

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 509**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2008** **E 08798175 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2182977**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento del ictus o accidente cerebrovascular con un agonista del receptor de endotelina B**

30 Prioridad:

21.08.2007 US 965591 P

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

28.09.2016

73 Titular/es:

MIDWESTERN UNIVERSITY (100.0%)
555 31st St
Downers Grove, IL 60515, US

72 Inventor/es:

GULATI, ANIL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 584 509 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 para el tratamiento del ictus o accidente cerebrovascular con un agonista del receptor de endotelina B**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al agonista del receptor de endotelina_B (ET_B), IRL-1620, para el tratamiento del ictus y los accidentes cerebrovasculares causados, por ejemplo, por trombosis, embolia o hemorragia. El agonista del receptor ET_B se puede utilizar solo o combinado con un agente trombolítico, como activador de plasminógeno tisular, o un antagonista de ET_A, o un agente estimulador de la eritropoyesis, como la eritropoyetina, la darbepoetina, y la epoetina alfa, o un portador de oxígeno, como un sustituto de la sangre a base de hemoglobina y un sustituto de la sangre a base de perfluorocarbono. Otros agentes neuroprotectores que se pueden utilizar combinados con el agonista del receptor ET_B incluyen argatrobano, alfimeprasa, tenecteplasa, ancrod, sildenafil, insulina y su factor de crecimiento, sulfato de magnesio, albúmina sérica humana, cafeinol (combinación de cafeína y alcohol), microplasma, estatinas, eptifibatida, tinzaparina, enecadina, citicolina, edaravona, cilostazol, o hipotermia. El uso de un agonista del receptor ET_B, solo o combinado con un agente neuroprotector existente, proporciona suministro de sangre, oxigenación, y reduce el daño a las células del cerebro.

Antecedentes de la invención

El descubrimiento de la endotelina-1 (ET-1), un péptido de 21 aminoácidos, ha ayudado a mejorar el conocimiento de la regulación local del tono vascular por los vasos sanguíneos (M. Yanagisawa et al. (1988) Nature 332 (6163):411-5). La ET-1 se genera en las células endoteliales y células de la musculatura lisa vascular a través de la conversión de proET-1 en ET-1 en presencia de la enzima convertidora de endotelina-1 (ECE-1). Esta conversión de proET-1 en ET-1 es esencial para la actividad vasoconstrictora óptima de ET-1 (M. Yanagisawa et al. (1988) Nature 332 (6163):411-5 y G. D. Johnson et al. (1999) J Biol Chem 274 (7): 4053-8).

La ET-1 se libera a partir de las células endoteliales cultivadas a una tasa basal lenta. Debido a la alta potencia vasoconstrictora y la acción de larga duración, la liberación continua de pequeñas cantidades de ET-1 desde las células endoteliales hacia las células musculares lisas subyacentes pueden contribuir al mantenimiento del tono vascular y la presión arterial (T. Miyauchi et al. (1999) Annu Rev Physiol 61:391-415). En condiciones fisiológicas, el tono basal mantenido por la ET-1 se equilibra con la liberación de factor relajante de derivado de endotelio (EDRF u óxido nítrico y prostaciclina) y sustancias vasoconstrictoras (tromboxano) (E. L. Schiffrin (1994) Clin Invest Med 17(6):602-20 y P. B. Persson (1996) Physiol Rev 76(1):193-244).

La ET y su eje (receptores de ET-1, ET-2, ET-3, ET_A y ET_B) ha desencadenado considerables esfuerzos para desarrollar antagonistas de los receptores de ET que tiene potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades renales, y el cáncer (A. Gulati et al. (1992) Drug Develop Res 26:361-387; A. Gulati et al. (1997) Neuropeptides 31(4) 301-9; G. Remuzzi et al. (2002) Nat Rev Drug Discov 1(12):986-1001; J. Nelson et al. (2003) Nat Rev Cancer 3(2):110-6; y A. Gulati et al. (2004) J Cardiovasc Pharmacol 44:S483-S486). Varios antagonistas del receptor ET_A, por ejemplo, atrasentano, avosentano, clazosentano, darusentano, sitaxsentano, y ZD4054, están a mitad de la última fase de ensayo clínico. El bosentano, un antagonista de los receptores ET_A y ET_B no específico, se ha comercializado durante algunos años, y el ambrisentano (antagonista del receptor ET_A) fue recientemente aprobado para su venta por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) para el tratamiento de una vez al día de la hipertensión arterial pulmonar.

