica focal (tal como hemiparesis, afasia, apraxia, hemianopia, o falta de atención), o una disminución en la escala del coma de Glasgow (ya sea en la puntuación total o ya sea en uno de sus componentes individuales [ojo, motor de cualquier lado, verbal]). Esto puede tardar, o no, al menos una hora, no aparece de forma inminente después de una oclusión aneurismática y no puede ser atribuido a otras causas mediante evaluación
- 15 clínica, CT o exploración mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro, y estudios apropiados de laboratorio. El vasoespasmo cerebral angiográfico es una descripción de un test radiológico (ya sea angiografía de CT [CTA], angiografía MRA de MR [MRA], o ya sea angiografía por catéter [CA]), y puede ser una causa de la DCI.
- 20 El término "liberación retardada" se usa en la presente memoria en su sentido convencional, para referirse a una formulación de medicamento en la que existe un tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del medicamento desde la misma. "Liberación retardada" puede incluir, o no, liberación gradual de medicamento durante un período extenso de tiempo, y por lo tanto puede ser o no "liberación sostenida".
- 25 El término "efecto farmacológico difuso", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un efecto farmacológico que se expande, se dispersa o se difunde ampliamente a través de un espacio de una superficie.
- El término "enfermedad" o "desorden", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una deficiencia de la salud o a una condición de funcionamiento anómalo.
- 30 El término "dispuesto", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a que está colocado, dispuesto o distribuido de una forma particular.
- El término "medicamento", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un agente terapéutico o a cualquier sustancia, distinta de un alimento, usada en la prevención, mitigación, tratamiento o cura de una enfermedad.
- 35 El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para obtener un efecto biológico deseado.
- 40 El término "emulsión", se refiere a un sistema de dos fases preparado mediante combinación de dos portadores líquidos inmiscibles, uno de los cuales se distribuye uniformemente a través del otro y consiste en glóbulos que tienen diámetros iguales a, o mayores que, los de las partículas coloidales más grandes. El tamaño del glóbulo es crítico y debe ser tal que el sistema consiga una estabilidad máxima. Normalmente, la separación de las dos fases ocurrirá a menos que una tercera sustancia, un agente de emulsificación, sea incorporada. De ese modo, una emulsión básica contiene al menos tres componentes, los dos portadores líquidos inmiscibles y el agente de emulsificación, así como el ingrediente activo. La mayor parte de las emulsiones incorporan una fase acuosa en una fase no acuosa (o viceversa). Sin embargo, es posible preparar emulsiones que sean básicamente no acuosas, por ejemplo, surfactantes aniónicos y catiónicos del sistema inmiscible no acuoso, de glicerina y aceite de oliva.
- 45 El término "fluido", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquello que es capaz de movimiento en, o como, si estuviera en una corriente mediante cambio continuo de posición relativa.
- 50 El término "inflamación granulomatosa", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una reacción de inflamación caracterizada por una predominancia de macrófagos desde regulares a epitelioides con, o sin, células multinucleadas gigantes y tejido conjuntivo.
- 55 El término "hidrogel", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia que da como resultado una estructura sólida, semisólida, seudoplástica o plástica que contiene un componente acuoso necesario para producir una masa gelatinosa o en forma de perla.
- 60 El término "hipertensión", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una alta presión sanguínea sistémica; la elevación transitoria o sostenida de la presión sanguínea sistémica hasta un nivel, induce probablemente daños cardiovasculares u otras consecuencias adversas.
- 65 El término "hipotensión", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una presión sanguínea arterial sistémica por debajo de lo normal; presión o tensión reducida de cualquier clase.

El término “implantación”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a injerto, incrustación o inserción de una sustancia, composición o dispositivo en una ubicación predeterminada dentro del tejido.

5 El término “impregnar”, según se utiliza en la presente memoria en sus diversas formas gramaticales, se refiere a provocar que una sustancia sea infundida o permeada a su través; para rellenar intersticios con una sustancia.

10 El término “infarto”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una insuficiencia repentina del suministro de sangre arterial o venosa debido a embolias, trombos, factores mecánicos, o presión, que produce un área macroscópica de necrosis. El término “infarto cerebral”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a pérdida de tejido del cerebro a continuación de la pérdida, transitoria o permanente, de circulación y/o suministro de oxígeno a la región de cerebrum del cerebro.

15 El término “inflamación”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere al proceso fisiológico mediante el que los tejidos vascularizados responden a una lesión. Véase, por ejemplo, INMUNOLOGÍA FUNDAMENTAL, 4ª Ed., William E. Paul, ed. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia (1999) en 1501-1503. Durante el proceso inflamatorio, las células involucradas en la desintoxicación y reparación se movilizan hasta el sitio comprometido mediante mediadores inflamatorios. La inflamación está caracterizada con frecuencia por una fuerte infiltración de leucocitos en el sitio de la inflamación, particularmente neutrófilos (células polimorfonucleares). Estas células fomentan el daño del tejido mediante liberación de sustancias tóxicas en la pared vascular o en el tejido sin lesión. Tradicionalmente, 20 la inflamación se ha dividido en respuestas agudas y crónicas.

El término “lesión”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a daños o perjuicios en una estructura o función del cuerpo provocada por un agente o una fuerza externos, que pueden ser de naturaleza física o química.

25 El término “isquemia”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una pérdida de suministro de sangre y de oxígeno que ocurre cuando se reduce la presión de perfusión distal debido a un estrechamiento (estenosis) anormal de un vaso sanguíneo que no se compensa mediante dilatación auto reguladora de los vasos de resistencia.

30 El término “molécula aislada”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una molécula que es sustancialmente pura y está libre de otras sustancias con las que se encuentra ordinariamente en la naturaleza o en sistemas in vivo, en una medida práctica y apropiada para su uso pretendido.

35 El término “en el cuerpo”, “volumen vacío”, “bolsa de reacción”, “excavación”, “sitio de inyección”, “sitio de deposición” o “sitio de implante” o “sitio de suministro”, según se utilizan en la presente memoria, se pretende que incluyan todos los tejidos del cuerpo sin limitación, y pueden referirse a espacios formados a partir de inyecciones, incisiones quirúrgicas, retirada de tumor o de tejido, lesiones del tejido, formación de abscesos, o cualquier otra cavidad, espacio o bolsa similar formadas de ese modo por la acción de una evaluación clínica, un tratamiento o una respuesta fisiológica a una enfermedad o patología como ejemplos no limitados de los mismos.

40 La frase “administración localizada”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la administración de un agente terapéutico en una localización particular en el cuerpo, que puede dar como resultado un efecto farmacológico localizado (es decir, un efecto farmacológico limitado a una determinada localización) o un efecto farmacológico difuso (es decir, un efecto farmacológico que se extiende, se dispersa o se distribuye ampliamente sobre un espacio o una superficie).

45 La frase “efecto farmacológico localizado”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un efecto farmacológico limitado a una cierta localización, es decir, en proximidad cercana a una cierta localización, lugar, área o sitio.

50 El término liberación a “largo plazo”, según se utiliza en la presente memoria, significa que el implante está construido y dispuesto para que suministre niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 7 días, y potencialmente hasta alrededor de 30 a alrededor de 60 días.

55 El término “microtromboémbolo” (o en plural “microtromboémbolos”), según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un pequeño fragmento de coágulo sanguíneo que provoca la obstrucción o la oclusión de un vaso sanguíneo.

60 El término “modular”, según se utiliza en la presente memoria, significa regular, alterar, adaptarse o ajustarse a una cierta medida o proporción.

65 El término “opcionalmente”, según se utiliza en la presente memoria, significa que la composición farmacéutica de la invención descrita puede contener o no un portador farmacéuticamente aceptable, e incluye una composición farmacéutica que contiene tanto una formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje como un portador farmacéuticamente aceptable.

El término “parenteral”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la introducción en el cuerpo por medio

de una inyección (es decir, administración mediante inyección) fuera del tracto gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, subcutáneamente (es decir, una inyección por debajo de la piel), intramuscularmente (es decir, una inyección en el músculo); intravenosamente (es decir, una inyección en una vena), intratecalmente (es decir, una inyección en el espacio de alrededor de la médula espinal o por debajo de la membrana aracnoidea del cerebro), inyección intraesternal, o técnicas de infusión. Una composición administrada parenteralmente se suministra usando una aguja, por ejemplo una aguja quirúrgica. El término “aguja quirúrgica”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier aguja adaptada para el suministro de composiciones de fluido (por ejemplo, capaces de fluir) en una estructura anatómica seleccionada. Las preparaciones inyectables, tal como las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden ser formuladas conforme a la técnica conocida, usando agentes de dispersión o mojado adecuados y agentes de suspensión.

El término “paresis”, según se utiliza en la presente memoria se refiere a parálisis parcial o incompleta.

Los términos “partículas” o “micropartículas”, según se utilizan en la presente memoria, se refieren a constituyentes extremadamente pequeños, por ejemplo nanopartículas o micropartículas) que pueden contener, en todo o en parte, al menos un agente terapéutico según se ha descrito en la presente memoria. Las partículas pueden contener agente(s) terapéutico(s) en un núcleo circundado por un recubrimiento. El (los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser también dispersado(s) a través de las partículas. El (los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser también dispensado(s) a través de las partículas. El (los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser absorbido(s) en las partículas. Las partículas pueden ser de cualquier cinética de orden de liberación, incluyendo liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, etc., y cualquier combinación de los mismos. La partícula puede incluir, adicionalmente al (a los) agente(s) terapéutico(s), cualquiera de los materiales utilizados habitualmente en el arte de la farmacia y la medicina, incluyendo, aunque sin limitación, material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable, o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contengan el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en estado de solución o de semi-solución. Las partículas pueden ser virtualmente de cualquier forma.

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una o más sustancias de relleno, diluyentes o encapsuladoras sólidas o líquidas compatibles, que sean adecuadas para su administración a un humano o a otro animal vertebrado. El término “portador”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas están también capacitados para ser mezclados de una manera tal que no exista ninguna interacción que pudiera deteriorar la eficacia farmacéutica deseada.

El término “composición farmacéutica”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una composición que se emplea para impedir, reducir en intensidad, curar o tratar de otro modo una condición o enfermedad objetivo.

El término “efecto farmacológico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resultado o consecuencia de exposición a un agente activo.

La frase “efecto farmacológico predominantemente localizado”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un efecto farmacológico de un medicamento limitado a una determinada posición por al menos 1 a 3 órdenes de magnitud alcanzados con una administración localizada en comparación con una administración sistémica.

El término “pronóstico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una causa futura esperada y al resultado de una enfermedad o desorden, en base al conocimiento médico.

El término “reducir” o “que reduce”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una disminución, un decremento, una atenuación, una limitación o una rebaja del grado, la intensidad, la extensión, el tamaño, la cantidad, la densidad, el número de ocurrencias del desorden en individuos en riesgo de desarrollar el desorden.

El término “inflamación subaguda”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una reacción del tejido observada típicamente a continuación del pronto proceso inflamatorio caracterizado por una mezcla de neutrófilos, linfocitos, y ocasionalmente macrófagos y/o células del plasma.

El término “hemorragia subaracnoidea” o “SAH”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una condición en la que la sangre se acumula por debajo de la mater aracnoidea. Esta área, denominada espacio subaracnoideo, contiene normalmente fluido cerebroespinal. La acumulación de sangre en el espacio subaracnoideo puede conducir a embolia, convulsiones, y a otras complicaciones. Adicionalmente, la SAH puede causar daños permanentes en el cerebro y un número de eventos bioquímicos peligrosos en el cerebro. Las causas de la SAH incluyen sangrado desde un aneurisma cerebral, anomalía vascular, trauma y extensión en el espacio subaracnoideo a partir de una hemorragia intracerebral primaria. Los síntomas de SAH incluyen, por ejemplo, dolor de cabeza repentino y severo, náusea y/o vómito, síntomas de irritación meníngea (por ejemplo, rigidez del cuello, dolor lumbar, dolor bilateral en las piernas), fotofobia y cambios visuales, y pérdida de consciencia. La SAH es con frecuencia secundaria respecto

a una lesión de cabeza o un defecto de un vaso sanguíneo conocido como aneurisma. En algunos casos, la SAH puede inducir vasoespasmo cerebral que puede conducir, a su vez, a una embolia isquémica. Una manifestación común de una SAH es la presencia de sangre en el CSF. Los sujetos que tienen una SAH pueden ser identificados por un número de síntomas. Por ejemplo, un sujeto que tiene una hemorragia subaracnoidea presentará sangre en el subaracnoide, normalmente en gran cantidad. Los sujetos que tienen una hemorragia subaracnoidea pueden ser identificados también por una presión intracraneal, normalmente de un gran valor. Los sujetos que tienen una hemorragia subaracnoidea pueden ser identificados también por una presión intracraneal que se aproxima a la presión arterial media, mediante una caída de la presión de perfusión cerebral, o mediante la pérdida transitoria súbita de consciencia (a veces precedida por un dolor de cabeza intenso). En alrededor de la mitad de los casos, los sujetos presentan un dolor de cabeza severo que puede ser asociado al esfuerzo físico. Otros síntomas asociados a la hemorragia aracnoidea incluyen náusea, vómito, pérdida de memoria, hemiparesis y afasia. Los sujetos que tienen una SAH pueden ser también identificados por la presencia de actividad de la isoenzima creatina quinasa BB en su CSF. Esta enzima se enriquece en el cerebro, pero normalmente no está presente en el CSF. De ese modo, su presencia en el CSF es indicativa de una "fuga" desde el cerebro hacia el espacio subaracnoideo. El ensayo de actividad de la isoenzima de creatina quinasa BB en el CSF ha sido descrito por Coplin et al. (Coplin et al., 1999, Arch Neurol 56, 1348-1352). Adicionalmente, se puede utilizar una punción espinal o una punción lumbar para demostrar si la sangre está presente en el CSF, una fuerte indicación de hemorragia subaracnoidea. Un escaneo de CT craneal o una MRI pueden ser también usados para identificar sangre en la región subaracnoidea. También se puede usar angiografía para determinar, no sólo si ha ocurrido una hemorragia, sino también la localización de la hemorragia. La hemorragia subaracnoidea resulta normalmente de la rotura de un aneurisma sacular intracraneal o a partir de una malformación del sistema arteriovenoso en el, y que conduce al, cerebro. Por consiguiente, un sujeto en riesgo de tener una hemorragia subaracnoidea incluye a un sujeto que tenga un aneurisma sacular así como un sujeto que tenga una malformación del sistema arteriovenoso. Los sitios comunes de aneurismas saculares son la parte superior de la arteria basilar y la unión de la arteria basilar con la arteria cerebelar superior o la arteria cerebelar inferior anterior. Los sujetos que tienen una hemorragia subaracnoidea pueden ser identificados mediante un examen ocular, con lo que el movimiento ocular ralentizado puede indicar daños en el cerebro. Un sujeto con un aneurisma sacular puede ser identificado mediante técnicas médicas rutinarias de obtención de imágenes, tal como CT y MRI. Un aneurisma sacular o cerebral forma una configuración a modo de seta o a modo de baya (mencionada a veces como configuración de "una cúpula con un cuello").

Los términos "sujeto" o "individuo" o "paciente" se usan intercambiamente para referirse a un miembro de una especie animal de origen mamífero, incluyendo los humanos.

La frase "un sujeto que tiene vasoespasmo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sujeto que presenta marcadores y síntomas de diagnóstico asociados a vasoespasmo. Los marcadores de diagnóstico incluyen, aunque sin limitación, la presencia de sangre en el CSF y/o un historial reciente de hemorragia subaracnoidea. Los síntomas asociados al vasoespasmo incluyen, aunque sin limitación, parálisis en un lado del cuerpo, incapacidad para vocalizar las palabras o para entender el habla o las palabras escritas, e incapacidad para realizar tareas que requieran análisis espacial. Tales síntomas pueden desarrollarse durante unos pocos días, o los mismos pueden fluctuar en su aparición, o pueden presentarse bruscamente.

La frase "un sujeto que tiene vasoespasmo angiográfico", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sujeto que presenta marcadores de diagnóstico asociados a vasoespasmo. Los marcadores de diagnóstico incluyen, aunque sin limitación, la presencia de sangre en el CSF, un historial reciente de SAH y/o de reducción del diámetro del lumen de arterias cerebrales observada sobre un catéter, angiograma de tomografía computarizada o resonancia magnética de uno a 14 días tras la SAH o TBI. Los síntomas asociados al vasoespasmo incluyen, aunque sin limitación, parálisis sobre un lado del cuerpo, incapacidad para vocalizar las palabras o para entender el habla o las palabras escritas, e incapacidad para realizar tareas que requieran análisis espacial. Tales síntomas pueden desarrollarse durante unos pocos días, o pueden fluctuar en cuanto a su aparición, o pueden presentarse bruscamente. También se pueden usar ultrasonidos Doppler transcraneal para diagnosticar y monitorizar la progresión de, por ejemplo, un vasoespasmo angiográfico. La presencia de sangre en CSF puede ser detectada usando escaneos de CT. Sin embargo, en algunos casos en los que la cantidad de sangre es demasiado pequeña como para ser detectada mediante CT, se garantiza una punción lumbar.

La frase "sujeto que tiene espasmo cerebral", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a uno que presenta síntomas de, o que ha sido diagnosticado con, vasoespasmo cerebral. Un sujeto con riesgo de vasoespasmo cerebral es uno que tiene uno o más factores de predisposición al desarrollo de vasoespasmos cerebrales. Un factor de predisposición incluye, aunque sin limitación, la existencia de hemorragia subaracnoidea. Un sujeto que ha experimentado una SAH reciente está en un riesgo significativamente más alto de desarrollar vasoespasmo cerebral que un sujeto que no ha tenido ningún SAH reciente. Se puede usar angiografía de MR, angiografía de CT y angiografía de catéter para diagnosticar un vasoespasmo cerebral. Una angiografía es una técnica en la que se introduce un agente de contraste en la corriente sanguínea con el fin de observar el flujo sanguíneo y/o las arterias. Se requiere un agente de contraste debido a que el flujo sanguíneo y/o las arterias aparecen a veces solamente de forma débil en un escaneo de MR regular o una película radiográfica para angiografía con catéter. Los agentes de contraste apropiados variarán dependiendo de la técnica de obtención de imágenes utilizada. Por ejemplo, el gadolinio se usa habitualmente como agente de contraste usado en escaneos de MR. Se conocen otros agentes de

contraste en el estado de la técnica.

La frase “un sujeto que tenga isquemia cerebral retardada” o “DCI”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sujeto que presenta marcadores de diagnóstico asociados a DCI. Los marcadores de diagnóstico incluyen la presencia de sangre en el CSF y/o un historial de SAH reciente y/o el desarrollo de deterioro neurológico de uno a 14 días después de la SAH cuando el deterioro neurológico no se debe a otra causa que pueda ser diagnosticada, incluyendo aunque sin limitación las convulsiones, hidrocefalia, presión intracraneal incrementada, infección, hemorragia intracraneal u otros factores sistémicos. Los síntomas asociados a DCI incluyen, aunque sin limitación, parálisis en un lado del cuerpo, incapacidad para vocalizar las palabras o para comprender el habla o las palabras escritas, e incapacidad para realizar tareas que requieran análisis espacial. Tales síntomas pueden desarrollarse durante unos pocos días, o pueden fluctuar en su aparición, pudiendo presentarse de forma brusca.

La frase “un sujeto que tiene microtromboémbolos”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sujeto que presenta marcadores de diagnóstico asociados a microtromboémbolos. Los marcadores de diagnóstico incluyen la presencia de sangre en el CSF y/o un historial reciente de SAH y/o el desarrollo de deterioro neurológico de uno a 14 días después de la SAH cuando el deterioro neurológico no se debe a otra causa que la diagnosticada, incluyendo sin limitación convulsiones, hidrocefalia, presión intracraneal incrementada, infección, hemorragia intracraneal u otros factores sistémicos. Otro marcador de diagnóstico puede consistir en señales embólicas detectadas con ultrasonidos Doppler transcraneal de las arterias cerebrales de gran conducción. Los síntomas asociados a los microtromboémbolos incluyen, aunque sin limitación, parálisis en un lado del cuerpo, incapacidad para vocalizar las palabras o para comprender el habla o las palabras escritas, e incapacidad para realizar tareas que requieran análisis espacial. Tales síntomas pueden desarrollarse durante unos pocos días, o pueden fluctuar en su aparición, o pueden presentarse bruscamente.

La frase “un sujeto que tiene isquemia de difusión cortical”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sujeto que presenta marcadores de diagnóstico asociados a isquemia de difusión cortical. Los marcadores de diagnóstico incluyen la presencia de sangre en el CSF y/o un historial reciente de SAH y/o el desarrollo de deterioro neurológico de uno a 14 días después de la SAH cuando el deterioro neurológico no se debe a otra causa que pueda ser diagnosticada, incluyendo aunque sin limitación las convulsiones, hidrocefalia, presión intracraneal incrementada, infección, hemorragia intracraneal u otros factores sistémicos. Otro marcador de diagnóstico puede ser la detección de ondas propagadoras de despolarización con vasoconstricción detectada mediante electrocorticografía. Los síntomas de isquemia de difusión cortical incluyen, aunque sin limitación, la parálisis en un lado del cuerpo, incapacidad para vocalizar las palabras o para comprender las palabras habladas o escritas, e incapacidad para realizar tareas que requieran análisis espacial. Tales síntomas pueden desarrollarse a partir de unos pocos días, o pueden fluctuar en su aparición, o pueden presentarse bruscamente.

Un sujeto en riesgo de DCI, microtromboémbolos, isquemia de difusión cortical o vasoespasma angiográfico es uno que tiene uno o más factores de predisposición al desarrollo de esas condiciones. Un factor de predisposición incluye, aunque sin limitación, la existencia de una SAH. Un sujeto que ha experimentado una SAH reciente está en riesgo significativamente más alto de desarrollar vasoespasma angiográfico y DCI que un sujeto que no haya tenido una SAH reciente. Se puede usar angiografía de MR, angiografía de CT y angiografía de catéter para diagnosticar al menos uno de entre DCI, microtromboémbolos, isquemia de difusión cortical o vasoespasma angiográfico. La angiografía es una técnica en la que se introduce un agente de contraste en la corriente sanguínea con el fin de observar el flujo sanguíneo y/o las arterias. Se requiere un agente de contraste debido a que el flujo sanguíneo y/o las arterias son a veces visibles solamente de forma débil en un escaneo de MR regular, un escaneo de CT o en una película radiográfica para angiografía de catéter. Los agentes de contraste apropiados variarán dependiendo de la técnica de obtención de imágenes utilizada. Por ejemplo, el gadolinio se usa habitualmente como agente de contraste utilizado en escaneos de MR. Otros agentes de contraste apropiados de MR son conocidos en el estado de la técnica.

La frase “sustancialmente puro”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una condición de un agente terapéutico tal que haya sido sustancialmente separado de las sustancias a las que éste pueda estar asociado en sistemas vivos o durante la síntesis. Conforme a algunas realizaciones, un agente terapéutico puro tiene al menos un 70% de pureza, al menos un 75% de pureza, al menos un 80% de pureza, al menos un 85% de pureza, al menos un 90% de pureza, al menos un 95% de pureza, al menos un 96% de pureza, al menos un 97% de pureza, al menos un 98% de pureza, o al menos un 99% de pureza.