Se dedican intensos esfuerzos para desarrollar antagonistas del receptor ET_A. Sin embargo, prácticamente no se han realizado esfuerzos para desarrollar agonistas ET como agentes terapéuticos. El uso terapéutico propuesto por primera vez de un agonista del receptor ET_B resultó del descubrimiento de que IRL-1620, un potente agonista del receptor ET_B, aumentaba selectivamente la perfusión en tumor de mama en ratas (A. Rai et al. (2003) Cancer Chemother Pharmacol 51(1):21-8; A. Gulati (2003) Publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2004/0138121; y A. Gulati (2006) Publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2006/0211617). La administración de BQ788, un antagonista del receptor ET_B altamente selectivo, bloqueó la perfusión tumoral inducida por IRL-1620 y confirmó la participación de los receptores ET_B en la vasodilatación tumoral (A. Rai et al. (2005) J Pharm Pharmacol 57(7):869-76 y N. V. Rajeshkumar et al. (2005) Breast Cancer Research and Treatment 94(3):237-247). La mejora selectiva del flujo sanguíneo del tumor dio como resultado un mayor porcentaje de paclitaxel infundido que alcanzaba el tumor en comparación con los tejidos normales.

En un estudio realizado en ratas con tumor de mama, la administración de IRL-1620 antes de paclitaxel dio como resultado una reducción significativa del volumen tumoral, así como una remisión completa de 20% de los tumores, en comparación con las ratas tratadas con paclitaxel (A. Rai et al. (2005) J Pharm Pharmacol 57(7):869-76. y N. V. Rajeshkumar et al. (2005) Breast Cancer Research and Treatment 94(3):237-247). Véanse las Patentes de Estados

Unidos Núms. 2004/0138121, 2006/0211617, 2006/0257362 y 2007/0032422. El documento EP0410114 describe el tratamiento del accidente cerebrovascular utilizando una composición farmacéutica.

La presente invención se refiere a un nuevo uso para el agonista del receptor ET_B, IRL-1620, en el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares. En particular, se ha encontrado ahora que el agonista del receptor ET_B aumenta significativamente la perfusión sanguínea cerebral, que es un hallazgo novedoso e inesperado.

Las ET se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y están implicadas en diversas funciones fisiológicas (A. Gulati et al. (1992) *Drug Develop Res* 26:361-387 y J. Nelson et al. (2003) *Nat Rev Cáncer* 3(2):110-6). Las ET ejercen sus efectos mediante la unión a dos tipos distintos de receptores de la superficie celular, ET_A y ET_B. Los receptores ET_A tienen igual afinidad por ET-1 y ET-2, y baja afinidad por ET-3. Los receptores ET_B tienen igual afinidad por ET-1, ET-2 y ET-3. La evidencia farmacológica sugiere que los receptores ET_B se pueden dividir en dos subtipos, es decir, receptores ET_{B1} presentes en las células endoteliales y receptores ET_{B2} presentes en las células del músculo liso (D. P. Brooks et al. (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 26 Supl 3:S322-5 y A. Moreira Leite-et al. (2004) *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287(3):H1194-9). Los receptores ET_A y ET_B pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) (J. Nelson et al. (2003) *Nat Rev Cancer* 3(2):110-6). Los receptores ET_A y ET_B localizados en las células de la musculatura lisa vascular, producen vasoconstricción, mientras que receptores ET_B presentes en las células endoteliales son principalmente vasodilatadores (G. Remuzzi et al. (2002) *Nat Rev Drug Discov* 1(12):986-1001).

El IRL-1620 (N-Succinil-[Glu⁹, Ala^{11,15}] Endotelina 1) es un análogo sintético de ET-1, es decir, un fragmento de ET-1 que tiene los aminoácidos 8-21 de ET-1. IRL-1620 es un agonista del receptor de endotelina B altamente selectivo, siendo 120.000 veces más selectivos para los receptores ET_B que para los receptores ET_A (M. Takai et al. (1992) *Biochem Biophys Res Commun* 184 (2): 953-9). IRL-1620 tiene una fórmula molecular C₈₆H₁₁₇N₁₇O₂₇ y un peso molecular de 1820,95. La estructura molecular del IRL-1620, como se ilustra en la FIG. 1, es una secuencia de aminoácidos Suc-Asp-Glu-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp (SEQ ID NO: 1).

Efectos farmacológicos de IRL-1620

El IRL-1620, al igual que las endotelinas, puede producir tanto vasodilatación como vasoconstricción. La Interacción de IRL-1620 con los receptores ET_B en las células endoteliales conduce a vasodilatación, mientras que una interacción con los receptores ET_B en las células de la musculatura lisa conduce a vasoconstricción. Además, la activación primaria de los receptores ET_B por IRL-1620 puede dar lugar a la liberación de ET-1 autocrina/paracrina que posteriormente activa los receptores tanto ET_A como ET_B (S. Noguchi, et al. (1996) *Br J Pharmacol* 118(6):1397-402). Por lo tanto, el efecto neto de IRL-1620 está relacionado con una serie de factores, incluyendo el tipo de tejido, la especie, y las condiciones fisiológicas. Ha habido una serie de estudios sobre los efectos farmacológicos de IRL-1620 debido a que es un agonista altamente selectivo de receptores ET_B y, a menudo se utiliza para delinear el papel de los receptores ET_B en una situación fisiológica dada. Algunos de estos estudios resumidos a continuación muestran que los efectos vasoconstrictores de IRL-1620 son mucho menos pronunciados que los de ET-1. Otros agonistas de receptores ET_B conocidos para los expertos en la técnica producen efectos farmacológicos similares a los de IRL-1620, relacionándose también el efecto neto con la capacidad de un compuesto específico para suscitar agonismo selectivamente de los receptores ET_B.

Efectos hemodinámicos sistémicos

El IRL-1620 presenta efectos hemodinámicos sistémicos, incluyendo vasodilatación transitoria y vasoconstricción sostenida, en ratas anestesiadas (B. Palacios et al. (1997) *Br J Pharmacol* 122(6):993-8 y S. W. Leung et al. (2002) *J Cardiovasc Pharmacol* 39(4):533-43), en un modelo de rata de tórax abierto (M. E. Beyer et al. (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 26 Supl 3:S150-2), y en hamsters normales y cardiomiopáticos (J. C. Honore et al. (2002) *Clin Sci (Lond)* 103 Supl 48:280S-283S). Los efectos vasoconstrictores de IRL-1620 son menos pronunciados en comparación con los de ET-1 (Palacios et al. (1997) *Br J Pharmacol* 122(6):993-8; J. C. Honore et al. (2002) *Clin Sci (Lond)* 103 Supl 48:280S-283S; y S. W. Leung et al. (2002) *J Cardiovascular Pharmacol* 39(4):533-43) e IRL-1620 tuvo un efecto inotrópico positivo (M. E. Beyer et al. (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 26 Supl 3:S150-2).

Efectos hemodinámicos regionales

El IRL-1620 produce una vasodilatación renal en perros anestesiados después de la perfusión arterial intrarrenal (T. Yukimura et al. (1994) *Eur J Pharmacol* 264(3):399-405) y vasodilatación pulmonar en corderos recién nacidos tras la inyección arterial intrapulmonar (J. Wong et al. (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 25(2):207-15). También se observa un efecto vasodilatador pulmonar de IRL-1620 en pulmones de ratas perfundidos aislados (M. Muramatsu et al. (1999) *Am J Physiol* 276 (2 Pt 1):L358-64). La inyección de IRL-1620 en la arteria coronaria circunfleja de cabras anestesiadas no causa vasoconstricción coronaria, mientras que ET-1 administrada de forma similar causó vasoconstricción coronaria (J. L. García et al. (1996) *Eur J Pharmacol* 315(2):179-86). Efecto sobre los músculos lisos de las vías respiratorias

La administración intravenosa de IRL-1620 a cobayas ventiladas artificialmente anestesiadas, dio lugar a broncoconstricción de forma bifásica (S. Noguchi et al. (1996) Br J Pharmacol 118(6):1397-402). La segunda fase de la broncoconstricción probablemente se debe a la activación de los receptores ET_B por IRL-1620 que conduce a la liberación autocrina/paracrina de ET-1 que posteriormente activa los receptores tanto ET_A como ET_B (S. Noguchi et al. (1996) Br J Pharmacol 118(6):1397-402).