El término “liberación sostenida” (también mencionado como “liberación extendida”) se usa en presente memoria en su sentido convencional para referirse a una formulación de medicamento que proporciona una liberación gradual de un medicamento durante un período extendido de tiempo, y que con preferencia, aunque no necesariamente, da como resultado niveles de un medicamento en la sangre sustancialmente constantes durante un período de tiempo extendido. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de medicamento administrado parenteralmente se realiza mediante la disolución o la suspensión del medicamento en un vehículo. Ejemplos no limitativos de polímeros biodegradables de liberación sostenida incluyen poliésteres, copolímeros de poliéster y polietileno glicol, biopolímeros derivados de poliamino, polianhidridos, polioctoésteres, polifosfocenos, SAIB, biopolímeros fotopolimerizables, polímeros de proteína, colágeno, polisacáridos, quitosanos, y alginatos.

El término “síndrome”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un patrón de síntomas indicativos de alguna enfermedad o condición.

5 La frase “administración sistémica”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la administración de un agente terapéutico con un efecto farmacológico sobre el cuerpo en su totalidad. La administración sistémica incluye administración enteral (por ejemplo, oral) a través del tracto gastrointestinal (por ejemplo, intravenoso, intramuscular, etc.) fuera del tracto gastrointestinal.

10 El término “cantidad terapéutica” o “cantidad efectiva” de uno o más de los agentes activos es una cantidad que es suficiente para proporcionar el beneficio pretendido del tratamiento. Combinado con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria, eligiendo entre los diversos compuestos activos y factores de peso tales como potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, severidad de los efectos colaterales adversos y modo preferido de administración, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no provoque
15 toxicidad sustancial y que sea aún efectivo para tratar al sujeto particular. Se puede emplear una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes activos comprendida en un rango desde generalmente 0,1 mg/kg de peso corporal hasta 50 mg/kg de peso corporal. La cantidad terapéuticamente efectiva para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o la condición que se va a tratar, el bloqueante particular del canal del calcio activado por voltaje que va a ser administrado, el tamaño del sujeto, o la severidad de
20 la enfermedad o condición. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un inhibidor particular y/u otro agente terapéutico sin necesidad de una experimentación indebida. Se prefiere en general que se use una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta conforme al juicio médico. Sin embargo, los niveles de dosificación se basan en una diversidad de factores, incluyendo el tipo de lesión, la edad, el peso, el sexo, la condición médica del paciente, la gravedad de la condición, la vía de administración, y el agente activo particular
25 empleado. De ese modo, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado de forma rutinaria por un cirujano usando métodos estándar. “Dosis” y “dosificación” se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

El término “agente terapéutico”, según se usa en la presente memoria, se refiere a un medicamento, molécula, ácido
30 nucleico, proteína, composición u otra sustancia que proporcione un efecto terapéutico. Los términos “agente terapéutico” y “agente activo” se usan intercambiabilmente. El agente activo puede ser un inhibidor del canal del calcio, un antagonista del canal del calcio, un bloqueante del canal del calcio, un bloqueante de la proteína potencial del receptor transitorio, o un antagonista de endotelina.

35 Agente(s) terapéutico(s), que incluye(n) el inhibidor del canal del calcio, el antagonista del canal del calcio, el bloqueante del canal del calcio, un bloqueante de proteína potencial de receptor transitorio, y/o un antagonista de endotelina, puede(n) ser proporcionado(s) en partículas.

El término “componente terapéutico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una dosificación
40 terapéuticamente efectiva (es decir, la dosis y la frecuencia de administración) que elimina, reduce o impide la progresión de la manifestación de una enfermedad particular en un porcentaje de una población. Un ejemplo de componente terapéutico usado habitualmente es el ED50 que describe la dosis y una dosificación particular que es terapéuticamente efectiva para una manifestación de la enfermedad particular en el 50% de una población.

45 El término “efecto terapéutico”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una consecuencia del tratamiento, cuyos resultados se considera que son deseables y beneficiosos. Un efecto terapéutico puede incluir, directa o indirectamente, la detención, reducción o eliminación de la manifestación de una enfermedad. Un efecto terapéutico puede incluir también, directa o indirectamente, la detención, reducción o eliminación de la progresión de una manifestación de la enfermedad.

50 El término “tópico” se refiere a administración de una composición en, o inmediatamente por debajo del, punto de aplicación. La frase “aplicar tópicamente” describe la aplicación sobre una o más superficie(s) incluyendo las superficies epiteliales. La administración tópica, al contrario que la aplicación transdérmica, proporciona en general un efecto local en vez de sistémico.

55 El término “bloqueante de proteína potencial del receptor transitorio”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una proteína que es estructuralmente distinta de otros bloqueantes del canal del calcio y que bloquea los incrementos de calcio intracelular debidos a influjo de calcio mediado por receptor.

60 El término “antagonista de la proteína potencial de receptor transitorio”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una proteína que es estructuralmente distinta de otros antagonistas del canal del calcio y que antagoniza incrementos de calcio intracelular en las células debido a influjo de calcio mediado por receptor. Los bloqueantes y antagonistas de la proteína potencial de receptor transitorio incluyen, aunque sin limitación, la SK&F 96365 (hidrocloruro de 1-(beta-[3-(4-metoxi-fenil) propoxi]-4-metoxifeniletill)-1H-imidazona) y LOE 908 (RS)-(3,4-dihidro-6,7-
65 dimetoxiisquinona-1-gamma-1)-2fenil-N,N-di2-(2,3,4-trimetoxifenifenil] acetamida).

El término “tratar” o “tratamiento” incluye anular, inhibir sustancialmente, ralentizar o revertir la progresión de una enfermedad, condición o desorden, mejorando sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una condición, impidiendo sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una enfermedad, condición o desorden, y protegiendo de síntomas peligrosos o molestos. Tratamiento se refiere además a realizar uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad del desorden, (b) limitar el desarrollo de síntomas característicos del (de los) desorden(es) a ser tratado(s); (c) limitar el empeoramiento de síntomas característicos del (de los) desorden(es) que se está(n) tratando; (d) limitar la recurrencia del (de los) desorden(es) en pacientes que previamente han tenido el (los) desorden(es); y, (e) limitar la recurrencia de síntomas en pacientes que previamente estaban asintomáticos respecto al (a los) desorden(es).

El término “vasoconstricción”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere al estrechamiento de los vasos sanguíneos resultante de la contracción de la pared muscular de los vasos. Cuando los vasos sanguíneos se contraen, el flujo de sangre se restringe o se ralentiza.

El término “vasodilatación”, que es opuesto a vasoconstricción, según se utiliza en la presente memoria, se refiere al ensanchamiento de los vasos sanguíneos. Los términos “vasoconstrictores”, “vasodepresores” o “presores”, según se utilizan en la presente memoria, se refieren a factores que causan vasoconstricción.

El término “vasoespasmo”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una disminución del diámetro interno de una arteria cerebral que resulta de la contracción del músculo liso en el interior de la pared de la arteria que causa una reducción del flujo sanguíneo, pero en general sin incremento de la resistencia vascular sistémica. El vasoespasmo da como resultado un flujo sanguíneo cerebral disminuido y una resistencia vascular cerebral incrementada. Sin pretender limitarnos a ninguna teoría, se considera en general que el vasoespasmo está causado por una lesión local en los vasos, tal como la que resulta de la aterosclerosis y otra lesión estructural incluyendo la lesión traumática de cabeza, la hemorragia subaracnoidea aneurismática y otras causas de hemorragia subaracnoidea. El vasoespasmo cerebral es una vasoconstricción que ocurre de forma natural, que puede ser también disparada por la presencia de sangre en el CSF, una ocurrencia común tras la rotura de un aneurisma o a continuación de una lesión traumática de cabeza. El vasoespasmo cerebral, por último, puede conducir a daños en las células del cerebro, en forma de isquemia e infarto cerebrales, debido al suministro de sangre interrumpido. El término “vasoespasmo cerebral”, según se utiliza en la presente memoria, se refiere además a la ocurrencia retardada de estrechamiento de arterias de gran capacidad en la base del cerebro tras la hemorragia subaracnoidea, asociada con frecuencia a perfusión disminuida en el territorio distal del vaso afectado. El vasoespasmo cerebral puede ocurrir en cualquier momento tras la rotura de un aneurisma, pero más habitualmente presenta el pico siete días después de la hemorragia y con frecuencia se resuelve dentro de los 14 días cuando la sangre ha sido absorbida por el cuerpo. El vasoespasmo angiográfico es una consecuencia de la SAH, pero también ocurre después de cualquier condición que deposite sangre en el espacio subaracnoideo. Más específicamente, el término “vasoespasmo cerebral angiográfico” se refiere al estrechamiento de las arterias de gran capacitancia en la base del cerebro (es decir, las arterias cerebrales) a continuación de la hemorragia en el espacio subaracnoideo, y conduce a perfusión reducida de regiones distales del cerebro.

I. Composiciones

En un aspecto, la invención descrita proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) una formulación microparticulada de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, y opcionalmente (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

Según algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede impedir o reducir la incidencia o la gravedad de al menos una complicación retardada asociada a una lesión de cerebro en un mamífero que tenga necesidad de la misma, en donde la lesión de cerebro incluye la interrupción de al menos una arteria cerebral. Conforme a alguna de tales realizaciones, la al menos una complicación retardada se selecciona en el grupo consistente en una isquemia cerebral retardada (DCI), un hematoma intracerebral, una hemorragia intraventricular, un estado de fiebre, un vasoespasmo angiográfico, un microtromboémbolo, una isquemia de difusión cortical (CSI), un déficit de comportamiento, un déficit neurológico, un infarto cerebral, muerte de células neuronales, o una combinación de los mismos. Conforme a una realización, la al menos una complicación retardada es una isquemia cerebral retardada (DCI). Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un hematoma cerebral. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es una hemorragia intraventricular. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un estado de fiebre. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un vasoespasmo angiográfico. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es una isquemia de difusión cortical (CSI). Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un microtromboembolismo. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un déficit de comportamiento. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un déficit neurológico. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es un infarto cerebral. Conforme a otra realización, la al menos una complicación retardada es muerte de células neuronales.

Conforme a algunas realizaciones, la lesión de cerebro es un resultado de una condición subyacente. Ejemplos de condiciones subyacentes incluyen, aunque sin limitación, aneurisma, lesión traumática repentina de cabeza,

hemorragia subaracnoidea (SAH), o una combinación de los mismos. Conforme a una realización, la condición subyacente es un aneurisma. Conforme a otra realización, la condición subyacente es una lesión de cabeza traumática repentina. Conforme a otra realización la condición subyacente es una hemorragia subaracnoidea (SAH). Conforme a otra realización, la condición subyacente es una combinación de un aneurisma, una lesión traumática repentina de cabeza, y una hemorragia subaracnoidea (SAH).

Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica, cuando se administra en una cantidad terapéutica en el sitio de entrega en un mamífero, es efectiva para impedir o reducir la incidencia de la gravedad de al menos una complicación retardada asociada a una lesión de cerebro en un mamífero que tenga necesidad de la misma, en donde la lesión de cerebro incluye la interrupción de al menos una arteria cerebral. Conforme a una realización, el sitio de suministro es un ventrículo cerebral. Conforme a algunas realizaciones, el ventrículo cerebral se elige en el grupo consistente en un ventrículo lateral, un tercer ventrículo, un cuarto ventrículo, o una combinación de los mismos. Conforme a una realización, el sitio de suministro es un espacio subaracnoideo. Conforme a una realización, el sitio de suministro está en proximidad cercana a la lesión de cerebro. Conforme a otra realización, el sitio de suministro está en proximidad cercana a un vaso sanguíneo que está afectado por lesión de cerebro. Conforme a una realización, el vaso sanguíneo es al menos una arteria cerebral. Conforme a otra realización, el vaso sanguíneo es la al menos una arteria cerebral afectada por lesión de cerebro.

Conforme a algunas realizaciones, el sitio de suministro está dentro de los 10 mm, a menos de 10 mm, a menos de 9,9 mm, a menos de 9,8 mm, a menos de 9,7 mm, a menos de 9,6 mm, a menos de 9,5 mm, a menos de 9,4 mm, a menos de 9,3 mm, a menos de 9,2 mm, a menos de 9,1 mm, a menos de 9,0 mm, a menos de 8,9 mm, a menos de 8,8 mm, a menos de 8,7 mm, a menos de 8,6 mm, a menos de 8,5 mm, a menos de 8,4 mm, a menos de 8,3 mm, a menos de 8,2 mm, a menos de 8,1 mm, a menos de 8,0 mm, a menos de 7,9 mm, a menos de 7,8 mm, a menos de 7,7 mm, a menos de 7,6 mm, a menos de 7,5 mm, a menos de 7,4 mm, a menos de 7,3 mm, a menos de 7,2 mm, a menos de 7,1 mm, a menos de 7,0 mm, a menos de 6,9 mm, a menos de 6,8 mm, a menos de 6,7 mm, a menos de 6,6 mm, a menos de 6,5 mm, a menos de 6,4 mm, a menos de 6,3 mm, a menos de 6,2 mm, a menos de 6,1 mm, a menos de 6,0 mm, a menos de 5,9 mm, a menos de 5,8 mm, a menos de 5,7 mm, a menos de 5,6 mm, a menos de 5,5 mm, a menos de 5,4 mm, a menos de 5,3 mm, a menos de 5,2 mm, a menos de 5,1 mm, a menos de 5,0 mm, a menos de 4,9 mm, a menos de 4,8 mm, a menos de 4,7 mm, a menos de 4,6 mm, a menos de 4,5 mm, a menos de 4,4 mm, a menos de 4,3 mm, a menos de 4,2 mm, a menos de 4,1 mm, a menos de 4,0 mm, a menos de 3,9 mm, a menos de 3,8 mm, a menos de 3,7 mm, a menos de 3,6 mm, a menos de 3,5 mm, a menos de 3,4 mm, a menos de 3,3 mm, a menos de 3,2 mm, a menos de 3,1 mm, a menos de 3,0 mm, a menos de 2,9 mm, a menos de 2,8 mm, a menos de 2,7 mm, a menos de 2,6 mm, a menos de 2,5 mm, a menos de 2,4 mm, a menos de 2,3 mm, a menos de 2,2 mm, a menos de 2,1 mm, a menos de 2,00 mm, a menos de 1,9 mm, a menos de 1,8 mm, a menos de 1,7 mm, a menos de 1,6 mm, a menos de 1,5 mm, a menos de 1,4 mm, a menos de 1,3 mm, a menos de 1,2 mm, a menos de 1,1 mm, a menos de 1,00 mm, a menos de 0,9 mm, a menos de 0,8 mm, a menos de 0,7 mm, a menos de 0,6 mm, a menos de 0,5 mm, a menos de 0,4 mm, a menos de 0,3 mm, a menos de 0,2 mm, a menos de 0,1 mm, a menos de 0,09 mm, a menos de 0,08 mm, a menos de 0,07 mm, a menos de 0,06 mm, a menos de 0,05 mm, a menos de 0,04 mm, a menos de 0,003 mm, a menos de 0,02 mm, a menos de 0,01, a menos de 0,009 mm, a menos de 0,008 mm, a menos de 0,007 mm, a menos de 0,006 mm, a menos de 0,005 mm, a menos de 0,004 mm, a menos de 0,003 mm, a menos de 0,002 mm, a menos de 0,001 mm de la lesión de cerebro.

Conforme a algunas realizaciones, el sitio de suministro está dentro de los 10 mm, a menos de 9,9 mm, a menos de 9,8 mm, a menos de 9,7 mm, a menos de 9,6 mm, a menos de 9,5 mm, a menos de 9,4 mm, a menos de 9,3 mm, a menos de 9,2 mm, a menos de 9,1 mm, a menos de 9,0 mm, a menos de 8,9 mm, a menos de 8,8 mm, a menos de 8,7 mm, a menos de 8,6 mm, a menos de 8,5 mm, a menos de 8,4 mm, a menos de 8,3 mm, a menos de 8,2 mm, a menos de 8,1 mm, a menos de 8,0 mm, a menos de 7,9 mm, a menos de 7,8 mm, a menos de 7,7 mm, a menos de 7,6 mm, a menos de 7,5 mm, a menos de 7,4 mm, a menos de 7,3 mm, a menos de 7,2 mm, a menos de 7,1 mm, a menos de 7,0 mm, a menos de 6,9 mm, a menos de 6,8 mm, a menos de 6,7 mm, a menos de 6,6 mm, a menos de 6,5 mm, a menos de 6,4 mm, a menos de 6,3 mm, a menos de 6,2 mm, a menos de 6,1 mm, a menos de 6,0 mm, a menos de 5,9 mm, a menos de 5,8 mm, a menos de 5,7 mm, a menos de 5,6 mm, a menos de 5,5 mm, a menos de 5,4 mm, a menos de 5,3 mm, a menos de 5,2 mm, a menos de 5,1 mm, a menos de 5,0 mm, a menos de 4,9 mm, a menos de 4,8 mm, a menos de 4,7 mm, a menos de 4,6 mm, a menos de 4,5 mm, a menos de 4,4 mm, a menos de 4,3 mm, a menos de 4,2 mm, a menos de 4,1 mm, a menos de 4,0 mm, a menos de 3,9 mm, a menos de 3,8 mm, a menos de 3,7 mm, a menos de 3,6 mm, a menos de 3,5 mm, a menos de 3,4 mm, a menos de 3,3 mm, a menos de 3,2 mm, a menos de 3,1 mm, a menos de 3,0 mm, a menos de 2,9 mm, a menos de 2,8 mm, a menos de 2,7 mm, a menos de 2,6 mm, a menos de 2,5 mm, a menos de 2,4 mm, a menos de 2,3 mm, a menos de 2,2 mm, a menos de 2,1 mm, a menos de 2,00 mm, a menos de 1,9 mm, a menos de 1,8 mm, a menos de 1,7 mm, a menos de 1,6 mm, a menos de 1,5 mm, a menos de 1,4 mm, a menos de 1,3 mm, a menos de 1,2 mm, a menos de 1,1 mm, a menos de 1,00 mm, a menos de 0,9 mm, a menos de 0,8 mm, a menos de 0,7 mm, a menos de 0,6 mm, a menos de 0,5 mm, a menos de 0,4 mm, a menos de 0,3 mm, a menos de 0,2 mm, a menos de 0,1 mm, a menos de 0,09 mm, a menos de 0,08 mm, a menos de 0,07 mm, a menos de 0,06 mm, a menos de 0,05 mm, a menos de 0,04 mm, a menos de 0,003 mm, a menos de 0,02 mm, a menos de 0,01, a menos de 0,009 mm, a menos de 0,008 mm, a menos de 0,007 mm, a menos de 0,006 mm, a menos de 0,005 mm, a menos de 0,004 mm, a menos de 0,003 mm, a menos de 0,002 mm, a menos de 0,001 mm de la al menos una arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro.

producir un efecto farmacológico difuso a través del sistema nervioso central (CNS) durante 30 días.

Conforme a una realización, el efecto farmacológico localizado en el sitio de suministro es una reducción del vasoespasmio de tal modo que el diámetro interno de la al menos una arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro se incrementa en comparación con un control. Conforme a una realización, la composición farmacéutica es eficaz para incrementar el diámetro interno de la arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro en comparación con un control.

Conforme a una realización, el efecto farmacológico difuso es una reducción del vasoespasmio de tal modo que el diámetro interior de un vaso sanguíneo que está a menos de 10 mm, a menos de 9,9 mm, a menos de 9,8 mm, a menos de 9,7 mm, a menos de 9,6 mm, a menos de 9,5 mm, a menos de 9,4 mm, a menos de 9,3 mm, a menos de 9,2 mm, a menos de 9,1 mm, a menos de 9,0 mm, a menos de 8,9 mm, a menos de 8,8 mm, a menos de 8,7 mm, a menos de 8,6 mm, a menos de 8,5 mm, a menos de 8,4 mm, a menos de 8,3 mm, a menos de 8,2 mm, a menos de 8,1 mm, a menos de 8,00 mm, a menos de 7,9 mm, a menos de 7,8 mm, a menos de 7,7 mm, a menos de 7,6 mm, a menos de 7,5 mm, a menos de 7,4 mm, a menos de 7,3 mm, a menos de 7,2 mm, a menos de 7,1 mm, a menos de 7,0 mm, a menos de 6,9 mm, a menos de 6,8 mm, a menos de 6,7 mm, a menos de 6,6 mm, a menos de 6,5 mm, a menos de 6,4 mm, a menos de 6,3 mm, a menos de 6,2 mm, a menos de 6,1 mm, a menos de 6,0 mm, a menos de 5,9 mm, a menos de 5,8 mm, a menos de 5,8 mm, a menos de 5,6 mm, a menos de 5,5 mm, a menos de 5,4 mm, a menos de 5,3 mm, a menos de 5,2 mm, a menos de 5,1 mm, a menos de 5,0 mm del sitio de suministro, se incrementa en comparación con un control.

Bloqueante del canal del calcio activado por voltaje

Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se elige en el grupo consiste en un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo L, un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo N, un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo P/Q, o una combinación de los mismos.

Ejemplos no limitativos de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje que pueden ser formulados en la composición incluyen, aunque sin limitación, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo L, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de N, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo P/Q, o una combinación de los mismos.

Por ejemplo, los bloqueantes del canal del calcio activados por voltaje de tipo L incluyen, aunque sin limitación: bloqueante de tipo L de dihidropiridina tales como nisoldipina, nicardipina y nifedipina, AHF (tal como 4aR,9aS)-(+)-4a-amino-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-4aH-fluoreno, HC1), isradipina (tal como éster metil 1-metiletil del ácido 4-(4-benzofurazanil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinocarboxílico), calciseptina (tal como un aislado de (*Dendroaspis poliepis ploilepis*), H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH, calciclutina (tal como aislado de *Dendroaspis angusticeps* (Eastern green mamba)), (H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH, cilnidipina (tal como también FRP-8653, un inhibidor del tipo de la dihidropiridina), diltiazem (tal como hidrocloreuro de (2S, 3S)-(+)-cis-3-acetoxi-5-(2-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepina-4(5H)-ona), diltiazem (tal como benzotiazepina-4(5H)-ona, 3(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino) etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-, (+)-cis-, monohidrocloreuro), felodipina (tal como etil metil éster del ácido 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinocarboxílico), FS-2 (tal como un aislado de *Dendroaspis poliepis polileis venom*), FTX-3.3 (tal como un aislado de *agelenopsis aperta*), sulfato de neomicina (tal como C₂₃H₄₆N₆O₁₃ · 3H₂SO₄), nicardipina (tal como hidrocloreuro etil éster del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)metil-2-[metil (fenilmetil)-mino]-3,5-piridinocarboxílico), también YC-93, nifedipina (tal como dimetil éster del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico), nimodipina (tal como 2-metoxietil 1-metiletil éster del ácido 4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxilido), o (isopropil 2-metoxietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(monitrofenil)-3,5-piridinocarboxilato), nitrendipina (tal como etil metil éster del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico), S- petasina (tal como (3 S, 4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-(2-propenil)-4a,5-dimetil-2-oxo-6-naftil] Z-3'-metiltio-l-propeonato), floretina (tal como 2', 4', 6'-trihidroxi-3 -(4-hidroxifenil) propiofenona, también 3-(4-hidroxifenil)-1-(2,4,6-trihidroxifenil)-1-propanona, también b-(4-hidroxifenil) propiofenona, también 3-(4-hidroxifenil)-1-(2,4,6-trihidroxifenil)-1-propanona, también b-(4-hidroxifenil) propoxi-4-metoxifenoxi-1H-imidazol, HCl), tetrandina (tal como 6,6',7,12-tetrametoxi-2,2'-dimetiliberbaman), (+.-)-metoxiverapamilo o (+)-verapamilo (tal como hidrocloreuro de 54N-(3,4-dimetoxifeniletil) metilamino]-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-iso-propilvaleronitrilo), y (R)-(+)-Bay K8644 (tal como metil éster del ácido R-(+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-nitro-442-(trifluorometil) fenil]-3-piridinocarboxílico). Los ejemplos que anteceden pueden ser específicos de los canales del calcio activados por voltaje de tipo L o pueden inhibir una gama más amplia de canales del calcio activados por voltaje, por ejemplo de tipo N, P/Q, R y T.

Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje es un bloqueante del canal

del calcio de dihidropiridina. Conforme a una realización, el bloqueante del canal del calcio de dihidropiridina es nimodipina. Conforme a una realización, la nimodipina tiene una vida media de 7-10 días cuando está formulada según se ha descrito en la presente memoria, y solubilidad lípida apropiada.

- 5 Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje es una molécula aislada. El término "molécula aislada", según se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula que es sustancialmente pura y está libre de otras sustancias con las que se encuentra normalmente en la naturaleza o en los sistemas in vivo en una medida práctica y apropiada para su uso pretendido.
- 10 Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable en una preparación farmacéutica. Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje comprende solamente un pequeño porcentaje en peso de la preparación. Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje es sustancialmente puro.

15 *Portador farmacéuticamente aceptable*

- Conforme a una realización, el portador farmacéuticamente aceptable es un portador o excipiente sólido. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable es un portador o excipiente en fase gel. Ejemplos de portadores o excipientes incluyen, aunque sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares monoméricos y poliméricos (incluyendo, aunque sin limitación, el ácido hialurónico), almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros. Un ejemplo de portador puede incluir también un vehículo salino, por ejemplo hidroxil propil metil celulosa (HPMC) en solución salina tamponada de fosfato (PBS).
- 20

Conforme a una realización, el portador farmacéuticamente aceptable imparte rigidez a la composición.

- 25 Conforme a una realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos de un 0,05% de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,1 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,2 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,3 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,4 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,5 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,6 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,7 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,8 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 0,9 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,0 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,1 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,2 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,3 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,4 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,5 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,6 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,7 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,8 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 1,9 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,0 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,1 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,2 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,3 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,4 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,5 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,6 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,7 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,8 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 2,9 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 3,0 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 3,5 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 4,0 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 4,5 % de ácido hialurónico. Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos del 5,0 % de ácido hialurónico.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- 65 En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable incluye un compuesto de gel, sólido o semisólido, de liberación lenta, opcionalmente a modo de gel de liberación sostenida. En algunas de esas

realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está insertado en el portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está recubierto sobre el portador farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento puede ser de cualquier material deseado, con preferencia un polímero o una mezcla de diferentes polímeros. Opcionalmente, el polímero puede ser utilizado durante la fase de granulación para formar una matriz con el ingrediente activo de modo que se obtenga un patrón de liberación deseado del ingrediente activo. El compuesto de gel, sólido o semisólido de liberación lenta, puede ser implantado en un tejido dentro del cerebro humano, por ejemplo, aunque sin limitación, en proximidad cercana a un vaso sanguíneo tal como una arteria cerebral.

Según otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un compuesto sólido de liberación lenta. Conforme a una realización de ese tipo, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está incrustado en el compuesto sólido de liberación lenta o recubierto sobre un compuesto sólido de liberación lenta. Conforme a otra realización más, el portador farmacéuticamente aceptable comprende una micropartícula de liberación lenta que contiene el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje.

Conforme a otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable es un compuesto de gel, tal como un hidrogel biodegradable.

Formulación de micropartícula

Conforme a la invención, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se proporciona en forma de partícula. El término "partícula", según se usa en la presente memoria, se refiere a nano o micropartículas (o en algunos casos, partículas más grandes) que pueden contener, en todo o en parte, el bloqueante del canal del calcio. Conforme a la invención, la formulación del microparticulado comprende una pluralidad de micropartículas impregnadas con el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. Conforme a una realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está contenido en el interior del núcleo de la partícula circundado por un recubrimiento. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está dispersado a través de la superficie de la partícula. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio está dispuesto sobre, o en, la micropartícula. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está dispuesto a través de la superficie de la micropartícula. Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está absorbido en la partícula.

Conforme a la invención, las micropartículas están según una distribución de tamaño uniforme. Conforme a algunas realizaciones, la distribución uniforme de tamaño de la micropartícula se consigue mediante un proceso de homogeneización para formar una emulsión uniforme que comprende micropartículas. Conforme a algunas de esas realizaciones, cada micropartícula comprende una matriz. Conforme a algunas realizaciones, la matriz comprende el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje.

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica es fluida. Conforme a algunas realizaciones, el componente de formulación microparticulada de la composición farmacéutica es fluido.

De acuerdo con algunas realizaciones, la partícula se elige en el grupo consistente en una liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, y una combinación de las mismas. La partícula puede incluir, adicionalmente al (a los) agente(s) terapéutico(s), cualquiera de los materiales usados rutinariamente en la técnica de la farmacia y la medicina, incluyendo material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable, o combinaciones de los mismos.

Conforme a algunas realizaciones, la partícula es una microcápsula que contiene el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en estado de solución o de semi-solución. Conforme a algunas realizaciones, la partícula es una micropartícula que contiene el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, en todo o en parte. Conforme a algunas realizaciones, la partícula es una nanopartícula que contiene el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, en todo o en parte. Conforme a algunas realizaciones, las partículas pueden ser virtualmente de cualquier forma.

Conforme a algunas realizaciones, el tamaño de partícula está entre alrededor de 25 μm y alrededor de 100 μm . De acuerdo con algunas realizaciones, el tamaño de partícula está entre alrededor de 30 μm y alrededor de 80 μm . De acuerdo con una realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 25 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 30 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 35 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 40 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 45 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 50 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 55 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 60 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 65 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 70 μm . De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 75 μm . De acuerdo

con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 80 µm. De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 85 µm. De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 90 µm. De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 95 µm. De acuerdo con otra realización, el tamaño de partícula es de al menos alrededor de 100 µm.

5 De acuerdo con otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede ser proporcionado en cadenas. Las cadenas pueden contener el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en un núcleo circundado por un recubrimiento, o el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede estar dispersado a través de la cadena, o el (los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) estar absorbido(s) en la cadena. La cadena puede ser de cualquier orden de cinética de liberación, incluyendo liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, etc., y cualquier combinación de las mismas. La cadena puede incluir, adicionalmente al (a los) agente(s) terapéutico(s), cualesquiera otros materiales usados rutinariamente en la técnica de la farmacia y la medicina, incluyendo material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable, o combinaciones de los mismos.

10 15 Conforme a otra realización, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede ser proporcionado en al menos una lámina. La lámina puede contener el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje y al menos un agente terapéutico adicional en un núcleo circundado por un recubrimiento, o el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje y al menos un agente terapéutico adicional pueden estar dispersados a través de la lámina, o el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede estar absorbido en la lámina. La lámina puede ser de cualquier orden de cinética de liberación, incluyendo liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, etc., y cualquier combinación de las mismas. La lámina puede incluir, adicionalmente al bloqueante del canal del calcio y al menos a un agente terapéutico adicional, cualquiera de los materiales utilizados rutinariamente en la técnica de la farmacia y la medicina, incluyendo material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable, o combinaciones de los mismos.

Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente conservante. Conforme a algunas de esas realizaciones, la composición farmacéutica se presenta en forma de dosis unitaria. Ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen aunque sin limitación, las ampollas o los contenedores multi-dosis.

De acuerdo con algunas realizaciones, la formulación microparticulada comprende una suspensión de micropartículas. De acuerdo con algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además una suspensión de micropartículas. Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos uno de entre un agente de suspensión, un agente de estabilización, y un agente de dispersión. De acuerdo con algunas realizaciones, la composición farmacéutica se presenta en forma de suspensión. De acuerdo con algunas de esas realizaciones, la composición farmacéutica se presenta en forma de solución. De acuerdo con algunas de esas realizaciones, la composición farmacéutica se presenta en forma de emulsión.

40 De acuerdo con algunas realizaciones, una formulación de una composición farmacéutica comprende una solución acuosa del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en forma soluble en agua. De acuerdo con algunas realizaciones, la formulación de la composición farmacéutica comprende una suspensión aceitosa del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. La suspensión aceitosa del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede ser preparada usando solventes lipofílicos adecuados. Ejemplos de solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintético, tal como etil oleato o triglicéridos. De acuerdo con algunas realizaciones, la formulación de la composición farmacéutica comprende una suspensión acuosa del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetil celulosa, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores o agentes adecuados que incrementen la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógeno estéril, antes de su uso.

55 Las preparaciones farmacéuticas líquidas o sólidas adecuadas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación microencapsuladas, y si resulta apropiado, con uno o más excipientes, encocleados, recubiertos sobre partículas microscópicas de oro, contenidas en liposomas, gránulos para su implantación en el tejido, o secas sobre un objeto para ser frotado en el tejido. Según se utiliza en la presente memoria, el término "microencapsulación" se refiere a un proceso en el que gotitas o partículas muy diminutas son circundadas o recubiertas con una película continua de material biocompatible, biodegradable, polimérico o no polimérico, para producir estructuras sólidas que incluyen grageas, píldoras, cristales, aglomerados, microesferas, o nanopartículas. Tales composiciones farmacéuticas pueden estar también en forma de gránulos, perlas, polvos, tabletas, tabletas recubiertas, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se usan normalmente excipientes y aditivos y/o sustancias auxiliares tales como desintegrantes, ligantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchado, lubricantes o solubilizantes, según se ha descrito en lo que antecede. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en una diversidad

de sistemas de suministro de medicamento. Para una revisión breve de los métodos de suministro de medicamento, véase Langer (1990), Ciencia 249, 1527-1533.

Proceso de microencapsulación

5 Ejemplos de procesos y productos de microencapsulación; métodos para la producción de micropartículas a base de emulsión; micropartículas a base de emulsión y métodos para la producción de las mismas; microencapsulación de extracción de solvente con tasas de extracción ajustables; procesos de microencapsulación con solvente y sal; procesos continuos de doble emulsión para fabricación de micropartículas; métodos de secado para ajustar propiedades de la micropartícula, sistemas de liberación controlada a partir de mezclas de polímeros; mezclas de polímeros que comprenden polímeros que tienen diferentes unidades no repetitivas y métodos para fabricar y usar las mismas; y un proceso a base de emulsión para preparar micropartículas y montaje de cabezales para su uso con el mismo, han sido divulgados y descritos en la Patente U.S. núm. 5.407.609 (titulada "Proceso de Microencapsulación y Productos del Mismo"), la solicitud U.S. núm. 10/553.003 (titulada "Método para la producción de micropartículas a base de emulsión), la solicitud U.S. núm. 11/799.700 (titulada "Micropartículas a base de emulsión y métodos para la producción de las mismas"), la solicitud U.S. núm. 12/557.946 (titulada "Microencapsulación de Extracción de Solvente con Tasas de Extracción Regulables"), la solicitud U.S. núm. 12/779.138 (titulada Vehículo de Inyección de Ácido Hialurónico (HA)), la solicitud U.S. núm. 12/562.455 (titulada "Proceso de Microencapsulación con Solvente y Sal"), la solicitud U.S. núm. 12/338.488 (titulada "Proceso para Preparación de Micropartículas que Tienen un Volumen de Solvente Residual Bajo), la solicitud U.S. núm. 12/692.027 (titulada "Sistemas de Liberación Controlada a partir de Mezclas de Polímeros"), la solicitud U.S. núm. 12/692.020 (titulada "Mezclas de Polímeros que Comprenden Polímeros que Tienen Diferentes Unidades No Repetitivas y Métodos para Realizar y Usar las Mismas"); solicitud U.S. núm. 10/565.401 (titulada "Composiciones de liberación controlada"), solicitud U.S. núm. 12/692.029 (titulada "Métodos de Secado para Ajustar Propiedades de Micropartículas"); solicitud U.S. núm. 12/968.708 (titulada "Proceso Basado en Emulsión para Preparar Micropartículas y Cabezal para su Uso con el Mismo"), y solicitud U.S. núm. 13/074.542 (titulada "Composición y Métodos para Retención Mejorada de una Composición Farmacéutica en un Sitio de Administración Local").

30 Conforme a algunas realizaciones, el suministro de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje usando tecnología de micropartícula incluye las partículas poliméricas, bio-reabsorbibles, que encapsulan el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje y al menos un agente terapéutico adicional.

35 Conforme a una realización, la formulación de micropartículas comprende una matriz de polímero, en donde el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se impregna en la matriz de polímero. Conforme a una realización, el polímero es un polímero de liberación lenta. Conforme a una realización, el polímero es poli(D,L-lactido-co-glicólido). Conforme a otra realización, el polímero es poli(ortoéster). Conforme a otra realización, el polímero es poli(anhídrido). Conforme a otra realización, el polímero es poliláctico-poliglicólido.

40 Tanto los materiales poliméricos degradables como los no degradables, pueden ser usados en la fabricación de partículas para el suministro de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona en base al período de tiempo durante el que se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen, aunque sin limitación, hidrogeles bioerosionables según ha descrito Sawhney et al., en Macromoléculas (1993) 26, 581-587. Ejemplos de hidrogeles bioerosionables incluyen, aunque sin limitación, los ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, poli(metil metacrilatos), poli(etilo metacrilatos), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), y poli(octadecil acrilato). Conforme a una realización, el polímero bioadhesivo es ácido hialurónico. En algunas de esas realizaciones, el polímero bioadhesivo incluye menos de alrededor de un 2,3% de ácido hialurónico.

50 Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección parenteral, implantación quirúrgica, o una combinación de ambas. Conforme a algunas de esas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una solución acuosa o no acuosa estéril farmacéuticamente aceptable, una dispersión, una suspensión o una emulsión o un polvo estéril para su reconstitución en una dispersión inyectable estéril o una dispersión. Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados, diluyentes, solventes o vehículos, incluyen, aunque sin limitación, el agua, etanol, diclorometano, acetonitrilo, etil acetato, polioles (propileno glicol, polietileno glicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como el etil oleato. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de surfactantes. Las suspensiones pueden contener además agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polietileno sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

65 Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de depósito inyectable. Las formas de depósito inyectable se realizan mediante la formación de matrices micro encapsuladas del bloqueante del

- canal del calcio activado por voltaje en un polímero biodegradable. Dependiendo de la relación de medicamento respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación de medicamento puede ser controlada. Tales formulaciones de actuación larga pueden ser formuladas con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, a modo de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo como una sal moderadamente soluble. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen, aunque sin limitación, poliláctido-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables se preparan también atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones con tejidos corporales.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se impregna en, o sobre, una matriz de poliglicólido (PGA). Ésta es un polímero alifático lineal desarrollado para su uso en suturas. Los estudios han informado de copolímeros de PGA formados con carbonato de trimetileno, ácido poliláctico (PLA), y policaprolactona. Algunos de esos copolímeros pueden ser formulados como micropartículas para liberación sostenida de medicamento.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de poliéster polietileno glicol. Los compuestos de poliéster polietileno glicol pueden ser sintetizados; éstos son blandos y pueden ser usados para el suministro de medicamento.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de biopolímero poli (amino)-derivado. Los biopolímeros poli (amino)-derivados pueden incluir, aunque sin limitación, los que contienen ácido láctico y lisina tales como la diamina alifática (véase, por ejemplo, la Patente U.S. 5.399.665), y los policarbonatos derivados de tirosina y poliácridatos. Las modificaciones de policarbonatos pueden alterar la longitud de la cadena alquilo del éster (de etil a octil), mientras que las modificaciones de los poliácridatos pueden incluir además alterar la longitud de la cadena alquilo del diácido (por ejemplo, succínico a sebácico), lo que permite una gran permutación de polímeros y una gran flexibilidad en las propiedades del polímero.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se impregna en, o sobre, una matriz de polianhídrido. Los polianhídridos se preparan por deshidratación de dos moléculas de diácido mediante polimerización por fusión (véase, por ejemplo, la Patente U.S. 4.757.128). Estos polímeros se degradan por erosión superficial (en comparación con poliésteres que se degradan por erosión masiva). La liberación del medicamento puede ser controlada por la hidrofilia de los monómeros elegidos.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se impregna en, o sobre, una matriz de biopolímero fotopolimerizable. Los biopolímeros fotopolimerizables incluyen, aunque sin limitación, copolímeros de ácido láctico/polietileno glicol/acrilato.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de hidrogel. El término "hidrogel" se refiere a una sustancia que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica, que contiene un componente acuoso necesario para producir una masa gelatinosa o en forma de perla. Los hidrogeles comprenden en general una diversidad de polímeros, incluyendo polímeros hidrofílicos, ácido acrílico, acrilamida y 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA).
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se impregna en, o sobre, una matriz de biopolímero natural. Los biopolímeros naturales incluyen, aunque sin limitación, polímeros de proteínas, colágeno, polisacáridos, y compuestos fotopolimerizables.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de polímero de proteína. Los polímeros de proteína han sido sintetizados a partir de polímeros de proteína de auto-ensamblado tales como, por ejemplo, fibroína de seda, elastina, colágeno, y combinaciones de los mismos.
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de polisacárido natural. Los polisacáridos de origen natural incluyen, aunque sin limitación, quitina y sus derivados, ácido hialurónico, dextrano y celulósicos (los cuales no son en general biodegradables sin modificación), e isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB).
- Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de quitina. La quitina está compuesta fundamentalmente por grupos 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa y se encuentra en levaduras, hongos e invertebrados marinos (gamba, crustáceos) en los que es un componente principal del exoesqueleto. La quitina no es soluble en agua y la quitina desacetilada, la quitosan, solamente es soluble en soluciones ácidas (tal como, por ejemplo, el ácido acético). Los estudios han informado de derivados de quitina que son solubles en agua, de peso molecular muy alto (mayor de 2 millones de daltons), viscoelásticos, no tóxicos, biocompatibles y capaces de formar enlaces cruzados con peróxidos, glutaraldehído, glicoxal y otros aldehídos y carbodiamidas, para formar geles.

Conforme a algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está impregnado en, o sobre, una matriz de ácido hialurónico (HA). El ácido hialurónico (HA), que está compuesto por enlaces alternos glucorínidos y glucosaminídicos, y que se encuentra en el humor vítreo de los mamíferos, la matriz extracelular del cerebro, el fluido sinovial, los cordones umbilicales y las crestas de los gallos a partir de los cuales se aísla y se purifica, pueden ser producidos mediante procesos de fermentación.

Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un adyuvante. Ejemplos de adyuvantes incluyen, aunque sin limitación, agentes conservantes, agentes de mojado, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Los agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares, pueden estar también incluidos. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser llevada a cabo con el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formulaciones pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante irradiación gamma terminal, filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril justamente antes de su uso. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden ser formuladas conforme a la técnica conocida usando agentes de dispersión o mojado adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, diclorometano, etil acetato, acetonitrilo, etc.,. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados, están el agua, la solución de Ringer, la U.S.P. y la solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, los aceites estériles, fijos, se emplean convencionalmente como solvente o como medio de suspensión. A este efecto, se puede emplear cualquier aceite suave fijo, incluyendo los mono- o los di-glicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones para administración parenteral (incluyendo la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraventricular e intraarticular) incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas estériles que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor de destino; y, suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de espesamiento.

Conforme a una realización, la composición farmacéutica se formula conjugando el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje con un polímero que aumenta la solubilidad acuosa. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen, aunque sin limitación, el polietileno glicol, poli-(d-ácido glutámico), poli-(l-ácido glutámico), poli-(d-ácido aspártico), poli-(l-ácido aspártico), poli-(1-ácido aspártico) y copolímeros de los mismos. Se pueden usar los ácidos poliglutámicos que tienen pesos moleculares comprendidos entre alrededor de 5.000 y alrededor de 100.000, con pesos moleculares entre alrededor de 20.000 y alrededor de 80.000, y también pueden ser usados con pesos moleculares entre alrededor de 30.000 y 60.000. El polímero se conjuga mediante un enlace éster a uno o más hidroxilos de una epotilona de la invención usando un protocolo según se ha descrito esencialmente en la Patente U.S. núm. 5.977.163.

Los sitios de conjugación particulares incluyen también el hidroxilo de carbono-21 en el caso de derivados 21-hidroxi de la presente invención. Otros sitios de conjugación incluyen, aunque sin limitación, el hidroxilo de carbono 3 y/o el hidroxilo de carbono 7.

Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% p/v), y ácido fosfórico y una sal (0,8-2% p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03% p/v), clorobutanol (0,3-0,9% p/v), parabenos (0,01-0,25% p/v) y timerosal (0,004-0,02% p/v).

Los ventrículos cerebrales pueden ser canulados o cateterizados según se conoce bien en el estado de la técnica y según se ha descrito en varios libros de texto neuroquirúrgicos. Esto se denomina inserción de un catéter ventricular o drenaje o ventriculostomía. Se puede perforar un orificio de tamaño variable en el cráneo y la duramadre externa que cubre el cerebro incisionado. La piamadre se incisiona y se inserta un catéter (un tubo hueco realizado generalmente de elastómero de silicona de algún otro compuesto biocompatible, no absorbible) a través del cerebro en el ventrículo elegido. Éste es normalmente el ventrículo lateral pero cualquier otro ventrículo podría ser cateterizado. Se puede usar el catéter para monitorizar la presión en el interior de la cabeza, para drenar CSF o para administrar sustancias en el CSF. La Figura 8 muestra un ejemplo de una vista del suministro de la composición farmacéutica que comprende la suspensión de micropartículas de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, a los ventrículos cerebrales a través de un catéter intraventricular. La Figura 9 muestra una representación esquemática de aplicación de la composición farmacéutica que comprende un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en, o sobre, micropartículas que son portadas por el flujo de CSF a cada una de las arterias del espacio subaracnoideo.

Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede ser suministrada a los ventrículos cerebrales y a continuación ser portada por el flujo de fluido cerebroespinal (CSF) hasta al menos una arteria cerebral del espacio subaracnoideo para efectuar una liberación localizada de una cantidad terapéuticamente efectiva del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, tratando o reduciendo con ello la incidencia o la gravedad de la al menos una complicación retardada causada por una enfermedad, desorden o condición subyacente o por una lesión súbita del cerebro, y mejorar el pronóstico. De acuerdo con una realización, el sitio de suministro es al menos un ventrículo cerebral. Puesto que el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se suministra localmente al sitio de la lesión cerebral, la dosis requerida para tratar o reducir la gravedad de la al menos una complicación retardada es más baja, eludiendo los efectos colaterales indeseados asociados al suministro sistémico de dosis más altas tal como la hipotensión.

Conforme a una realización, la composición farmacéutica que comprende el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje puede ser suministrado insertando un catéter en el ventrículo e inyectando la composición farmacéutica a través del catéter de tal modo que la composición farmacéutica emana desde el extremo del catéter localmente en el ventrículo.

De acuerdo con otra realización, la composición farmacéutica se proporciona a modo de una inyección de bolo única. Conforme a otra realización, la inyección se repite después de un período de tiempo predeterminado. Conforme a algunas de esas realizaciones, el período de tiempo predeterminado podría estar en la gama desde 1 minuto a más de 10 días, o incluso más. Por ejemplo, se puede proporcionar una inyección de repetición si la monitorización del paciente mostrara que el paciente tuviera aún evidencia de vasoespismo angiográfico y/o DCI. La circulación de CSF podría llevar la composición farmacéutica fuera de los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo. La circulación de CSF se ralentiza con frecuencia tras la SAH y el espacio subaracnoideo contiene coágulos de sangre. De ese modo, la composición farmacéutica puede resultar atrapada en los coágulos de sangre y con ello, podría existir liberación localizada del (de los) agente(s) farmacéutico(s) desde la composición donde podría(n) ejercer un efecto farmacológico en las arterias adyacentes y el cerebro.

Más en general, la composición de la presente invención proporciona un número de ventajas sobre la administración sistémica, ya sea oralmente o ya sea por infusión. Como ejemplo, la nimodipina debe ser ahora administrada como infusión intravenosa continua o bien oralmente como píldoras proporcionadas cada 2 a 4 horas. La concentración de bloqueante del canal del calcio activado por voltaje en el CSF localmente donde ejercen su efecto, es más alta y la concentración de plasma es más baja que cuando el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se administra oralmente o intravenosamente. Esto da como resultado un efecto farmacológico localizado en las arterias del cerebro y/o en el cerebro, con un menor efecto en el cuerpo. Los efectos colaterales en el cuerpo, tal como hipotensión, es menos probable que ocurran. Algunos agentes farmacológicos no cruzan bien la barrera hematoencefálica con la administración sistémica. La administración directamente en un ventrículo cerebral solventa este problema. La dosis total de bloqueantes del canal del calcio activados por voltaje administrados, es mucho más baja que la administrada sistémicamente de modo que se rebaja el riesgo de otros efectos colaterales y de efectos colaterales desconocidos.

Conforme a algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje está contenida en un sistema de liberación controlada. Con el fin de prolongar el efecto de un medicamento, resulta con frecuencia deseable ralentizar la absorción del medicamento. Esto puede realizarse con el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del medicamento depende entonces de su tasa de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Por ejemplo, conforme a algunas realizaciones, se usa un Sistema de Suministro SABER™ que comprende un componente base de alta viscosidad, tal como acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), para proporcionar liberación controlada del bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. (Véase la Patente U.S. núm. 5.747.058 y la Patente U.S. núm. 5.968.542). Cuando el SAIB de alta viscosidad se formula con medicamento, excipientes biocompatibles y otros aditivos, la formulación resultante es suficientemente líquida como para ser inyectada fácilmente con jeringas y agujas estándar. Tras la inyección de una formulación SABER™, los excipientes se difunden hacia fuera, dejando un depósito viscoso.

De acuerdo con algunas realizaciones, la composición comprende un implante de liberación sostenida de largo plazo que puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de condiciones crónicas. El término liberación de "largo plazo" significa que el implante está construido y dispuesto de modo que suministra niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 7 días, y con preferencia desde alrededor de 30 a alrededor de 60 días. Los implantes de liberación sostenida de largo plazo son bien conocidos por los expertos en la materia, e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos en lo que antecede.

Medios de administración

De acuerdo con una realización, el medio para la administración es (1) a través de inyección quirúrgica de modo que la formulación se sitúa en un sitio en relación de proximidad cercana con la arteria cerebral afectada por la lesión del cerebro, de tal modo que una cantidad terapéutica de la composición farmacéutica se suministra en el espacio

subaracnoideo.

De acuerdo con otra realización, el medio para la administración es (2) a través de un catéter localmente en un ventrículo cerebral de tal modo que la formulación es transportada por la circulación de CSF para que contacte con la arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro, de tal modo que se suministre una cantidad terapéutica de la composición farmacéutica al espacio subaracnoideo.

Conforme a otra realización, el sistema de suministro de microparticulado semisólido comprende, en todo o en parte, un semisólido biocompatible, biodegradable, viscoso, en donde el semisólido comprende un hidrogel, en donde el hidrogel comprende el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje. El término "hidrogel", según se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia que da como resultado una estructura sólida, semisólida, seudoplástica o plástica que contiene un componente acuoso necesario para producir una masa gelatinosa o perlada. El hidrogel incorpora y retiene cantidades significativas de H₂O, que eventualmente alcanzarán un contenido de equilibrio en presencia de un entorno acuoso. En una realización, el gliceril monooleato, mencionado en lo que sigue como GMO, es el sistema de suministro de semisólido o hidrogel previsto. Sin embargo, muchos hidrogeles, polímeros, composiciones de hidrocarburo y derivados del ácido graso que tengan propiedades físicas/químicas similares con respecto a viscosidad/rigidez, pueden funcionar como sistema de suministro de semisólido.

En una realización, el sistema de gel se produce calentando el GMO por encima de su punto de fusión (40-50 °C) y añadiendo una solución de electrolito o tampón de base acuosa caliente, tal como por ejemplo, solución salina tampón de fosfato o normal, que produce de ese modo una estructura tridimensional. El tampón de base acuosa puede comprender otras soluciones o combinaciones acuosas que contengan solventes semipolares.

El GMO proporciona un hidrogel de base predominantemente lipídica, que tiene la capacidad de incorporar materiales lipofílicos. El término "lipofílico", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a que prefiere o posee una afinidad por un entorno no polar en comparación con un entorno polar o acuoso. El GMO proporciona además canales acuosos internos que incorporan y suministran compuestos hidrofílicos. El término "hidrofílico", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un material o una sustancia que tiene afinidad por sustancias polares, tales como el agua. Se entiende que a temperatura ambiente (-25 °C), el sistema de gel puede presentar diferentes fases que comprenden una amplia gama de medidas de viscosidad.

En una realización, se utilizan dos fases del sistema de gel debido a sus propiedades a temperatura ambiente y a temperatura (37 °C) y pH (7,4) fisiológicos. Dentro de las dos fases del sistema de gel, la primera fase es una fase lamelar de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de contenido de H₂O, y aproximadamente un 95% a aproximadamente un 85% de contenido de GMO. La fase lamelar es un fluido moderadamente viscoso, que puede ser fácilmente manipulado, vertido e inyectado. La segunda fase es una fase cúbica consistente en aproximadamente un 15% a aproximadamente un 40% de contenido de H₂O y aproximadamente un 85% - 60% de contenido de GMO. Esto tiene un contenido de agua de equilibrio de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 40% en peso. El término "contenido de agua de equilibrio", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un contenido máximo de agua en presencia de exceso de agua. De ese modo, la fase cúbica incorpora agua desde aproximadamente un 35% hasta aproximadamente un 40% en peso. La fase cúbica es altamente viscosa. La viscosidad excede de 1,2 millones de centipoises (cp) cuando se mide mediante un viscosímetro Brookfield, donde 1,2 millones cps es la medición de viscosidad máxima obtenible a través de la configuración de copa y globo del viscosímetro Brookfield. En algunas de esas realizaciones, se puede incorporar un agente terapéutico en el semisólido con el fin de proporcionar un sistema para liberación continua, sostenida. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un bloqueante del canal del calcio. En algunas de esas realizaciones, el agente terapéutico es un bloqueante del canal del calcio de dihidropiridina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es nimodipina. En algunas de esas realizaciones, se pueden incorporar otros agentes terapéuticos, agentes biológicamente activos, drogas, medicamentos y sustancias inactivas en el semisólido para proporcionar un efecto terapéutico biológico, fisiológico o terapéutico local en el cuerpo a varias velocidades de liberación.

En algunas realizaciones se utilizan formulaciones modificadas semisólidas alternativas y métodos de producción de tal modo que la naturaleza liofílica del semisólido se altera, o como alternativa, los canales acuosos contenidos en el interior del semisólido se alteran. De ese modo, se pueden difundir varios agentes terapéuticos en concentraciones variables desde el semisólido a diferentes tasas, o ser liberados desde el mismo con el tiempo a través de los canales acuosos del semisólido. Se pueden utilizar sustancias hidrofílicas para alterar la consistencia del semisólido o la liberación de agente terapéutico mediante modificación de la viscosidad, fluidez, tensión superficial o la polaridad del componente acuoso. Por ejemplo, el gliceril monoestearato (GMS), que es estructuralmente idéntico al GMO con la excepción de un doble enlace en el carbono 9 y el carbono 10 de la porción de ácido graso en vez de un enlace simple, no gelifica con el calentamiento y la adición de un componente acuoso como lo hace el GMO. Sin embargo, debido a que el GMS es un surfactante, el GMS es miscible en H₂O hasta aproximadamente un 20% en peso/peso. El término "surfactante", según se usa en la presente memoria, se refiere a un agente activo superficial que es miscible en H₂O en concentraciones limitadas así como también en sustancias polares. Tras calentamiento y agitación, la combinación de 80% de H₂O / 20% de GMO produce una pasta expandible que tiene una consistencia semejante a una loción de manos. La pasta se combina a continuación con GMO fundido de modo que forma el gel

de fase cúbica que procesa una alta viscosidad mencionada en lo que antecede.

Conforme a otra realización, se utiliza gelatina hidrolizada, tal como Gelfoam™ comercialmente disponible, para modificar el componente acuoso. Se puede disponer una concentración de aproximadamente un 6,25% a un 12,50% de Gelfoam™ en peso, en aproximadamente un 93,75% a un 87,50%, respectivamente, en peso de H₂O o de otro tampón de base acuosa. Tras calentamiento y agitación, la combinación de H₂O (u otro tampón acuoso)/Gelfoam™ produce una sustancia gelatinosa espesa. La sustancia resultante se combina con GMO; el producto así formado se hincha y forma un gel translúcido, altamente viscoso, que es menos maleable en comparación con un gel de GMO puro solamente.

De acuerdo con otra realización, se pueden utilizar polietileno glicoles (PEGs) para modificar la componente acuosa para que ayude a la solubilización del medicamento. Se puede disponer una concentración de aproximadamente un 0,5% a un 40% de PEGs (dependiendo del peso molecular del PEG), en peso, en aproximadamente un 99,5% a un 60% de H₂O u otro tampón de base acuosa, en peso. Tras calentamiento y agitación, la combinación de H₂O (u otro tampón acuoso)/PEG produce un líquido viscoso en una sustancia semisólida. La sustancia resultante se combina con GMO, con lo que el producto así formado se hincha y forma un gel altamente viscoso.

De acuerdo con algunas realizaciones, el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se libera desde el semisólido mediante difusión, posiblemente de manera bifásica. Una primera fase incluye, por ejemplo, un medicamento lipofílico contenido en el interior de la membrana lipofílica que se difunde desde la misma hacia el canal acuoso. La segunda fase incluye la difusión del medicamento desde el canal acuoso hacia el ambiente externo. Al ser lipofílico, el medicamento puede orientarse en sí mismo en el interior del gel de GMO, en el interior de la estructura tridimensional propuesta. De ese modo, una incorporación mayor de aproximadamente el 7,5% del medicamento en peso en el GMO, provoca una pérdida de la integridad de la estructura tridimensional con lo que el sistema de gel ya no mantiene más la fase cúbica semisólida, y revierte al líquido de la fase lamelar viscosa. En algunas de esas realizaciones, el agente terapéutico es nimodipina. En algunas de esas realizaciones, el agente terapéutico es un bloqueante del canal del calcio. En algunas de esas realizaciones, el agente terapéutico es un bloqueante de proteína del potencial receptor transitorio. Conforme a otra realización, se incorpora alrededor del 1% a alrededor del 45%, en peso, de agente terapéutico en un gel de GMO a temperatura fisiológica sin interrupción de la estructura tridimensional normal. Como resultado, este sistema permite la capacidad de una flexibilidad significativamente incrementada con las dosis de medicamento. Debido a que el sistema de suministro es maleable, éste puede ser suministrado y manipulado en un sitio de implante, por ejemplo adyacente a las arterias cerebrales o al espacio subaracnoideo, con el fin de que se adhiera y conforme según los contornos de las paredes, espacios u otros vacíos del cuerpo, así como rellene completamente los vacíos existentes. El sistema de suministro asegura la distribución de medicamento y el suministro uniforme de medicamento a través del sitio de implante. La facilidad de suministro y manipulación del sistema de suministro en el interior de un espacio, por ejemplo, aunque sin limitación al espacio subaracnoideo, se facilita mediante un aparato de suministro de semisólido. Un aparato de suministro de semisólido facilita el suministro objetivado y controlado del sistema de suministro.

Alternativamente, la presente invención proporciona un sistema de suministro semisólido, que actúa como vehículo para el suministro local de agentes terapéuticos, comprende una sustancia lipofílica, hidrofílica o anfofílica, sólida o semisólida, calentada por encima de su punto de fusión y a continuación seguido de la inclusión de un componente acuoso caliente con el fin de producir una composición gelatinosa de viscosidad variable en base al contenido de agua. El (los) agente(s) terapéutico(s) se incorpora(n) y dispersa(n) en el componente lipofílico fundido o componente tampón acuoso con anterioridad a la mezcla y formación del sistema semisólido. La composición gelatinosa se sitúa en el interior del aparato de suministro semisólido para su posterior colocación, o deposición. Al ser maleable, el sistema de gel se suministra fácilmente y se manipula a través del aparato de suministro semisólido en un sitio de implante, donde se adhiere y adapta a los contornos del sitio de implantación, a los espacios u otros vacíos del cuerpo, así como rellena completamente todos los vacíos existentes. Alternativamente, un componente microparticulado, que comprende un sistema biocompatible polimérico o no polimérico, se utiliza para producir microesferas que tienen un agente terapéutico atrapado en las mismas. A continuación de los métodos de procesamiento final, las microesferas se incorporan en el sistema semisólido y posteriormente se sitúan en el interior del aparato de suministro semisólido para ser suministradas fácilmente desde el mismo a un sitio de implante o espacio comparable, con lo que el agente terapéutico se libera posteriormente desde el mismo mediante (un) mecanismo(s) de liberación de medicamento.

III. Métodos

Efecto Terapéutico

De acuerdo con otra realización, la implantación de la composición farmacéutica en el cerebro dañado puede mejorar el apetito.

De acuerdo con otra realización, la implantación de la composición farmacéutica en el cerebro dañado puede mejorar la ataxia o paresis.

De acuerdo con algunas realizaciones, la composición farmacéutica se inyecta en los ventrículos cerebrales a través de un catéter o tubo insertado en uno de los ventrículos laterales, tercero o cuarto, o en las cisternas subaracnoideas del cerebro.

5 *Bloqueante del canal del calcio activado por voltaje*

Según se utiliza en la presente memoria, las formas en singular “un”, “una” y “el” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto exprese claramente otra cosa. Por ejemplo, la referencia a un “polipéptido” significa uno o más polipéptidos.

10 Donde se proporcione una gama de valores, debe entenderse que cada valor interviniente, hasta un décimo de la unidad del límite inferior a menos que el contexto exprese claramente otra cosa, entre el límite superior y el inferior de esa gama y de cualquier otro valor establecido o interviniente de esa gama establecida, está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de esas gamas más pequeñas que pueden ser incluidos de forma
15 independiente en las gamas más pequeñas, están también abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en la gama establecida. Donde la gama establecida incluya uno de esos, o ambos, límites, las gamas que excluyen cualquiera de esos límites excluidos están también incluidas en la invención.

20 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar también cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los que se han descrito en la presente memoria en la puesta en práctica o en las pruebas de la presente invención, los métodos y los materiales preferidos van a ser descritos ahora.

25 **Ejemplos**

Los ejemplos que siguen se presentan con vistas a proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas sobre cómo realizar y usar la presente invención, y no se pretende limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni se pretende que signifique que los experimentos que siguen son todos o
30 los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura está en grados centígrados, y la presión está en, o próxima a, la atmosférica.

35 Ejemplo 1 (ejemplo de referencia). Estudio piloto 1 – Efecto de la formulación de nimodipina sobre el vasoespismo cerebral en una hemorragia subaracnoidea (SAH) Modelo de perro

MATERIALES Y MÉTODOS

40 *Formulación*

La formulación de prueba de la formulación de nimodipina microparticulada que contiene una distribución uniforme de tamaño de partícula, se preparó combinando una solución de polímero (por ejemplo, una mezcla de glicolida-lactida al 50-50) con un solvente en presencia de nimodipina. La mezcla fue añadida a una solución acuosa que
45 contenía surfactante para formar una emulsión y el solvente fue extraído para producir la formulación de nimodipina microparticulada fluida. La carga de medicamento inicial fue de un 65%, es decir, un 65% de nimodipina y un 35% de polímero. El tamaño medio de partícula fue de alrededor de 52 μ .

La formulación de nimodipina microparticulada se combinó con un portador farmacéutico para formar la composición farmacéutica de la invención descrita. Cuando el medio de suministro es un aparato de inyección quirúrgica y el sitio de suministro está en relación de proximidad cercana con una arteria cerebral en un espacio subaracnoideo, se
50 mezcla un vehículo (por ejemplo, solución salina (hidroxil propil metil celulosa (HPMC) en solución salina tamponada de fosfato (PBS))), con la formulación de nimodipina microparticulada. La formulación de placebo contenía las micropartículas creadas sin nada de nimodipina más el vehículo.

55 *Grupos de tratamiento*

Se asignó un total de 6 perros macho al estudio según se ha representado en la Tabla 1.

60 **Tabla 1. Asignaciones de grupos de tratamiento**

Tabla 1. Asignaciones de Grupos (Estudio 1)		
Número de Grupo	Tratamiento	Número de Animales Macho
1	Administración intracisternal de formulación de placebo microparticulada más un vehículo de solución salina	2

2	Administración intracisternal de formulación de nimodipina microparticulada a baja dosis ^a más un vehículo de solución salina	2
3	Administración intracisternal de formulación de nimodipina microparticulada a alta dosis ^b más un vehículo de solución salina	2

^a 10 mg de dosis suministrada

^b 30 mg de dosis suministrada

Administración

5 Los artículos de control (Formulación de Placebo Microparticulada) y de prueba (Formulación de Nimodipina Microparticulada a Baja Dosis o Formulación de Nimodipina Microparticulada a Alta Dosis), fueron administrados una vez durante la cirugía en el día 1, mediante inyección en la cisterna magna (el espacio subaracnoideo ensanchado entre la superficie caudal del cerebelo y la superficie dorsal de la médula oblonga). Los niveles de dosificación para los grupos tratados fueron de 10 mg o de 30 mg a un volumen de dosificación fijo de 0,25 ml (Formulación de Placebo Microparticulada), 0,17 ml o 0,18 ml (Formulación de Nimodipina Microparticulada a Baja Dosis), o 0,46 ml (Formulación de Nimodipina Microparticulada a Alta Dosis). Las jeringas proporcionadas se cargaron con 16 y 40 mg de Formulación de Nimodipina Microparticulada a Baja Dosis y Formulación de Nimodipina Microparticulada a Alta Dosis, respectivamente; esto tuvo en cuenta el sobrellenado necesario para rellenar el volumen muerto en el sistema de suministro. Puesto que los materiales fueron administrados mediante el procedimiento de reconstitución/inyección, las dosis suministradas fueron de aproximadamente 10 mg y 30 mg. El grupo de control recibió el artículo de control (Formulación de Placebo Microparticulada) de la misma manera que los grupos tratados.

20 Para la reconstitución/inyección, se fijó una jeringa que comprendía diluyente, por medio de un conector, a una jeringa que comprendía la formulación de nimodipina microparticulada. Un émbolo fue sometido a ciclos para arrastrar el vehículo hacia la formulación microparticulada. La composición farmacéutica resultante fue empujada a continuación hacia la jeringa izquierda, la cual se desconectó del conector. Para el suministro, la composición era inyectable, ya sea por medio de una aguja quirúrgica o bien puede ser acoplada a, o inyectada a través de, una cánula o catéter de cualquier tamaño apropiado.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

30 En el día 1, los perros fueron pesados, se recogió sangre basal y se monitorizaron en cuanto a presión sanguínea, temperatura, frecuencia cardíaca, oxígeno y gases en sangre, mediante el procedimiento quirúrgico. Se realizó angioplastia cerebral a través de una arteria vertebral. Se capturaron imágenes usando factores de exposición idénticos y amplificación para cada angiograma. Se incluyó un estándar de amplificación interna en cada angiograma.

35 A continuación de la angiografía, los animales se pusieron boca abajo y se puncionó la cisterna magna perpendicularmente con una aguja espinal de calibre 18. Se permitió que drenara un volumen objetivo de 0,3 ml/kg de CSF espontáneamente, después de lo cual se extrajeron 0,5 ml/kg de sangre fresca, autóloga, no heparinizada, desde el catéter femoral y se inyectaron en la cisterna magna a una velocidad de aproximadamente 5 ml/minuto. Aproximadamente se inyectó la mitad del volumen de sangre, a continuación se administró la formulación de placebo o de nimodipina a una velocidad de 5 ml/minuto. Una vez que se completó la administración de las formulaciones de placebo microparticulado o de nimodipina microparticulada (dosis baja y dosis alta), se inyectó el resto de la sangre. La aguja se retiró inmediatamente tras la inyección. El animal fue inclinado 30° cabeza abajo durante la inyección de sangre cisternal y se mantuvo en esa posición durante 15 minutos a continuación de que se completara la inyección. El animal se puso en posición supina, se retiró el catéter femoral, y se ligó la arteria femoral. La incisión se cerró de una manera estándar.

45 En el día 3, los perros se dispusieron bajo anestesia general y se repitió la inyección de sangre cisternal. En los días 8 y 15, los animales se anestesiaron, y se repitió la angiografía y la extracción de CSF desde la cisterna magna. Tras la angiografía en el día 15, los animales no fueron recuperados de la anestesia. Éstos fueron sometidos a eutanasia bajo anestesia, perfundidos con solución salina tamponada de fosfato, y a continuación con formalina tamponada neutra, y los cerebros sometidos a análisis histológico según se ha descrito con anterioridad.

55 El vasoespasmo se evaluó comparando los diámetros de las arterias basilares en los días 1, 8 y 15. Los datos angiográficos fueron analizados de forma independiente por parte de cuatro controladores que fueron cegados respecto al grupo animal. Las medias de los cinco diámetros de lumen para cada animal, fueron promediadas para obtener un diámetro de lumen medio para cada animal en cada instante de tiempo.

El porcentaje de vasoespasmo individual se determinó para cada animal en los días 8 y 15 usando la fórmula (1):

$$\frac{[\text{DiámetroMedioDeLumenDeSeguimiento(Día8o15)}] - [\text{DiámetroMedioDeLumenDeLíneaBase(Día1)}]}{\text{DiámetroMedioDeLumenDeLíneaBase}} \times 100 \quad (1)$$

Se determinó también el porcentaje medio de vasoespasmo durante los días 8 y 15 para cada grupo. La Figura 10 muestra el porcentaje (%) de cambios en los diámetros medios arteriales basílicos a continuación del tratamiento en la cisterna magna del espacio subaracnoideo con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina, una dosis alta (30 mg) de formulación, y placebo. La Tabla 2 resume el error medio y estándar, y la desviación media y estándar para el porcentaje de vasoespasmo.

Tabla 2. Resumen de datos de porcentaje de vasoespasmo a partir del examen de angiogramas

Tabla 2: Resumen de datos a partir del examen de angiogramas (Estudio 1)						
	Placebo Día 8	Dosis Baja Día 8	Dosis Alta Día 8	Placebo Día 15	Dosis Baja Día 15	Dosis Alta Día 15
Media	-24	-9,925	1,225	-17,325	-24	0,65
Error Estándar	2,543947064	1,5665115	5,999774301	5,735761	1,807392	2,128575
Media	-24,95	-10,6	-3,15	-13,8	-25,6	-1,2
Desviación Estándar	5,087894129	3,133023	11,9995486	11,47152	3,614784	4,257151

En el día 8, el diámetro medio de la arteria basilar se redujo un 24% en los animales de control cuando se comparó con el valor de base. Los animales tratados con una dosis baja de micropartículas de nimodipina tuvieron una reducción media en el diámetro de la arteria basilar cuando se compararon con el valor de base. Los animales tratados con la dosis alta de micropartículas de nimodipina tuvieron un incremento medio del diámetro de la arteria basilar de un 1,2% en comparación con el valor de base.