Estudios experimentales en tejidos humanos

In vitro, IRL-1620 provoca la contracción de los segmentos arteriales mamarios internos humanos, pero no de los segmentos arteriales radiales humanos (J. J. Liu et al. (1996) Clin Sci (Lond) 90(2):91-6). El efecto contráctil de IRL-1620 en arterias mamarias internas alcanzó un máximo de 20% de la obtenida con ET-1 o noradrenalina. Aumentos adicionales de la concentración de IRL-1620 causaron la relajación de las arterias contraídas. IRL-1620 también tuvo un efecto contráctil en los anillos bronquiales humanos de forma bifásica (T. Takahashi et al. (1997) Eur J Pharmacol 324(2-3):219-22).

Estudios clínicos

Hasta la fecha, IRL-1620 no se ha administrado a seres humanos. Sin embargo, está en curso un estudio en fase I, abierto, de dosis ascendente de la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de IRL-1620 en pacientes con carcinoma recurrente o progresivo (NCT00613691). Además, se han llevado a cabo una serie de estudios en seres humanos con ET-1, un agente vasoconstrictor mucho más potente que IRL-1620, como se ha demostrado en estudios con animales (B. Palacios et al. (1997) Br J Pharmacol 122(6):993-8 y S. W. Leung et al. (2002) J Cardiovascular Pharmacol 39(4):533-43). La administración de ET-1 a los sujetos humanos por perfusión en dosis que van de 1 a 20 ng/kg/min causó dependiente de la dosis vasoconstricción sistémica y los consiguientes cambios en los parámetros hemodinámicos (D. Kiely et al. (1997) Cardiovasc Res 33(2):378-86; A. Franco-Cereceda et al. (1999) Scand J Cardiovasc 33(3):151-6; y F. Kiefer et al. (2000) Exp Clin Endocrinol Diabetes 108(5):378-81), pero no produjo ningún evento adverso grave.

La administración intravenosa de ET-1 también causa vasoconstricción coronaria (J. Pernow et al. (1996) Circulation 94(9):2077-82). Sin embargo, no se puede esperar vasoconstricción coronaria con IRL-1620 en seres humanos. Se ha demostrado que, en las arterias coronarias humanas, los receptores ET_B están ausentes o presentes a niveles muy bajos, y por lo tanto, contribuirían mínimamente a la vasoconstricción coronaria (W. A. Bax et al. (1994) Br J Pharmacol 113(4):1471-9; A. P. Davenport et al. (1995) J Cardiovasc Pharmacol 26 Supl 3:S265-7; A. P. Davenport et al. (1994) Br J Pharmacol 111(1):4-6; W. A. Bax et al. (1993) Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 348(4):403-10; A. P. Davenport et al. (1995) J Cardiovasc Pharmacol 22 Supl 8:522-5; y O. Saetrum Opgaard et al. (1996) Regul Pept 63(2-3):149-56).

Los estudios en humanos también se llevaron a cabo con un agonista de endotelina, sarafotoxina S6c, que es menos selectiva para los receptores ET_B que IRL-1620. En infusión a la arteria braquial, la sarafotoxina S6c mostró una menor reducción del flujo sanguíneo del antebrazo en comparación con ET-1 (W.G Haynes et al. (1995) Circulation 92(3):357-63). Por lo tanto, se espera que los efectos vasoconstrictores de IRL-1620 en seres humanos sean menores que los observados con ET-1 y otros agonistas de endotelina administrados a seres humanos hasta la fecha.