En el día 5, la reducción media del diámetro de la arteria basilar para los animales de control (tratados con placebo) fue del -17,3% cuando se compararon con el valor de base. Los animales tratados con la dosis baja de micropartículas de nimodipina tuvieron una reducción media del -24% en el diámetro de la arteria basilar en comparación con el valor de base. Los animales tratados con la dosis alta de micropartículas de nimodipina tuvieron un incremento medio del diámetro de la arteria basilar del 0,7% en comparación con el valor de base. No se realizó análisis estadístico debido al pequeño número de animales estudiados.

Este ejemplo muestra que: (1) en el día 8, el estrechamiento de la arteria basilar fue mayor para el grupo de control, seguido del grupo de dosis baja, y más bajo para el grupo de dosis alta; y (2) en el día 15, el estrechamiento de la arteria basilar era mayor que el control en los grupos de dosis baja y más bajo para el grupo de dosis alta. Debido al pequeño número de animales en estudio, el cambio en la arteria basilar en el grupo de dosis baja en el día 15 estuvo dentro de la variación estadística esperada.

Los hallazgos clínicos que se consideraron que estaban asociados a los procedimientos del estudio, se limitaron a observaciones de actividad disminuida y a inapetencia. La actividad disminuida se apreció en la totalidad de los 6 animales durante la primera semana del estudio en un animal tratado con placebo y en uno tratado con micropartículas de nimodipina de dosis baja durante la segunda semana. La inapetencia se notó en 5 de los 6 animales durante la primera semana, y en 4 de los 6 animales la segunda semana. Los hallazgos estuvieron presentes en animales de los grupos de todas las dosis y por lo tanto se consideró que era el procedimiento de estudio relacionado.

Observaciones de comportamiento

Las observaciones en cuanto a morbilidad, mortalidad, lesión, y la disponibilidad de alimento y agua, se realizaron dos veces diariamente para todos los animales. Los pesos corporales se midieron y se registraron con anterioridad a la aleatorización y semanalmente durante el estudio. Se llevó a cabo un examen físico completo sobre todos los animales por parte de un veterinario de la plantilla.

Las observaciones de comportamiento se realizaron por parte de un veterinario de la plantilla sobre una base diaria para cada animal inscrito en el estudio. El comportamiento de cada animal fue examinado por un veterinario de la plantilla diariamente. El comportamiento perteneciente a las categorías de comportamiento en apetito, actividad y defecto neurológico, proporcionó puntuaciones de comportamiento conforme a las Tablas 3-5.

La Tabla 3 proporciona las puntuaciones de comportamiento dadas para el apetito:

Tabla 3. Puntuación de comportamiento para apetito

Apetito	
Puntuación	Observación
2	Comida acabada
1	Dejó comida sin acabar
0	Apenas comió

La Tabla 4 proporciona puntuaciones de comportamiento para la actividad

Tabla 4. Puntuaciones de comportamiento para la actividad

Actividad	
Puntuación	Observación
2	Activo, ladrando o de pie
1	Tumbado, estará de pie y caminará con algún estímulo
0	Casi siempre tumbado

La Tabla 5 proporciona puntuaciones de comportamiento para defectos neurológicos. El defecto neurológico puntuado fue la capacidad para caminar debido a ataxia o a paresis.

Tabla 5. Puntuaciones de comportamiento para defectos neurológicos

Defectos neurológicos	
Puntuación	Observación
2	Ningún déficit
1	Incapaz de caminar debido a ataxia o paresis
0	Imposible caminar o estar de pie debido a ataxia o paresis

La Figura 11 muestra un gráfico de puntuaciones medias de comportamiento de perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, que son tratados con placebo, con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada, o con una dosis alta (30 mg) de la formulación de nimodipina microparticulada.

No existieron cambios consistentes o marcados en el apetito o la actividad ni tampoco ningún cambio en la función neurológica.

Ninguno de los procedimientos de estudio ni el tratamiento con placebo o micropartículas de nimodipina, se asoció con ningún cambio sustancial en el peso corporal. No existieron diferencias evidentes en los parámetros hematológicos entre cualquier dosis de micropartícula de nimodipina y el placebo.

Análisis del suero

El análisis de muestras de suero en cuanto a la nimodipina mostró concentraciones más altas en el día 3 con niveles detectables de nimodipina aún presentes el día 15 (Figura 7, Tabla 6). La Tabla 6 define las concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se tratan con placebo, con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada, o con una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada. La Figura 12 muestra un gráfico de las concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) a través del tiempo en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se trataron con placebo, con una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada o con una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada.

Las concentraciones séricas de nimodipina fueron más altas en animales tratados con una dosis alta de micropartículas de nimodipina. La nimodipina no fue detectada en ningún instante de tiempo en los animales del placebo.

Tabla 6. Concentraciones séricas del medicamento (ng/ml)

Tabla 6: Concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) (Estudio 1)					
Grupo		Día 1, 0h	Día 3, 0h	Día 8, 0h	Día 15, 0h
Placebo	Media		0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
Formulación dosis 1	Media	0	1,51	1,5	0,559
	SD	NA	0,184	0,148	0,257
Formulación dosis 2	Media	0	3,18	2,4	1,19
	SD	NA	0,856	0,834	0,219

Por debajo del límite de cuantificación <0,200 ng/ml

Por encima del límite de cuantificación >200 ng/ml

N = 2 por medición

Análisis del fluido cerebroespinal (CSF)

El análisis de muestras de CSF encontró altas concentraciones sostenidas de nimodipina en los días 3 y 8 tras la administración de la dosis baja de micropartículas de nimodipina con concentraciones más bajas presentes el día 15. La Tabla 7 relaciona las concentraciones de medicamento (ng/ml) en el CSF procedentes de perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, a una dosis baja (10 mg) de formulación de nimodipina microparticulada, o a una dosis alta (30 mg) de formulación de nimodipina microparticulada.

Las concentraciones de nimodipina del CSF fueron significativamente más altas que las concentraciones séricas con la administración de dosis alta y baja de micropartículas de nimodipina y todavía en el día 15 se encontraban presentes concentraciones detectables. Una de las muestras más alta en el día 3 estuvo por encima del límite de cuantificación (>500 ng/ml) y no fue re-comprobable debido a falta de muestra adicional. La significación estadística no pudo ser determinada debido al bajo número de muestras. No se detectó nimodipina en ningún instante de tiempo en los animales del placebo.

Tabla 7. Concentraciones de nimodipina (ng/ml) del CSF para cada grupo de tratamiento

Tabla 7: concentraciones de nimodipina (ng/ml) del CSF (Estudio 1)					
Grupo		Día 1, 0h	Día 3, 0h	Día 8, 0h	Día 15, 0h
Placebo	Media	0	0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
Formulación Dosis 1	Media	0	380	379	156
	SD	NA	151	NA	132
Formulación Dosis 2	Media	0	5,78*	126	63,6
	SD	NA	NA	168	88,2

Por debajo del límite de cuantificación <0,500 ng/ml

Por encima del límite de cuantificación >500 ng/ml

* Una de las dos muestras de la Formulación Dosis 2 estuvo por encima del límite de cuantificación y no mantuvo muestra suficiente para comprobaciones adicionales

N = 2 por medición

Microscopía

La Figura 13 muestra la histopatología de perros sometidos a hemorragia subaracnoidea (SAH) cuando se trataron con placebo (A) y cuando se trataron con la formulación de nimodipina microparticulada a baja dosis (B). La Figura 14 muestra planos en sección usados en experimentos del modelo canino. Los únicos hallazgos microscópicos consistieron en inflamación granulomatosa entre mínima y leve en el interior del espacio subaracnoideo del puente de Varolio y/o de la médula tanto en animales procedentes del grupo de la formulación de nimodipina microparticulada de baja dosis como en uno de 2 animales del grupo de formulación de nimodipina microparticulada de dosis alta. La inflamación se caracterizó por agregados de células gigantes que engulleron el material extraño. También se observó inflamación subaguda mínima o infiltrado perivascular linfocítico en unos pocos animales de los grupos. El último hallazgo estuvo cercanamente asociado a la inflamación granulomatosa.

Se observó degeneración entre mínima y leve en uno de dos animales del grupo del placebo y en ambos animales del grupo de micropartículas de nimodipina de baja dosis. La degeneración estuvo presente en la porción ventral del puente de Varolio y/o en la médula, y se caracterizó por espacios de cavitación parcialmente llenos con hemorragia, pequeños vasos proliferantes, y números elevados de células gliales/astrocíticas. Ocasionalmente estuvieron presentes células vacuoladas espumosas. Estuvo presente hinchado/degeneración axonal en el tejido cerebral adyacente. Este hallazgo se consideró relacionado con el procedimiento de inyección y no fue un efecto de la composición inyectada.

Se observó hemorragia meníngea y/o fibroplasia en la mayor parte de los animales examinados y que estaban probablemente relacionadas con la necropsia y/o con el procedimiento de inyección.

Los estudios microscópicos mostraron inflamación granulomatosa entre mínima y leve en el interior del espacio subaracnoideo, degeneración entre mínima y leve y hemorragia meníngea y/o fibroplasia en todos los grupos del tratamiento, es decir en el del placebo, en el de la formulación de nimodipina microparticulada de baja dosis (10 mg) y en el de la formulación de nimodipina microparticulada de alta dosis (30 mg).

Ejemplo 2. Estudio 2 – Efecto de las formulaciones de nimodipina sobre el vasoespasmo cerebral en una hemorragia subaracnoidea (SAH) Modelo de perro

MATERIALES Y MÉTODOS

Formulación

La formulación de prueba de la formulación de nimodipina que contenía una distribución uniforme de tamaño de micropartículas, se preparó combinando una solución de polímero (por ejemplo, una mezcla de glicolida-lactida al 50-50) con un solvente en presencia de nimodipina. La mezcla fue añadida a una solución acuosa que contenía surfactante para formar una emulsión y el solvente extraído para producir la formulación de nimodipina microparticulada fluida. La carga inicial de medicamento fue del 65%, es decir, el 65% de nimodipina y el 35% de polímero. El tamaño medio de partícula fue de alrededor de 52 μ .

La formulación de nimodipina microparticulada se combina con un portador farmacéutico para formar la composición farmacéutica de la invención descrita. Cuando el medio para el suministro es un aparato de inyección quirúrgica y el sitio de suministro está en relación de proximidad cercana a una arteria cerebral en un espacio subaracnoideo, un vehículo que imparte espesamiento (por ejemplo, el ácido hialurónico) se mezcla con la formulación de nimodipina microparticulada ("formulación de nimodipina 1"). Para la formulación de nimodipina 2 microparticulada ("formulación de nimodipina 2"), para el portador farmacéuticamente aceptable no se usó un vehículo que imparte espesamiento como portador farmacéuticamente aceptable. La formulación de placebo contenía las micropartículas más el vehículo, pero no nimodipina.

Grupos de tratamiento

Se asignó un total de 30 perros al estudio según se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Asignaciones de grupos de tratamiento

Tabla 8. Asignaciones de grupos (Estudio 2)		
Número de grupo	Tratamiento	Número de animales
1	Administración intracisternal de formulación de placebo microparticulada con HA seguido de Nimodipina oral	4 machos + 4 hembras
2	Administración intracisternal de formulación 1 de Nimodipina microparticulada (con HA) a la dosis 1 ^a	4 machos + 4 hembras
3	Administración intracisternal de formulación 1 de Nimodipina microparticulada (con HA) a la dosis 2 ^b	3 machos + 3 hembras
4	Administración intraventricular de formulación 2 de Nimodipina microparticulada (sin HA) a la dosis 2 ^c	4 machos + 4 hembras

^a dosis suministrada de 40 mg

^b dosis suministrada de 100 mg

^c dosis suministrada de 100 mg

Administración

La formulación de nimodipina microparticulada (Formulación 1) se administró a los grupos de tratamiento 2 y 3 con un vehículo (por ejemplo, ácido hialurónico) mediante inyección quirúrgica en el interior de la cisterna magna del

espacio subaracnoideo. La formulación de nimodipina microparticulada (Formulación 2) se administró al grupo de tratamiento 4 sin el vehículo mediante jeringa a través de un catéter (calibre 14 a calibre 18) en un ventrículo cerebral. La formulación de placebo microparticulado se administró al grupo de tratamiento 1 (Control Oral) con un vehículo (por ejemplo, ácido hialurónico) mediante inyección quirúrgica en el interior de la cisterna magna del espacio subaracnoideo. A continuación de la administración de formulación de placebo microparticulada en el día 1, el grupo de tratamiento 1 (Control Oral) recibió a continuación cápsulas de nimodipina oral (0,86 mg/kg) seis veces al día hasta el día 21. Se administró también a un grupo de placebo una formulación de placebo microparticulada con un vehículo (por ejemplo, ácido hialurónico) mediante inyección quirúrgica en el interior de la cisterna magna del espacio subaracnoideo. (Datos no representados). Los niveles de dosificación suministrados para los grupos 2, 3 y 4 tratados han sido mostrados en la Tabla 8 que antecede. Las jeringas se cargaron con las composiciones farmacéuticas teniendo en cuenta el sobrellenado necesario para rellenar el volumen muerto del sistema de suministro. Las dosis suministradas fueron de aproximadamente 40 mg (dosis 1) y de 100 mg (dosis 2). Los grupos de control oral y de placebo recibieron el artículo de control de la misma manera que los grupos tratados.

Para reconstitución/inyección, se sujetó una jeringa que comprendía diluyente, por medio de un conector, a una jeringa que comprendía la formulación de nimodipina microparticulada. En el caso de los grupos 1, 2 y 3 de tratamiento, se sometió a ciclos un émbolo para arrastrar el vehículo hacia la formulación microparticulada. La formulación farmacéutica resultante fue empujada a continuación hacia la jeringa izquierda, la cual se desconectó del conector. Para el suministro, la composición es inyectable ya sea por medio de una aguja quirúrgica o ya sea porque puede ser dotada de, e inyectada a través de, una cánula o catéter de tamaño apropiado.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

En el día 1, los perros se pesaron, se recogió sangre basal, y se monitorizaron la presión sanguínea, la temperatura, la frecuencia cardíaca, el oxígeno y los gases de la sangre mediante el procedimiento quirúrgico. Se realizó angiografía cerebral a través de una arteria vertebral. Se capturaron imágenes usando idénticos factores de exposición y amplificación para cada angiograma. Se incluyó un estándar de amplificación interna en cada angiograma.

En el caso de los grupos de tratamiento 1, 2 y 3, tras la angiografía, los animales se pusieron boca abajo y se puncionó la cisterna magna percutáneamente con una aguja espinal de calibre 14. Se permitió que un volumen objetivado de 0,3 ml/kg de CSF drenara espontáneamente, después de lo cual se extrajeron 0,5 ml/kg de sangre fresca, autóloga, arterial, no heparinizada desde el catéter femoral y se inyectó en la cisterna magna a una velocidad de aproximadamente 5 ml/minuto. Se inyectó aproximadamente la mitad del volumen de sangre, a continuación se administró la formulación de placebo microparticulada o la formulación de nimodipina microparticulada a una velocidad de aproximadamente 5 ml/minuto. Una vez completada la administración de formulación de placebo o de nimodipina (dosis 1 y dosis 2), se inyectó la sangre restante. La aguja se retiró inmediatamente después de la inyección. El animal se inclinó 30° cabeza abajo durante la inyección de sangre cisternal y permaneció en esa posición durante 15 minutos a continuación de completarse la inyección. El animal se puso en posición supina, se retiró el catéter femoral y se ligó la arteria femoral. La incisión se cerró de una forma estándar.

En el caso del grupo de tratamiento 4, la formulación de nimodipina microparticulada fue administrada a modo de inyección única a través de un catéter (calibre 14) en el ventrículo lateral a una velocidad de 5 ml/minuto.

En el día 3, los perros se pusieron bajo anestesia general y se repitió la inyección de sangre cisternal (en el caso de los grupos de tratamiento 1, 2 y 3) o la administración intraventricular (en el caso del grupo de tratamiento 4). En los días 8 y 15, los animales fueron anestesiados, y se repitió la angiografía y la extracción de CSF desde la cisterna magna. Tras la angiografía en el día 15, los animales no se recuperaron de la anestesia. Se sometieron a eutanasia bajo la anestesia, fueron perfundidos con solución salina tamponada de fosfato y a continuación con formalina tamponada neutra, y los cerebros sometidos a análisis histológico según se ha descrito con anterioridad.

Se evaluó el vasoespasma comparando los diámetros de las arterias basales en los días 1, 8 y 15. Los datos angiográficos fueron analizados de manera independiente por dos revisores que fueron cegados respecto al grupo animal. Los cinco diámetros de lumen medios para cada animal fueron promediados a continuación para obtener un diámetro medio de lumen para cada animal en cada instante de tiempo. Se determinó el porcentaje de vasoespasma individual para cada animal para los días 8 y 15 usando la fórmula (1):

$$\frac{[\text{DiámetroMedioDeLumenDeSeguimiento}(\text{Día}8\text{ o }15)] - [\text{DiámetroMedioDeLumenDeLíneaBase}(\text{Día}1)]}{\text{DiámetroMedioDeLumenDeLíneaBase}} \times 100 \quad (1)$$

Se determinó también el porcentaje medio de vasoespasma para los días 8 y 15 para cada grupo. La Figura 15 muestra los cambios de porcentaje (%) en los diámetros medios de la arteria basilar a partir del valor de base siguiente al tratamiento en la cisterna magna del espacio subaracnoideo con la formulación 1 de nimodipina, dosis 1 (40 mg), con la formulación 1 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), y con el control oral, así como a continuación de la administración de la formulación 2 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), a un ventrículo cerebral. La Tabla 9 resume el

error medio y estándar y la desviación media y estándar para el porcentaje de vasoespasmo.

Tabla 9. Resumen de datos de porcentaje de vasoespasmo a partir de la revisión de angiogramas

Tabla 9: Resumen de datos a partir de revisión de angiogramas (Estudio 2)				
	Control Día 8	Formulación 1, 40 mg Día 8	Formulación 1, 100 mg Día 8	Formulación 2, 100 mg Día 8
Media	-27,89%	-13,27%	-9,38%	-8,08%
Error Estándar	0,0300	0,0529	0,0558	0,0392
	Control Día 15	Formulación 1, 40 mg Día 15	Formulación 1, 100 mg Día 15	Formulación 2, 100 mg Día 15
Media	-11,67%	-3,60%	-12,73%	1,13%
Error Estándar	0,0454	0,0430	0,0355	0,0326

- 5 El ejemplo muestra que en el día 8, los animales de control tratados con nimodipina oral tuvieron la mayor reducción de diámetro de la arteria basilar en comparación con el valor de base, seguidos por los animales tratados con la formulación 1 a una dosis de 40 mg, seguidos por los animales tratados con formulación 1 a una dosis de 100 mg, y seguidos por los animales tratados con la formulación 2 a una dosis de 100 mg mediante suministro intraventricular. Los animales tratados con la formulación 2 a una dosis de 100 mg mediante suministro intraventricular mostraron la reducción más baja en el diámetro de la arteria basilar. La totalidad de las tres formulaciones fueron estadísticamente significativas en el día 8 cuando se compararon con el control. En el día 15, el control y la dosis de 100 mg de la formulación 1 tuvieron reducciones similares en el diámetro de la arteria basilar, la formulación 1 a una dosis de 40 mg fue inferior, y la formulación 2 a una dosis de 100 mg no tuvo ninguna reducción o una ligera dilatación del diámetro de la arteria basilar en comparación con el valor de base. En el día 15, solamente la formulación 2 a una dosis de 100 mg fue estadísticamente significativa en comparación con el control. Este ejemplo mostró que la totalidad de las tres formulaciones estaban capacitadas para reducir el vasoespasmo en comparación con el control de nimodipina oral en el día 7, y que la formulación 2 a una dosis de 100 mg estaba capacitada para reducir el vasoespasmo en comparación con el control de nimodipina oral en el día 15.

20 *Observaciones de comportamiento (Estudio 2)*

Se realizaron observaciones en cuanto a morbilidad, mortalidad, lesiones y la disponibilidad de alimento y agua, dos veces al día para todos los animales. Se midieron los pesos corporales y se registraron con anterioridad a la aleatorización y semanalmente durante el estudio. Se realizó un examen físico completo sobre todos los animales por medio de una prueba previa de un veterinario de la plantilla.

Se realizaron observaciones de comportamiento por parte de un veterinario de la plantilla diariamente para cada animal involucrado en el estudio. El comportamiento de cada animal fue examinado por un veterinario de la plantilla diariamente. Se proporcionaron puntuaciones de comportamiento según el comportamiento perteneciente a categorías de comportamiento de apetito, actividad y defecto neurológico de acuerdo con las Tablas 3-5 anteriores.

No existieron cambios consistentes o importantes en el apetito o en la actividad, ni cambios en la función neurológica.

35 *Análisis sérico (Estudio 2)*

Las Tablas 10a-10g relacionan las concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se trataron con la formulación 1 de nimodipina, dosis 1 (40 mg), con la formulación 1 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), y con un control oral, así como a continuación de la administración de la formulación 2 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), a un ventrículo cerebral. La Figura 16 muestra un gráfico de concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) a través del tiempo en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se trataron con formulación 1 de nimodipina, dosis 1 (40 mg), formulación 1 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), y control oral, así como a continuación de la administración de la formulación 2 de nimodipina, dosis 2 (100 mg) a un ventrículo cerebral.

La Figura 16 y las Tablas 10a-10g muestran que la formulación 1 a una dosis de 40 mg y a una dosis de 100 mg, mostraron ambas concentraciones pico de plasma en el día 3, la formulación 2 a una dosis de 100 mg mostró concentración pico de plasma en el día 4, y la nimodipina oral tuvo una concentración pico de plasma en el día 7. La formulación 1 a 40 mg tuvo la concentración pico más baja (8,3 ng/ml), mientras que la formulación 1 a 100 mg, la formulación 2 a 100 mg y el control con nimodipina oral tuvieron todas aproximadamente las mismas concentraciones pico (13,6 ng/ml y 14,6 ng/ml, respectivamente). El ejemplo mostró que todas las formulaciones

tenían concentraciones de plasma a, o por debajo de, las concentraciones máximas de plasma vistas en el control con nimodipina oral.

Tabla 10. Concentraciones séricas del medicamento (ng/ml) (Estudio 2)

Tabla 10a: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 1, 0h	Día 1, 1h	Día 1, 3h	Día 1, 6h
Control	Media	BLQ<0,200	BLQ<0,200	BLQ<0,200	0,3
	SD	NA	NA	NA	0,6
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 40 mg	Media	BLQ<0,200	2,6	2,4	2,3
	SD	NA	0,7	1,4	0,9
	#	8	8	7	8
Formulación 1, 100 mg	Media	BLQ<0,200	6,3	5,0	4,9
	SD	NA	2,6	2,5	2,1
	#	6	6	6	6
Formulación 2, 100 mg	Media	BLQ<0,200	5,4	4,2	4,5
	SD	NA	1,0	0,8	0,9
	#	8	8	8	8
Tabla 10b: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 1, 12h	Día 1, 18h	Día 1, 24h	Día 1, 36h
Control	Media	0,9	1,8	3,4	6,5
	SD	0,5	0,8	1,9	5,5
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 40 mg	Media	3,6	4,4	5,4	7,0
	SD	1,9	2,3	2,7	3,4
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 100 mg	Media	5,7	7,5	8,3	10,6
	SD	2,1	2,7	3,2	4,7
	#	6	6	6	6
Formulación 2, 100 mg	Media	6,0	8,3	9,6	12,2
	SD	1,9	3,1	3,8	5,8
	#	8	8	8	8
Tabla 10c: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml)					
Grupo		Día 3, 0h	Día 4, 0h	Día 5, 0h	Día 6, 0h
Control	Media	8,9	9,4	7,0	10,5
	SD	4,8	7,7	6,4	6,4
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 40 mg	Media	8,3	6,4	5,2	4,5
	SD	4,0	2,0	1,8	1,4
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 100 mg	Media	13,6	11,6	10,4	9,0
	SD	6,1	5,2	4,7	4,5
	#	6	6	6	6

Formulación 2, 100 mg	Media	13,0	14,6	12,8	11,8
	SD	5,4	5,1	3,7	3,7
	#	8	8	8	8
Tabla 10d: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 7, 0h	Día 8, 0h	Día 9, 0h	Día 10, 0h
Control	Media	14,6	8,1	7,0	6,3
	SD	18,8	10,5	4,8	5,4
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 40 mg	Media	3,9	3,9	3,3	2,9
	SD	0,9	0,9	1,1	0,8
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 100 mg	Media	8,1	7,8	6,4	5,4
	SD	3,9	3,9	3,0	2,6
	#	6	6	6	6
Formulación 2, 100 mg	Media	11,7	12,7	13,6	13,7
	SD	4,5	4,2	4,1	4,3
	#	8	8	8	8
Tabla 10e: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 12, 0h	Día 14, 0h	Día 16, 0h	Día 18, 0h
Control	Media	3,5	2,6	4,3	5,2
	SD	2,3	1,2	3,8	4,6
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 40 mg	Media	2,0	1,4	1,4	0,9
	SD	0,8	0,7	0,6	0,4
	#	8	8	6	6
Formulación 1, 100 mg	Media	4,0	3,4	3,0	2,1
	SD	2,3	1,8	1,2	1,0
	#	6	6	4	4
Formulación 2, 100 mg	Media	10,7	8,1	5,1	3,6
	SD	4,2	3,4	2,4	2,0
	#	8	8	6	6
Tabla 10f: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 21, 0h	Día 28, 0h	Día 38, 0h	Día 42, 0h
Control	Media	4,2	BLQ<0,200	BLQ<0,200	BLQ<0,200
	SD	4,3	NA	NA	NA
	#	8	4	3	3
Formulación 1, 40 mg	Media	0,5	0,1		BLQ<0,200
	SD	0,3	0,2	NA	NA
	#	6	6	5	6
Formulación 1, 100 mg	Media	1,3	0,2	BLQ<0,200	BLQ<0,200
	SD	0,7	0,3	NA	NA
	#	4	4	2	2

Formulación 2, 100 mg	Media	1,6	0,7	BLQ<0,200	BLQ<0,200
	SD	1,0	1,0	NA	NA
	#	6	3	1	1
Tabla 10g: Concentraciones de Nimodipina del Plasma (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo	Día 49, 0h				
Control	Media	BLQ<0,200			
	SD	NA			
	#	3			
Formulación 1, 40 mg	Media	BLQ<0,200			
	SD	NA			
	#	5			
Formulación 1, 100 mg	Media	BLQ<0,200			
	SD	NA			
	#	2			
Formulación 2, 100 mg	Media	BLQ<0,200			
	SD	NA			
	#	1			

Análisis de fluido cerebroespinal (CSF) (Estudio 2)

Las Tablas 11a-11b relacionan las concentraciones de medicamento del CSF (ng/ml) en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se trataron con formulación 1 de nimodipina, dosis 1 (40 mg), con formulación 1 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), y con control oral, así como seguido de administración de la formulación 2 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), a un ventrículo cerebral. La Figura 17 muestra un gráfico de las concentraciones de medicamento del CSF (ng/ml) a través del tiempo en perros sometidos a hemorragia subaracnoidea, cuando se trataron con formulación 1 de nimodipina, dosis 1 (40 mg), con formulación 1 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), y con control oral, así como seguido de la administración de formulación 2 de nimodipina, dosis 2 (100 mg), a un ventrículo cerebral.

La Figura 17 y las Tablas 11a-11b muestran que el control con formulación de nimodipina oral, a una dosis de 0 mg, la formulación 1, a una dosis de 100 mg, y la formulación 2, a una dosis de 100 mg, presentaron todas unas concentraciones pico de nimodipina del CSF en el día 3. El control con nimodipina oral tuvo una concentración pico de nimodipina del CSF de 1,6 ng/ml, la formulación a una dosis de 140 mg tuvo una concentración pico de nimodipina del CSF de 1763,5 ng/ml, la formulación 1 a una dosis de 100 mg tuvo una concentración pico de nimodipina del CSF de 3028,5 ng/ml, y la formulación 2 a una dosis de 100 mg tuvo una concentración pico de nimodipina del CSF de 1896,5 ng/ml. El control con nimodipina oral tuvo concentraciones de CSF detectables hasta el día 8, la formulación a dosis de 140 mg y de 100 mg tuvo concentraciones de CSF detectables hasta el día 35, y la formulación 2 a dosis de 100 mg tuvo una concentración de CSF detectable hasta el día 42. Este ejemplo mostró que ambas formulaciones 1 y 2 fueron capaces de tener concentraciones de nimodipina de CSF significativamente más altas que el control con nimodipina oral y fueron capaces de mantener esas concentraciones durante un período de tiempo más largo. Este ejemplo muestra que tanto la formulación 1 como la formulación 2 fueron capaces de generar concentraciones altas de nimodipina en el CSF mientras mantenían concentraciones de nimodipina del plasma a, o por debajo de, niveles máximos con nimodipina oral de control. Este ejemplo muestra que los niveles altos de concentraciones de nimodipina del CSF alcanzados con las formulaciones de nimodipina microparticulada cuando se administraron localmente (ya sea mediante administración cisternal o ya sea mediante administración ventricular), fueron capaces de reducir el vasoespasmo en perros con hemorragia subaracnoidea.

Tabla 11. Concentraciones de nimodipina de CSF (ng/ml) para cada grupo de tratamiento (Estudio 2)

Tabla 11a: Concentraciones de Nimodipina del CSF (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 1, 0h	Día 3, 0h	Día 8, 0h	Día 15, 0h
Control	Media	BLQ<0,500	1,6	0,5	BLQ<0,500
	SD	NA	1,2	0,7	NA
	#	8	7	8	7

Formulación 1, 40 mg	Media	BLQ<0,500	1763,5	476,0	127,6
	SD	NA	1122,2	311,8	94,4
	#	8	8	8	8
Formulación 1, 100 mg	Media	BLQ<0,500	3028,5	1210,6	325,0
	SD	NA	2347,0	648,2	342,0
	#	6	6	5	6
Formulación 2, 100 mg	Media	BLQ<0,500	1896,5	1254,8	273,8
	SD	NA	803,4	697,7	245,8
	#	8	8	8	8
Tabla 11b: Concentraciones de Nimodipina del CSF (ng/ml) (Estudio 2)					
Grupo		Día 28, 0h	Día 35, 0h	Día 42, 0h	Día 49, 0h
Control	Media	BLQ<0,500	BLQ<0,500	BLQ<0,500	BLQ<0,500
	SD	NA	NA	NA	NA
	#	7	4	3	
Formulación 1, 40 mg	Media	9,0	1,3	BLQ<0,500	BLQ<0,500
	SD	7,4	1,1	NA	NA
	#	6	5	5	4
Formulación 1, 100 mg	Media	30,5	1,3	BLQ<0,500	BLQ<0,500
	SD	30,6	1,9	NA	NA
	#	4	2	2	2
Formulación 2, 100 mg	Media	14,6	10,9	1,6	BLQ<0,500
	SD	13,5	NA	NA	NA
	#	3	1	1	1

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o reducción de la incidencia o la gravedad de una complicación retardada asociada a una lesión de cerebro en un mamífero que lo necesite, cuya
5 lesión de cerebro incluye la interrupción de al menos una arteria cerebral, en donde la al menos una complicación retardada se selecciona en el grupo consistente en un microtromboembolismo, una isquemia de difusión cortical, una isquemia cerebral retardada y un vasoespasmo angiográfico; comprendiendo dicha composición:
- (i) una formulación microparticulada de un bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, cuya formulación
10 microparticulada comprende una suspensión de micropartículas de distribución de tamaño uniforme formada a partir de una matriz de polímero impregnada con el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje, y
- (ii) un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende ácido
15 hialurónico;
- en donde la composición es fluida y está formulada para inyección parenteral.
- 2.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la al menos una complicación retardada se
20 selecciona en el grupo consistente en un microtromboembolismo, una isquemia de difusión cortical, y una isquemia cerebral retardada causada por isquemia de difusión cortical o por la formación de microtromboembolos.
- 3.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha composición
25 está capacitada para liberar el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje dentro de una vida media comprendida en la gama de 1 día a 30 días.
- 4.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, para su administración a un ventrículo
cerebral.
- 5.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 4, en donde el ventrículo cerebral se selecciona en el
30 grupo consistente en un ventrículo lateral, un tercer ventrículo, un cuarto ventrículo o una combinación de los mismos.
- 6.- Una composición según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su administración al espacio
35 subaracnoideo.
- 7.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición está adaptada para ser transportada por el fluido cerebroespinal para su puesta en contacto con la arteria cerebral afectada por la lesión de cerebro.
- 8.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el bloqueante del canal del
40 calcio activado por voltaje se dispersa a través de las micropartículas.
- 9.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el portador farmacéuticamente aceptable es un compuesto de gel tal como un hidrogel biodegradable.
- 45 10.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende menos de un 5% de ácido hialurónico.
- 11.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el portador
50 farmacéuticamente aceptable comprende menos de un 2,3% de ácido hialurónico.
- 12.- una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje es un bloqueante del canal del calcio de dihidro-piridina, tal como nimodipina.
- 55 13.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 12, en donde la formulación microparticulada comprende un 65% de nimodipina y un 35% de polímero.
- 14.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 12 o en la reivindicación 13, en donde el tamaño
60 medio de las micropartículas es de aproximadamente 52 μm .
- 15.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el polímero es un polímero de liberación lenta tal como poli (D,L-lactida-co-glicolida), poli(ortoéster), poli(anhídrido) o polilactida-poliglicolida.
- 65 16.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el bloqueante del canal del calcio activado por voltaje se selecciona en el grupo consistente en bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo L, bloqueante del canal del calcio activado por voltaje de tipo N, bloqueante del canal del calcio

activado por voltaje de tipo P/Q, o una combinación de los mismos.

5 17.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la lesión de cerebro es un aneurisma, una lesión traumática repentina de cabeza, una hemorragia subaracnoidea (SAH), o una combinación de los mismos.

18.- una composición según se reivindica en la reivindicación 17, en donde la lesión de cerebro es una hemorragia subaracnoidea.

10 19.- Una composición según se reivindica en la reivindicación 18, en donde la lesión de cerebro da como resultado una perfusión cerebral disminuida.

15 20.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la complicación retardada comprende además un hematoma intracerebral, una hemorragia intraventricular, un estado de fiebre, un déficit de comportamiento, un déficit neurológico, un infarto cerebral, muerte de células neuronales, o una combinación de los mismos.

20 21.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición está adaptada para ejercer un efecto farmacológico predominantemente localizado.

22.- Una composición según se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el tamaño de las micropartículas está comprendido desde aproximadamente 30 μm a aproximadamente 80 μm .

FIG. 1

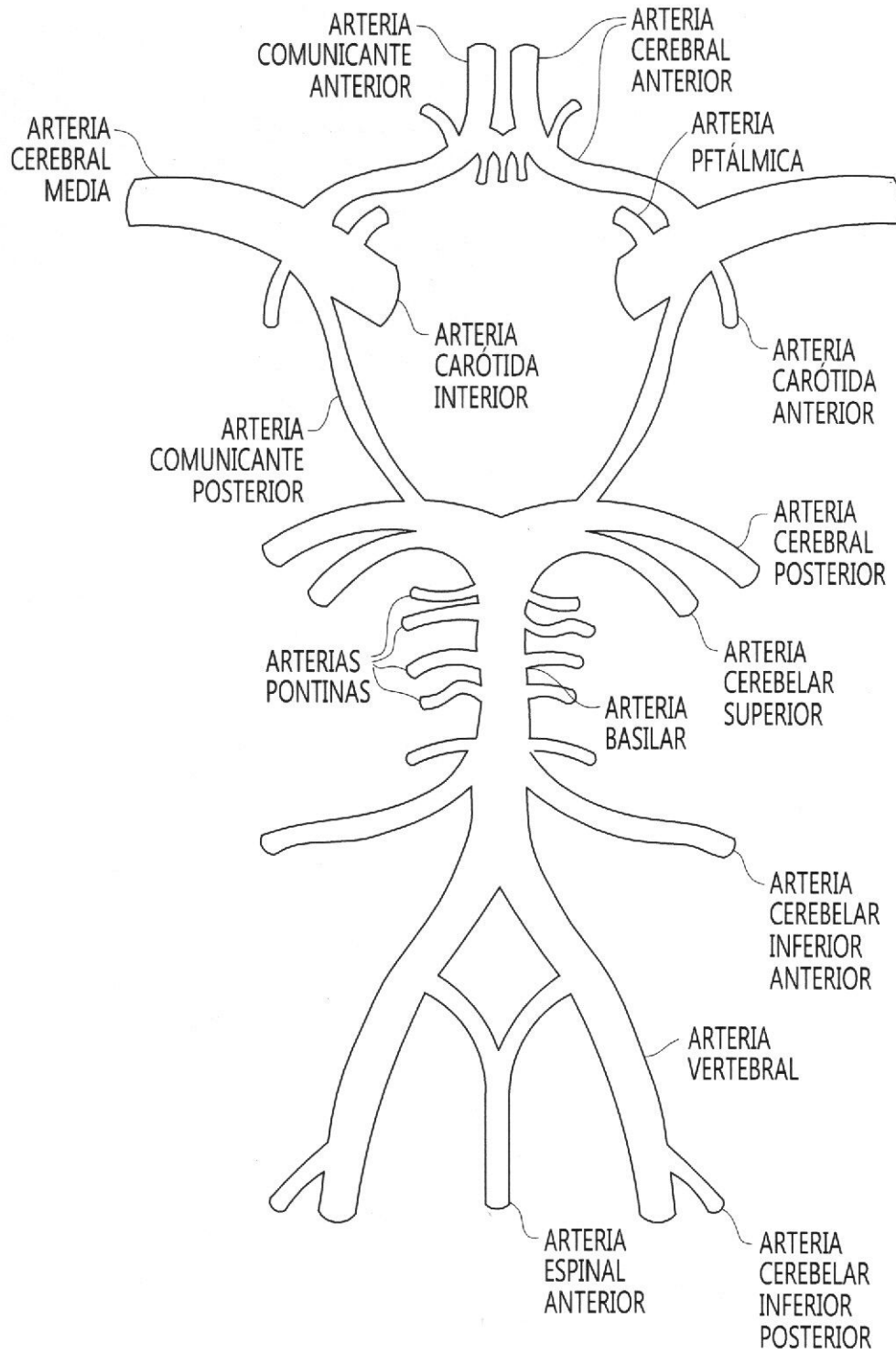


FIG. 2A

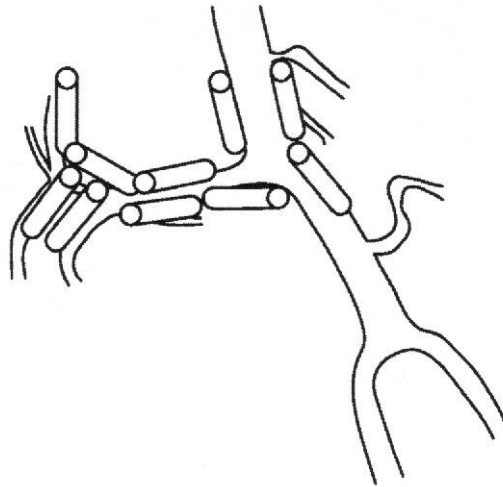


FIG. 2B

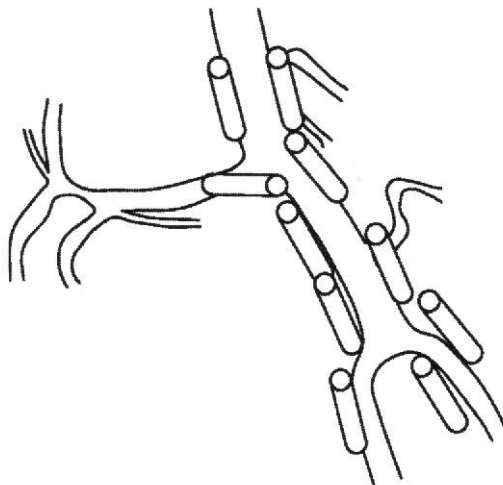


FIG. 2C

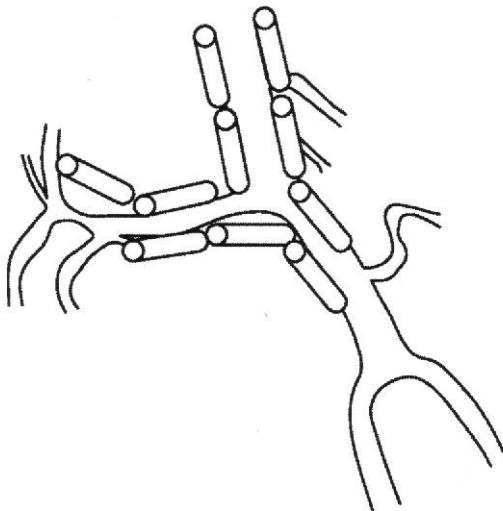
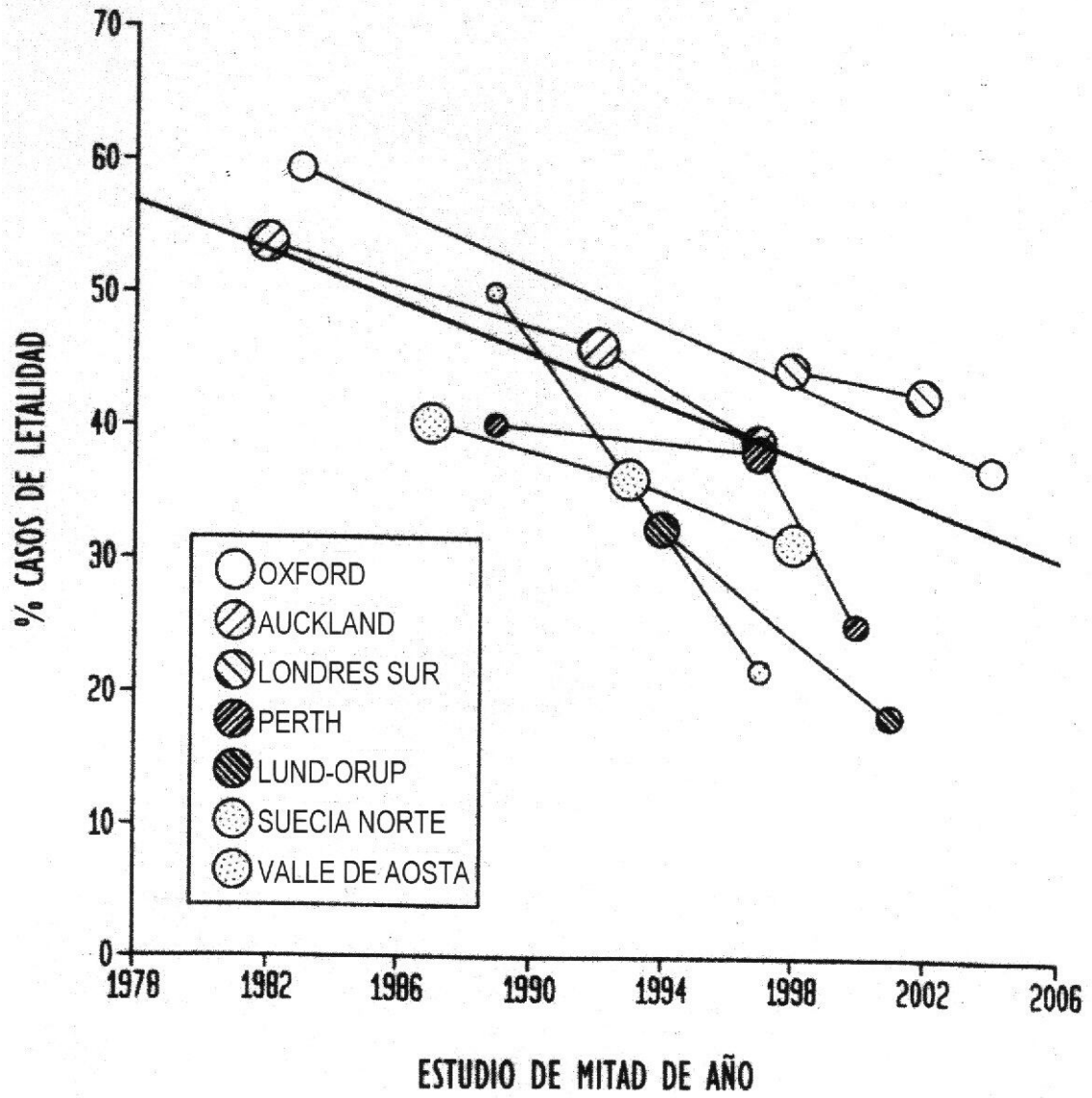