Efecto sobre los vasos sanguíneos cerebrales

La endotelina ha sido implicada en una serie de trastornos cerebrovasculares, incluyendo la hemorragia subaracnoidea (R. Suzuki et al. (1992) J Neurosurg 77(1):96-100) y el ictus isquémico (I. Ziv et al. (1992) Stroke 23(7):1014-6). Se ha encontrado que antagonistas del receptor ET_A alivian el vasoespasma cerebral crónico (M. Clozel et al. (1993) Life Sci 52(9):825-34; S. Itoh et al. (1993) Biochem Biophys Res Commun 195(2):969-75; H. Nirei et al. (1993) Life Sci 52 (23):1869-74; y R. N. Willette et al. (1994) Stroke 25(12):2450-5; discusión 2456). Se han realizado estudios para caracterizar los receptores de endotelina en los vasos sanguíneos cerebrales. Se encontró que los receptores ET_A mediaban la contracción en arterias cerebrales, meníngeas, y temporales humanas (M. Adner et al. (1994) J Auton Nerv Syst 49 Supl:S117-21) y se obtuvo una marcada relajación mediada por el receptor ET_B con ET-3 cuando se bloqueó la actividad del receptor ET_A utilizando FR139317 (IUPAC: ácido (2R)-2-[[[(2R)-2-[[[(2S)-2-(azepano-1-carbonilamino)-4-metilpentanoil]amino]-3-(1-metilindol-3-il)propanoil]amino]-3-piridin-2-il]propanoico) en arterias temporales humanas precontraídas (G. A. Lucas, et al. (1996). Peptides 17(7):1139-44).

El documento EP0410114 describe el uso de una composición que comprende un compuesto referido como BMY14802 o MJ14802 para tratar el ictus.

En general, todavía existe una necesidad en la técnica de identificar agentes o combinaciones de agentes, que traten con eficacia los accidentes cerebrovasculares y otros accidentes cerebrovasculares. Hasta la fecha, no existe

informe sobre el efecto de IRL-1620 sobre la circulación cerebral, y la presente descripción es la primera información de que IRL-1620 aumenta la perfusión sanguínea cerebral, tal como se mide con el método de perfusión con láser Doppler.

5 Compendio de la invención

La presente invención está dirigida a la administración del agonista del receptor ET_B IRL-1620 en el tratamiento del ictus y otros accidentes cardiovasculares. Por consiguiente, una realización de la presente invención es proporcionar IRL-1620 para su uso en el tratamiento de ictus y otros accidentes cerebrovasculares mediante la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor ET_B .

Otra realización de la presente invención es proporcionar IRL-1620 combinado con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del ictus u otro accidente cerebrovascular, y (c) un excipiente y/o portador opcionales farmacéuticamente aceptables para el uso anterior.

El ictus o accidente cerebrovascular pueden ser causados, por ejemplo, por trombosis, embolia o hemorragia.

El agonista del receptor ET_B IRL-1620 se puede administrar solo, o combinado con un segundo agente terapéutico útil en un tratamiento del ictus u otro accidente cerebrovascular, tal como uno o más agentes neuroprotectores, como un agente trombolítico (tal como, pero no limitado a, activador del plasminógeno tisular), o un antagonista de ET_A , tal como, pero no limitado a, sulfisoxazol, clazosentano, atrasentano, tezosentano, bosentano, sitaxsentano, enrasentano, BMS 207940, BMS 193884, BMS 182874, J 104132, VML 588/Ro 61 1790, T-0115, TAK 044, BQ 788, TBC2576, TBC3214, PD180988, ABT 546, SB247083, RPR118031A, y BQ123), un agente estimulante de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina, darbepoetina, y epoetina alfa), o un portador de oxígeno (tal como un sustituto de la sangre a base de hemoglobina o un sustituto de la sangre a base de perfluorocarbono). Otros agentes neuroprotectores que se pueden administrar combinados con el agonista del receptor ET_B incluyen, pero no se limitan a, argatrobano, alfineprasa, tenecteplasa, ancrod, sildenafilo, insulina y su factor de crecimiento, sulfato de magnesio, albúmina sérica humana, cafeinol (combinación de cafeína y alcohol), microplasma, estatinas, eptifibatida, tinzaparina, enecadina, citicolina, edavarona, cilostazol, hipotermia, y mezclas de los mismos.

El agonista del receptor ET_B y el segundo agente terapéutico se pueden administrar juntos como una dosis unitaria o por separado como dosis de unidades múltiples, en donde el agonista del receptor ET_B se administra antes que el segundo agente terapéutico o viceversa. Se prevé que se puedan administrar una o más dosis del agonista de receptor ET_B o una y/o más dosis del segundo agente terapéutico.

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición que comprende el agonista del receptor IRL-1620 para la fabricación de un medicamento para tratar un ictus o un accidente cerebrovascular en un individuo que lo necesite.

En una realización, el agonista del receptor ET_B y el agente terapéutico neuroprotector se administran simultáneamente. En realizaciones relacionadas, el agonista del receptor ET_B y el agente terapéutico neuroprotector se administran a partir de una sola composición o de composiciones separadas. En una realización adicional, el agonista del receptor ET_B y el agente neuroprotector se administran secuencialmente. El agonista del receptor ET_B , según se utiliza en la presente invención, se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 microgramos por dosis, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 microgramos por dosis, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 microgramos por dosis. Alternativamente, el agonista del receptor ET_B se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo por min de infusión, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 microgramos por kilogramo por min de infusión.

Estos y otros aspectos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes dibujos y la descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra la estructura molecular de IRL-1620;

La FIG. 2 muestra el efecto de IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv) sobre la perfusión sanguínea cerebral en rata anestesiada con uretano usando Flujiometría de Láser Doppler, en donde IRL-1620 aumentó significativamente la perfusión sanguínea cerebral en comparación con el momento inicial;

La FIG. 3 muestra el efecto de IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv) sobre perfusión sanguínea cerebral y renal en rata anestesiada con uretano mediante Flujiometría de Láser Doppler, en donde IRL-1620 aumentó

significativamente la perfusión sanguínea cerebral y disminuyó la perfusión sanguínea renal en comparación con el momento inicial;

5 La FIG. 4 muestra el efecto de IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv o 5 µg/kg, iv) sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de rata anestesiada con uretano, es decir, una disminución transitoria de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca que volvió a la normalidad rápidamente;

10 La FIG. 5 muestra el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, iv) y ET-1 (0,75 µg/kg, iv) sobre el flujo sanguíneo cerebral, en donde IRL-1620 causó un aumento en el flujo sanguíneo cerebral que persistió durante aproximadamente 60 minutos ;

15 La FIG. 6 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (antagonistas de ET_A) (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo cerebral;

La FIG. 7 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo cerebral;

20 La FIG. 8 muestra el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, iv) y ET-1 (0,75 µg/kg, iv) sobre el flujo sanguíneo renal, en donde IRL-1620 provocó una disminución en el flujo sanguíneo renal que persistió durante aproximadamente 15 minutos ;

La FIG. 9 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo renal;

25 La FIG. 10 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, iv) y BQ788 (1 µg/kg, iv) sobre el efecto de ET-1 (0,75 µg/kg, iv) sobre el flujo sanguíneo renal, en donde la no realización del pretratamiento alteró de manera significativa el efecto de ET-1 sobre el flujo sanguíneo renal;

30 La FIG. 11 muestra el efecto de la administración de IRL-1620 (5,0 µg/kg, i.v.) y ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre la presión arterial media;

La FIG. 12 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre la presión arterial media; y

35 La FIG. 13 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, iv) y BQ788 (1 µg/kg, iv) sobre el efecto de ET-1 (0,75 µg/kg, iv) sobre la presión arterial media, en donde el tratamiento previo con BQ788 y BMS no alteró el efecto de la ET-1 sobre la presión arterial media.

Descripción detallada de la realización preferida

40 Según se utiliza en la presente memoria, los términos "agonista del receptor de endotelina_B", "agonista del receptor ET_B", y "agonista de ET_B" se utilizan indistintamente.

45 Según se utiliza en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y similares se refieren a la reducción o mejora un trastorno y/o síntomas asociados con el mismo. Aunque no se descarta, el tratamiento de un trastorno o afección no requiere que el trastorno, afección o los síntomas asociados con los mismos se eliminen por completo. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a la reducción de la probabilidad de volver a desarrollar un trastorno o afección, o de una recurrencia de una enfermedad o afección controlada, en un sujeto que no tiene, pero tiene el riesgo o es susceptible de volver a desarrollar un trastorno o afección o una recurrencia de un trastorno o afección.