FIG. 3



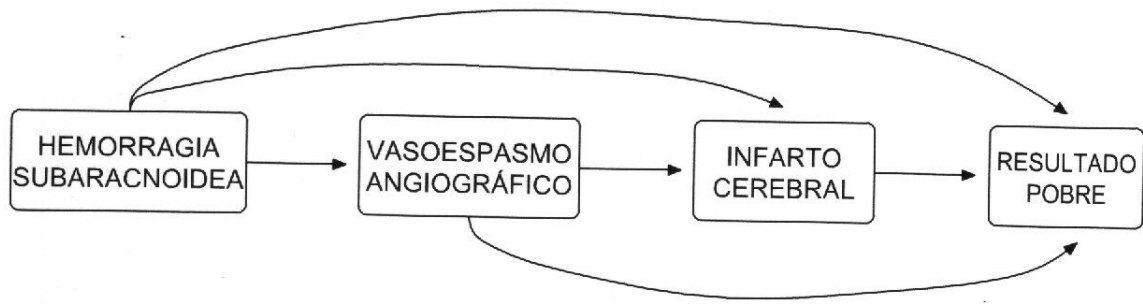


FIG. 4A

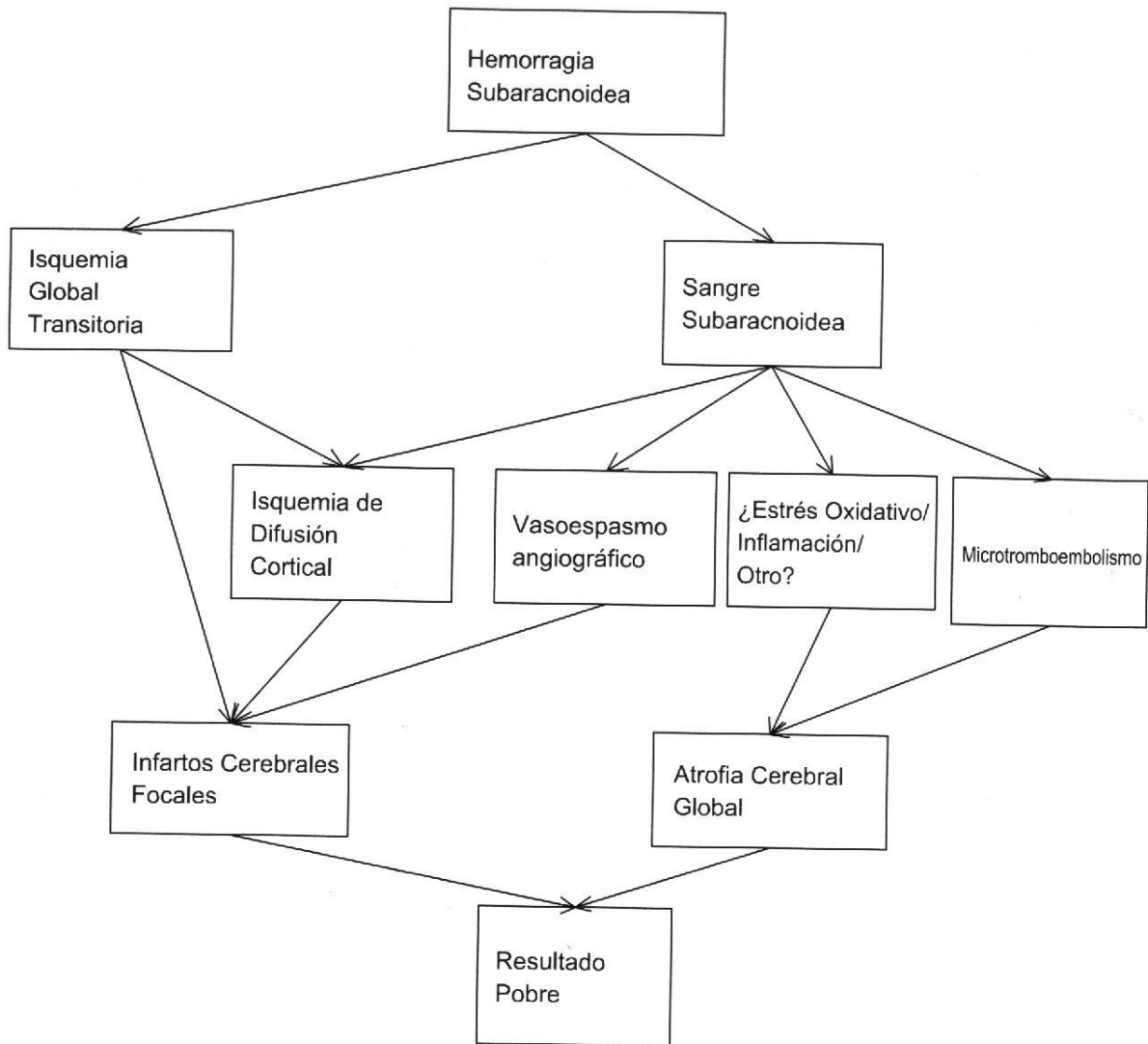


FIG. 4B

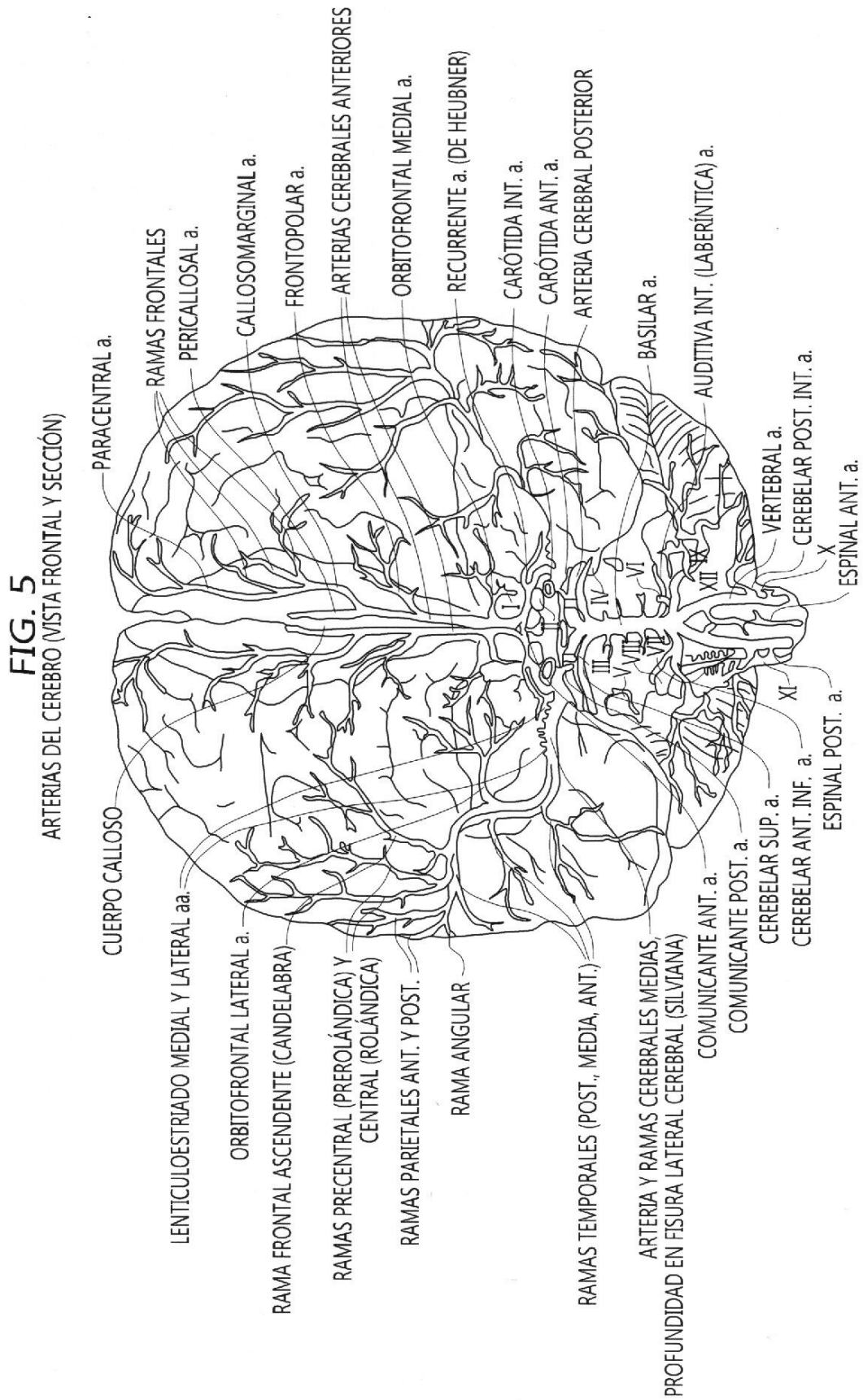


FIG. 6

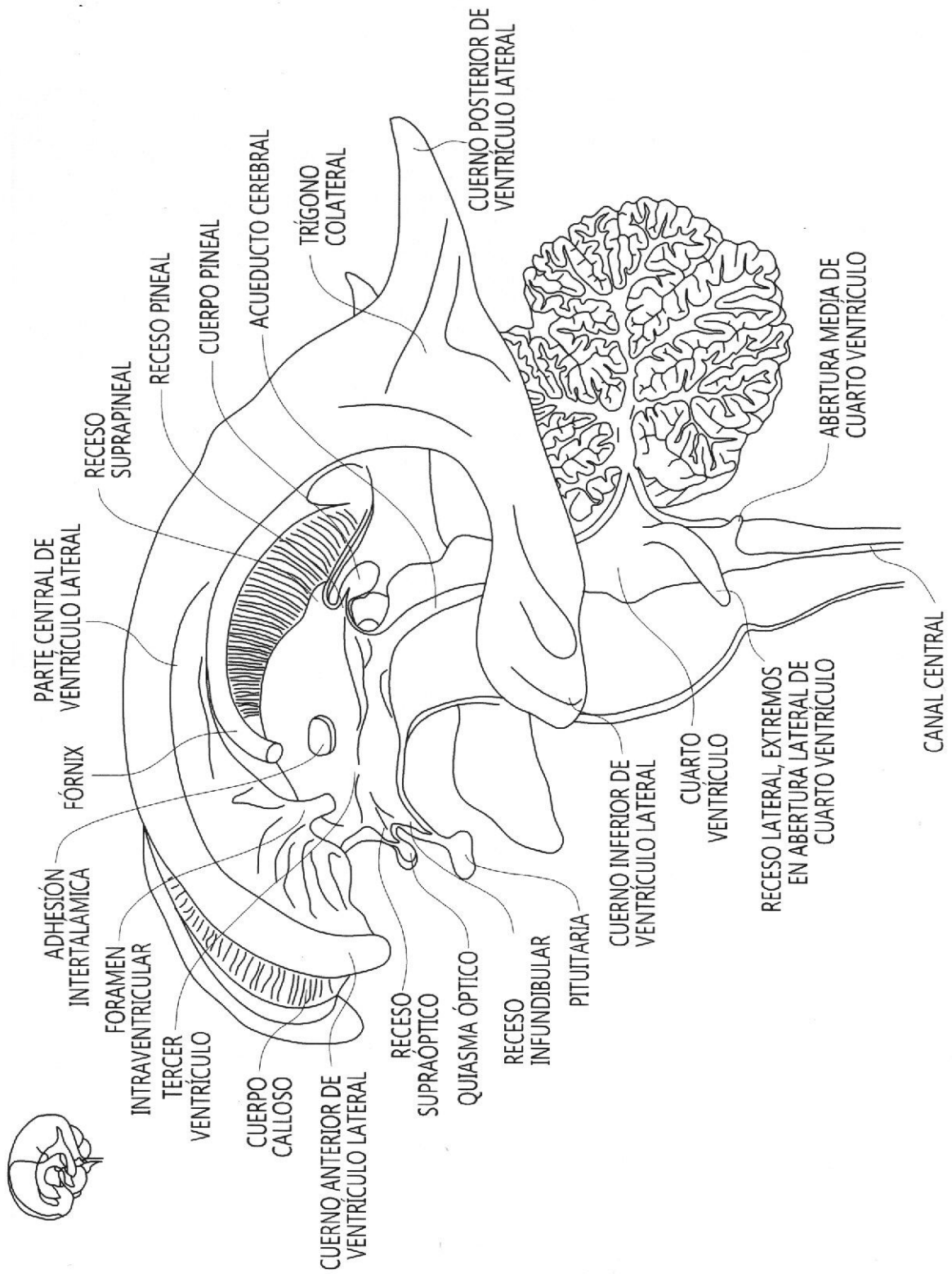


FIG. 7

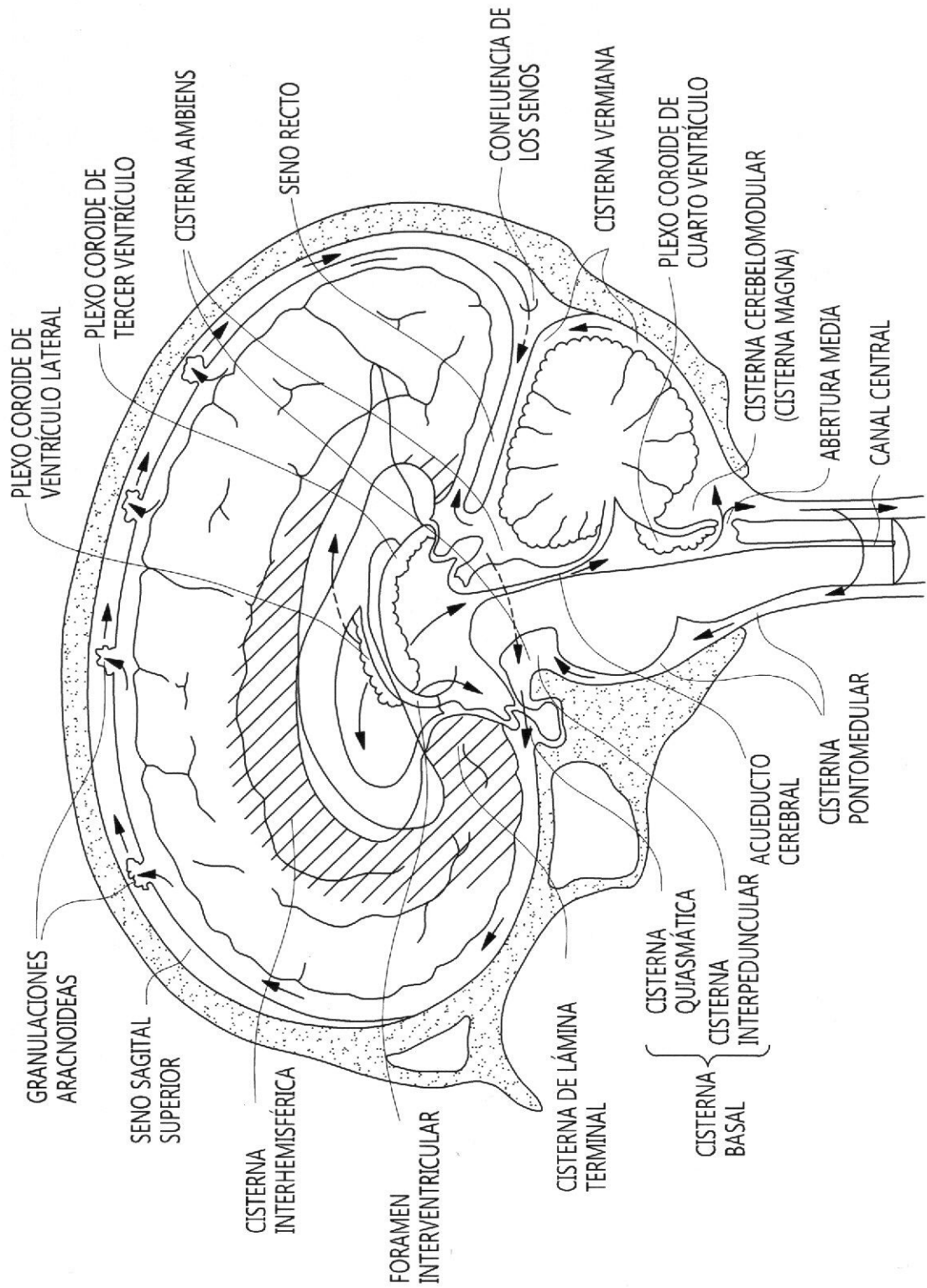


FIG. 8A

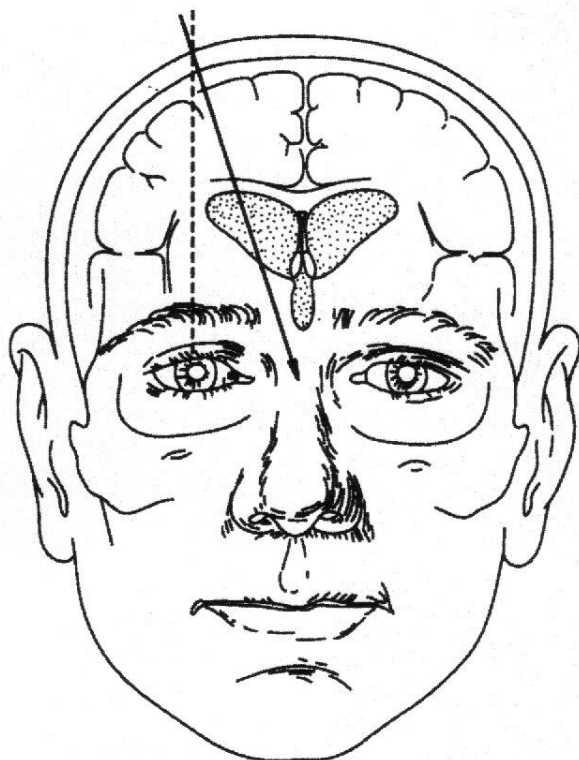


FIG. 8B
LÍNEA MEDIA
PUPILAR

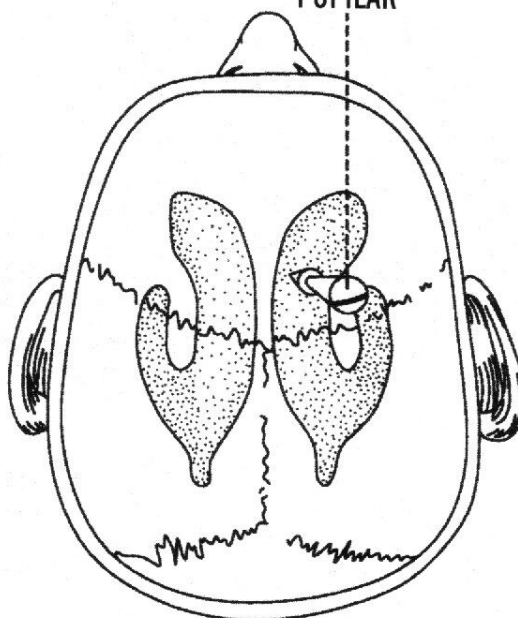


FIG. 8C

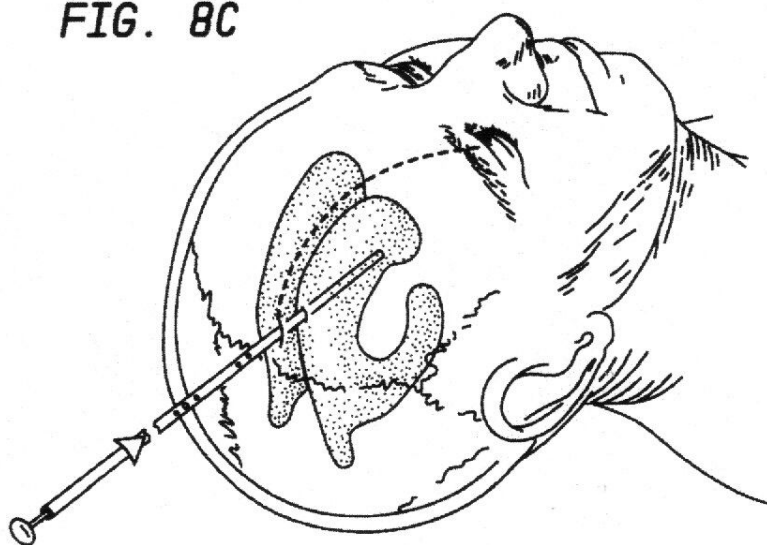


FIG. 9

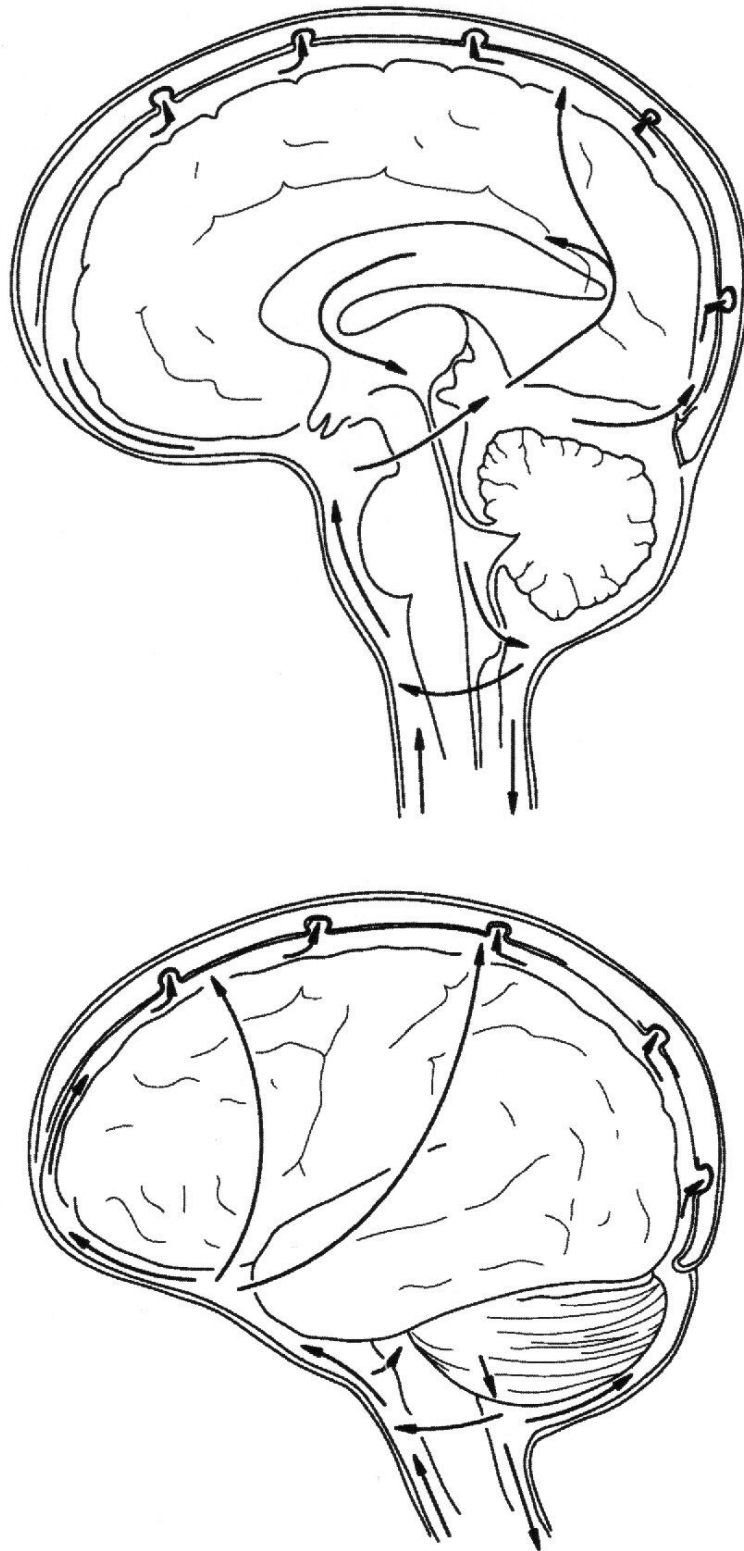


FIG. 10

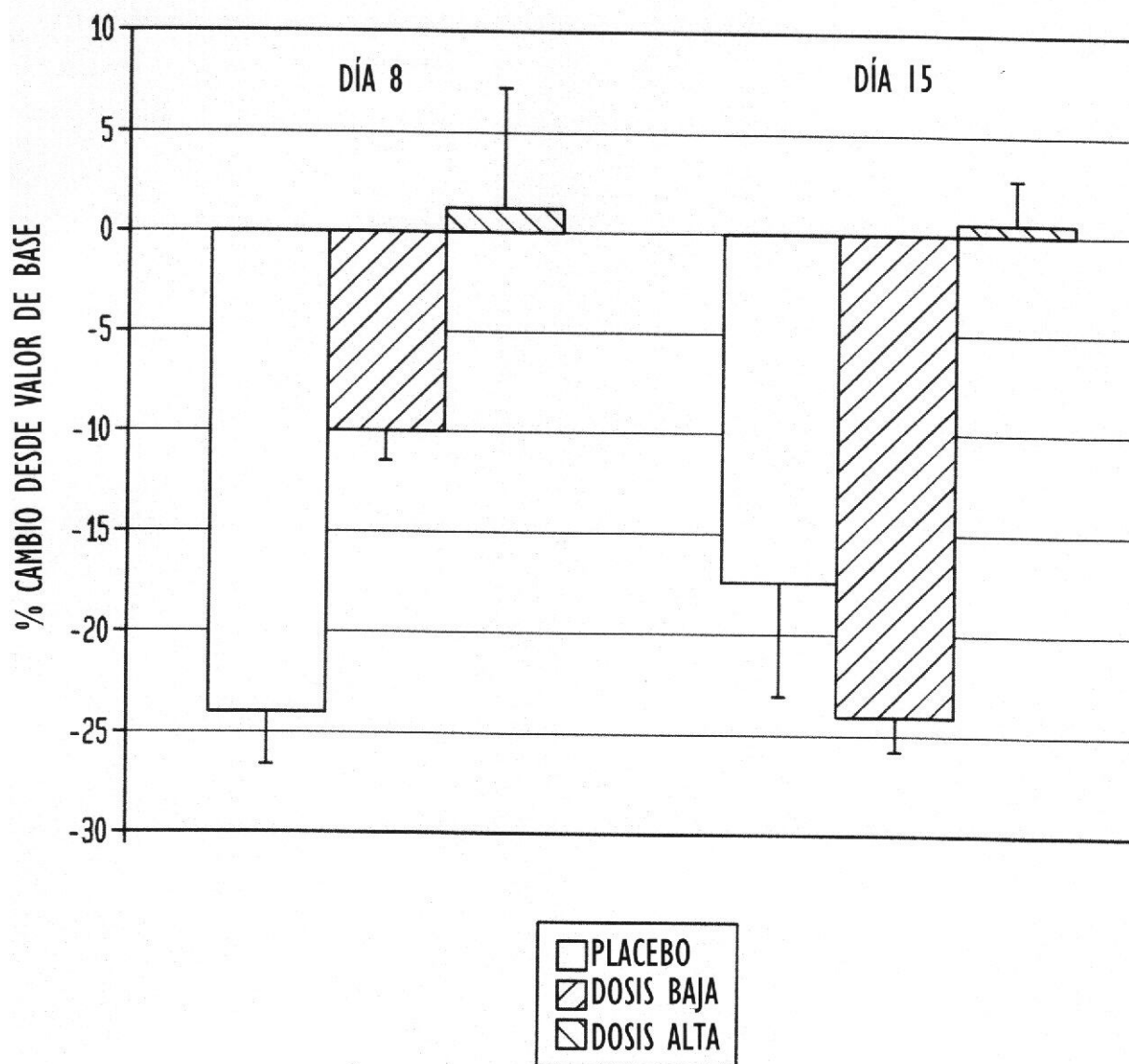


FIG. 11
PUNTUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO

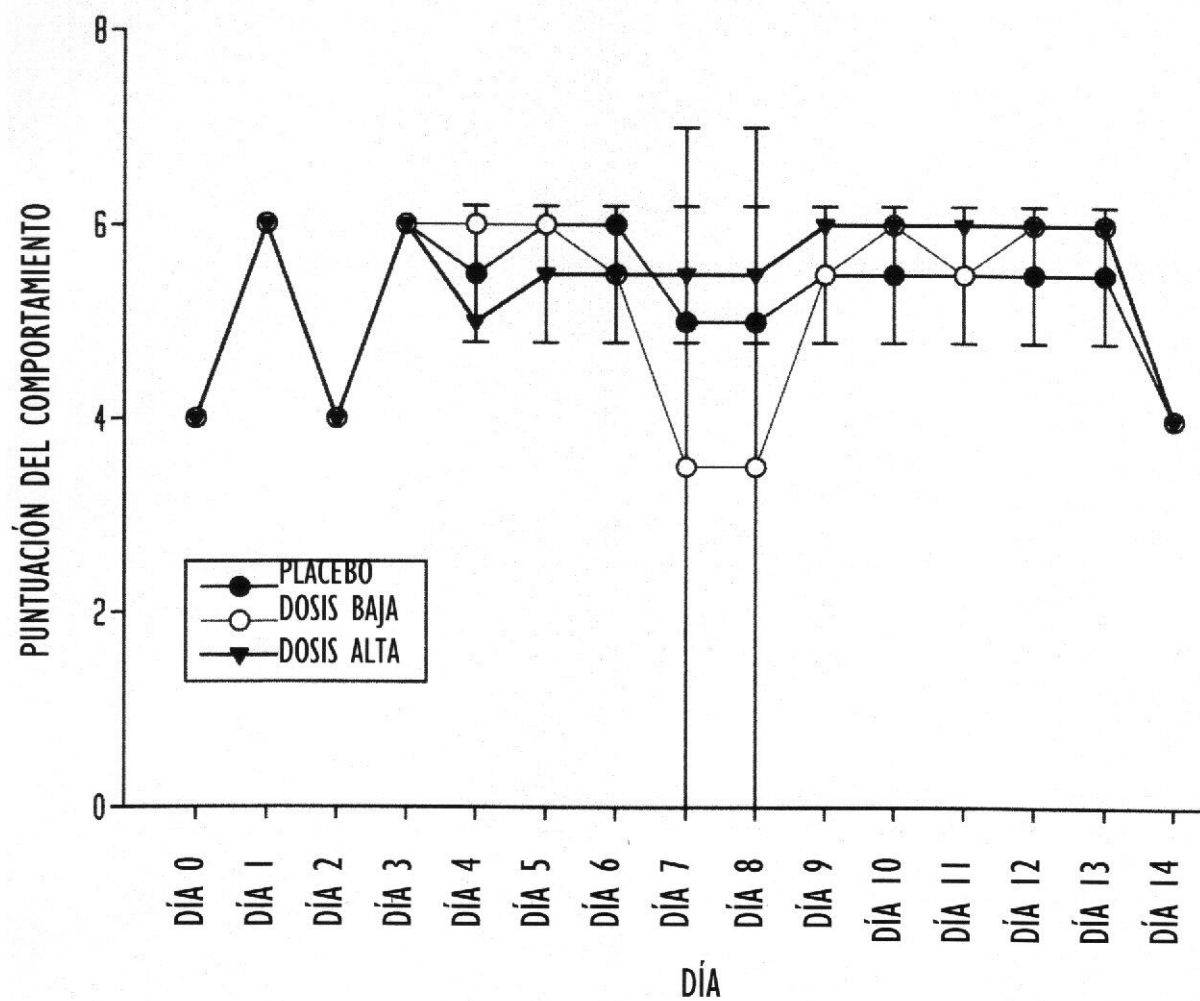


FIG. 12

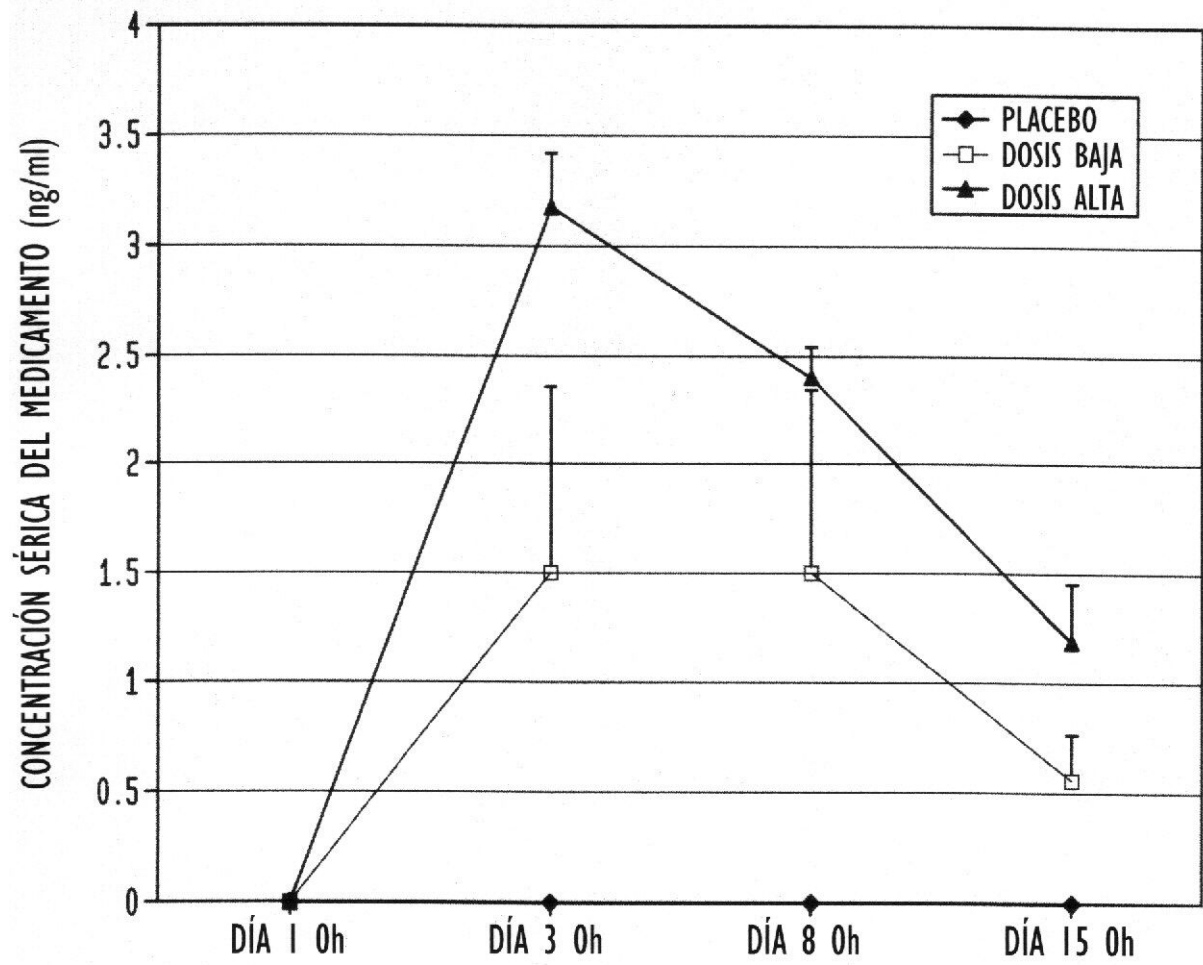


FIG. 13

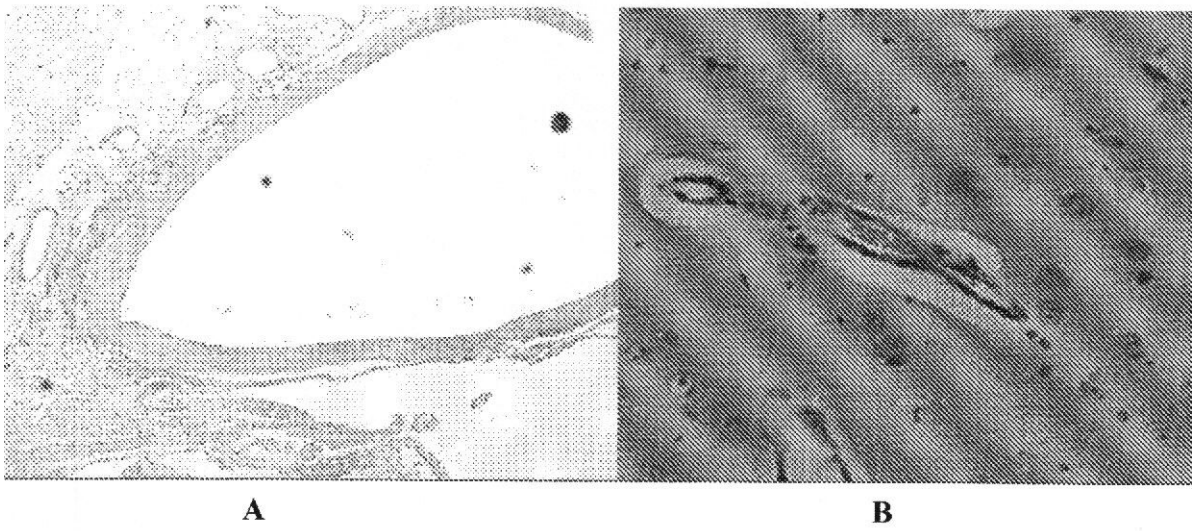


FIG. 14

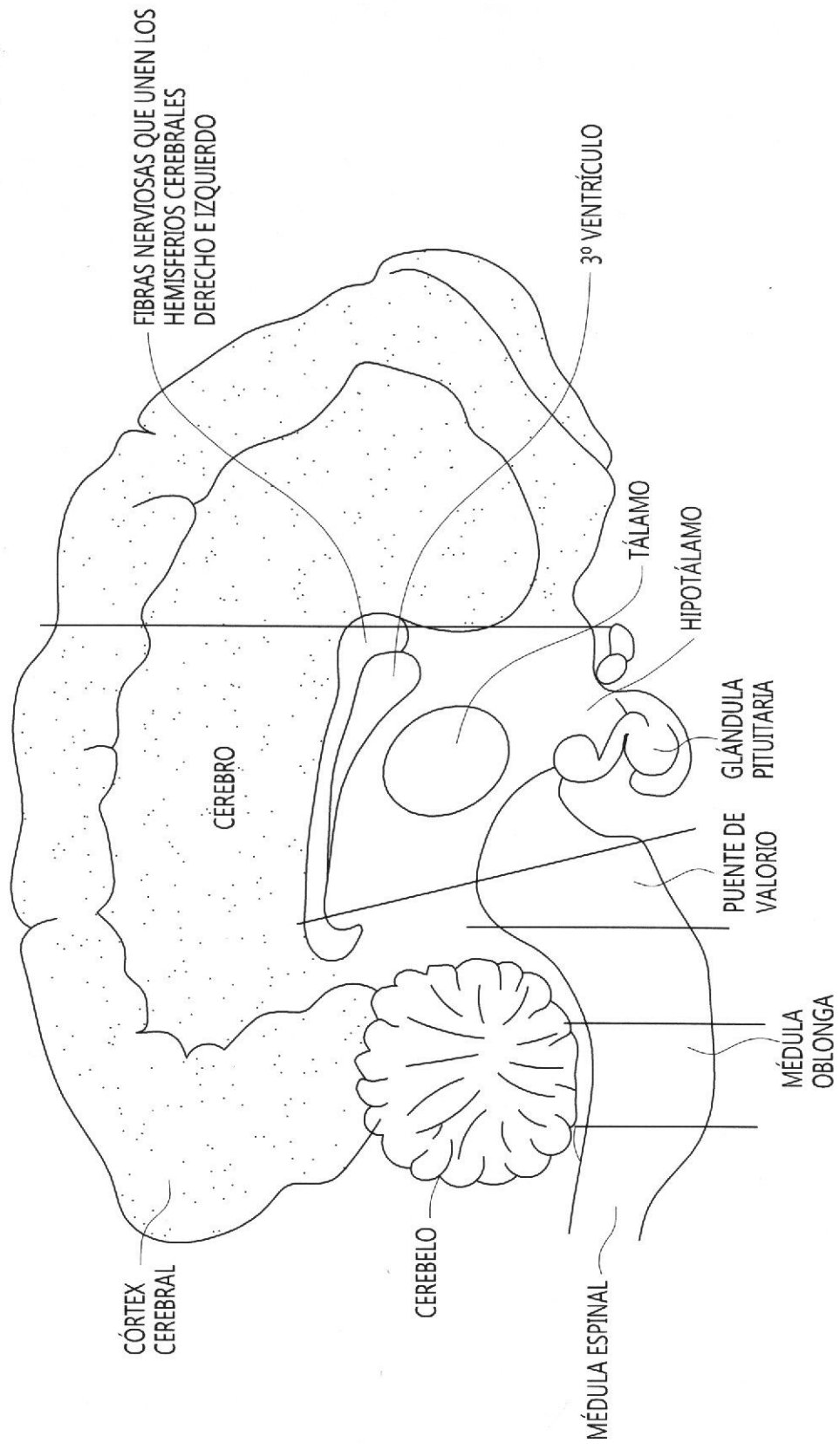


FIG. 15

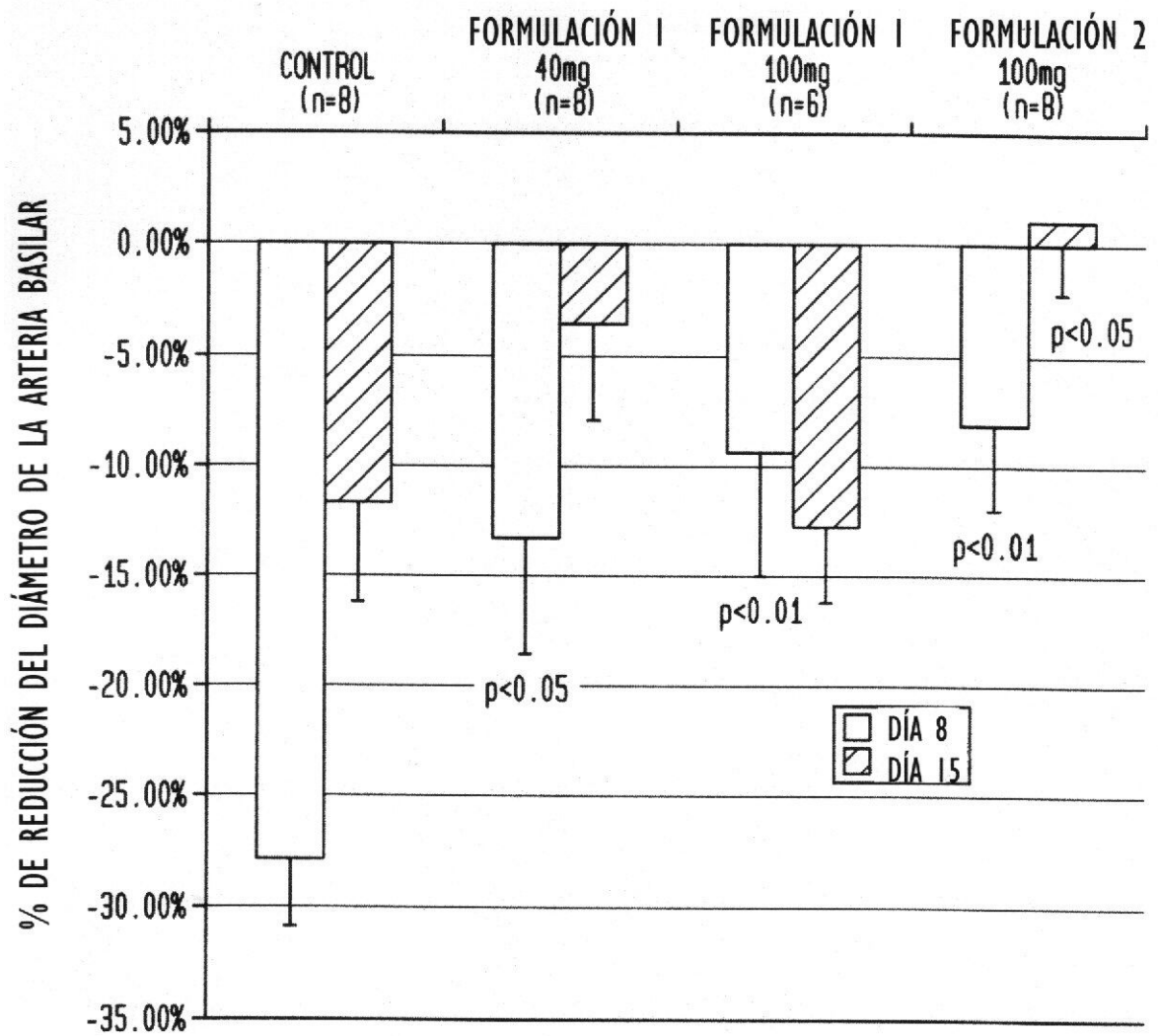


FIG. 16

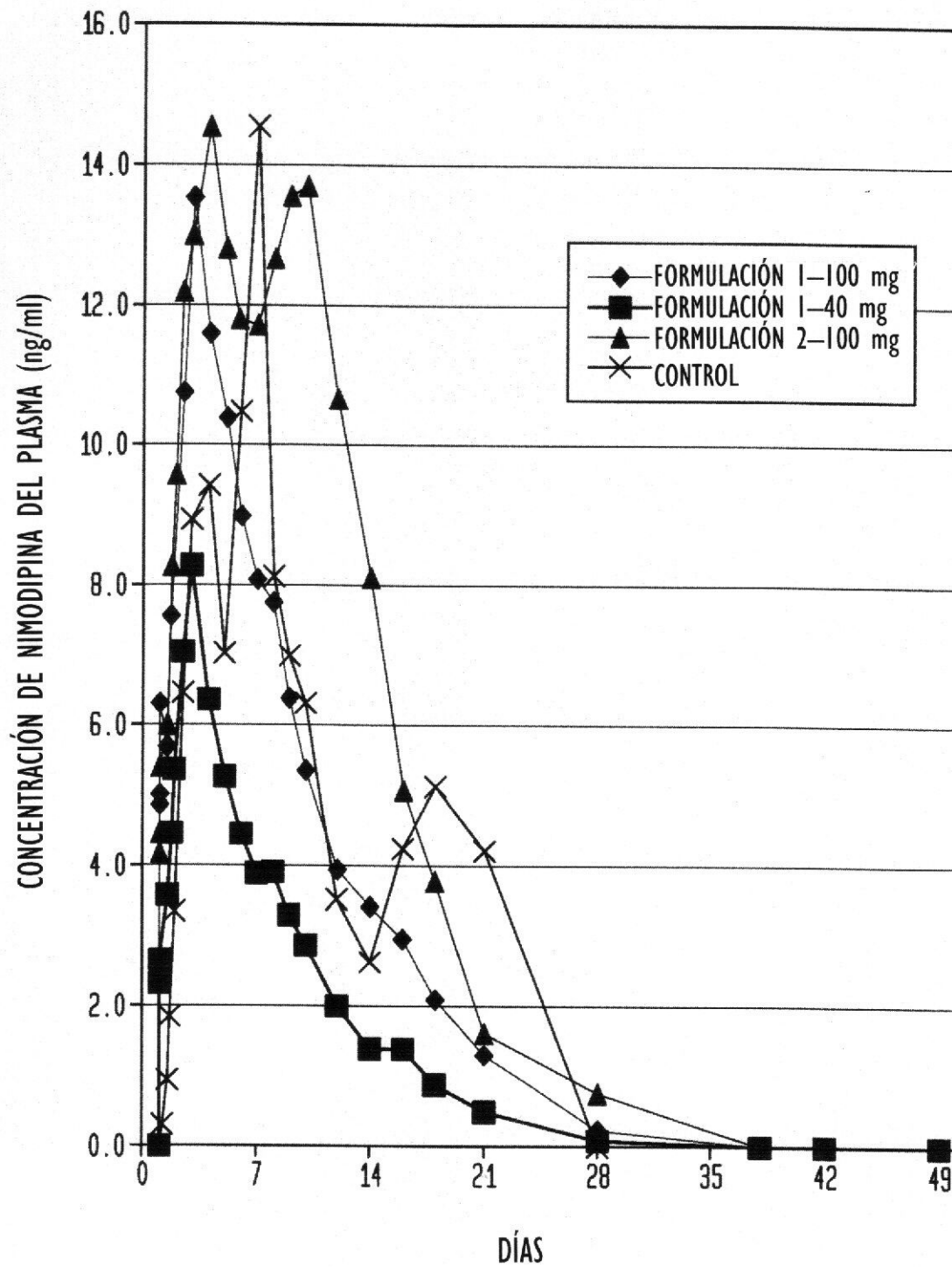


FIG. 17