50 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" según se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad de ingrediente o ingredientes activos que es o son suficientes, cuando se administran de acuerdo con el uso de la invención, para suministrar eficazmente los agentes para el tratamiento del ictus o un accidente cerebrovascular.

El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre del mismo adecuado para el almacenamiento, el transporte, la distribución, y/o la manipulación de un producto farmacéutico.

60 El término "prospecto", significa la información que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para que el médico, farmacéutico y el paciente tomen una decisión informada acerca del uso del producto. El prospecto es generalmente considerado como la "etiqueta" para un producto farmacéutico.

"Administración concurrente", "administración combinada", "administración simultánea" y frases similares significan que una composición que comprende dos o más agentes se administran simultáneamente al sujeto que está siendo tratado. Mediante "concurrentemente", se quiere significar que cada agente se administra de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, estos son, en un aspecto, administrados suficientemente próximos en el tiempo con el fin de proporcionar el efecto de tratamiento deseado de la combinación de agentes. Los intervalos de dosificación y la dosificación adecuados de los agentes serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. También se contempla que se administren dos o más agentes en composiciones separadas, y en un aspecto, un agente se administra antes de o después de la administración del otro agente. La administración previa se refiere a la administración de los agentes dentro del intervalo de un día (24 horas) antes del tratamiento hasta 30 minutos antes del tratamiento. Se contempla adicionalmente que un agente se administre después de la administración del otro agente. Se pretende que la administración subsiguiente describa la administración 30 minutos después de la administración del otro agente hasta un día (24 horas) después de la administración del primer agente. En el plazo de 30 minutos a 24 horas pueden incluir la administración a los 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 o 24 horas.

Se debe interpretar que el uso de los términos "un", "uno", "una", "el", o "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. Se pretende simplemente que la recitación de intervalos de valores en la presente memoria sirva como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si fuera recitado individualmente en la presente memoria. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o del lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como") proporcionado en la presente memoria, sólo tiene por objeto ilustrar mejor la invención y no es una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

Se ha estimado que 40 millones de estadounidenses tendrá 65 años o más en 2010. El envejecimiento de la población, sin duda, dará lugar a un aumento del número de casos de enfermedades crónicas, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y el ictus. Además, se ha producido un aumento explosivo de la prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2, y también se espera que aumenten complicaciones relacionadas tales como la hipertensión, la hiperlipidemia y enfermedad vascular aterosclerótica.

Cada año, aproximadamente 700.000 personas sufren un ictus nuevo o recurrente. Aproximadamente 500.000 son primeros ataques y aproximadamente 200.000 son ataques recurrentes. Por término medio, una persona en los Estados Unidos tiene un derrame cerebral cada 45 segundos. También por término medio, cada 3 a 4 minutos una persona muere de un derrame cerebral. De todos los ictus, 87% son isquémicos. Los ataques de hemorragia intracerebral y subaracnoidea representan el resto. Cuando se considera por separado de otras enfermedades cardiovasculares, el ictus ocupa el tercer lugar entre las causas de muerte, después de las enfermedades del corazón y el cáncer. De 1979 a 2004, el número de altas de hospitalización de los hospitales de corta duración con ictus como primer diagnóstico que se presenta incrementó 21% a 906.000. El coste directo e indirecto estimado del ictus en 2007 fue de 62.700 millones de dólares.

Cada año, aproximadamente 46.000 mujeres más que hombres tienen un ictus. Las tasas de incidencia de ictus en varones son mayores que en mujeres a edades más jóvenes, pero no a edades más avanzadas. La incidencia masculina/femenina fue de 1,25 en los de 55 a 64 años de edad, 1,50 en los de 65 y los 74 años de edad, 1,07 en esos de 75 a 84 años de edad, y de 0,76 en los mayores de 85 años de edad. Entre los indios americanos/nativos de Alaska desde los 18 años, el 5,1% han tenido un ictus. Entre los negros o afroamericanos la tasa fue del 3,2%, entre los blancos la tasa fue del 2,5%, y entre los asiáticos la tasa fue del 2,4%.

La Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) ha aprobado el fármaco para disolver coágulos activador de plasminógeno tisular (tPA) para el tratamiento de los ictus causados por coágulos de sangre, que causan aproximadamente 80 por ciento de todos los ictus. El tPA disuelve el coágulo y restaura el flujo sanguíneo al cerebro. El tPA conlleva un riesgo de hemorragia en el cerebro, pero sus beneficios son mayores que los riesgos cuando se prescribe y se administrada adecuadamente.

Ahora se ha descubierto que la administración del agonista del receptor ET_B, IRL-1620, junto con un agente neuroprotector opcional, como el activador de plasminógeno tisular, puede reducir en gran medida el déficit neurológico en pacientes que sufren de ictus mediante el aumento de la perfusión sanguínea y reducir el daño al cerebro.

El agonista de ET_B y agente neuroprotector opcionales descrito en la presente memoria se utilizan en el tratamiento y la gestión de los ictus y otros accidentes cerebrovasculares. El agonista del receptor ET_B y el agente neuroprotector opcional pueden administrarse simultánea o secuencialmente para lograr el efecto deseado.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden el agonista del receptor ET_B IRL-120 para su uso en el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el agonista del receptor ET_B IRL-120 y un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares, por ejemplo, un agente neuroprotector para el uso anterior. Adicionalmente, se proporcionan kits que comprenden un agonista del receptor ET_B y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares, envasados por separado o en conjunto, y un prospecto que tiene instrucciones para el uso de estos agentes activos.

Como se demuestra a continuación, IRL-1620 aumenta perfusión sanguínea cerebral y se puede utilizar para aumentar la perfusión sanguínea en pacientes que sufren de ictus. IRL-1620 y otros agonistas de ET_B pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de afecciones, como la isquemia cerebral, donde un aumento en el flujo sanguíneo cerebral puede ayudar en la reducción de la penumbra y puede reducir en gran medida los déficits neurológicos debido a accidente cerebrovascular.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que el agonista selectivo de los receptores ET_B, IRL-1620, se puede utilizar para el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares. Preferentemente, el agonista del receptor ET_B es selectivo para el receptor ET_B, es decir, es más selectivo para los receptores ET_B que para receptores ET_A en un factor de al menos 10³.

El IRL-1620, también denominado fragmento 8 a 21 de N-succinil [Glu⁹, Ala^{1,15}]-Endotelina 1, tiene la secuencia de aminoácidos Suc-Asp-Glu-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp (SEQ ID NO: 1); una fórmula molecular de C₈₆H₁₁₇N₁₇O₂₇; y un peso molecular de 1820,95.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención describe IRL-1620 para su uso en la prevención o el tratamiento de un individuo que padece un ictus u otro accidente cerebrovascular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de ET_B al individuo. El ictus o accidente cerebrovascular pueden ser causados, por ejemplo, por trombosis, embolia o hemorragia.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el agonista de ET_B son adecuadas para su administración a seres humanos. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son estériles, y no contienen compuestos tóxicos, carcinogénicos, o mutagénicos que pudieran causar una reacción adversa cuando se administran.

El agonista de ET_B se puede administrar como un compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de la composición farmacéutica, o el agonista ET_B puro, se puede realizar durante o después de la aparición de ictus u otro accidente cerebrovascular.

El ET_B agonista también se puede administrar en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos útiles en el tratamiento del ictus u otro accidente cerebrovascular. El segundo agente terapéutico es diferente de un agonista de ET_B. El agonista de ET_B y el segundo agente terapéutico se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente. Además, el agonista de ET_B y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de una sola composición o en dos composiciones separadas. Los segundos agentes terapéuticos preferidos comprenden un agente neuroprotector.

Los ejemplos no limitantes de los segundos agentes terapéuticos incluyen, agentes neuroprotectores como, pero no limitados a, un agente trombolítico (tal como, pero no limitado a, el activador tisular del plasminógeno), un antagonista de ET_A (tal como, pero no limitado a, sulfisoxazol, clazosentano, atrasentano, tezosentano, bosentano, sitaxsentano, enrasentano, BMS 207940, BMS 193884, BMS 182874, J 104132, VML 588/Ro 61 1790, T-0115, TAK 044, BQ 788, TBC2576, TBC3214, PD180988, ABT 546, SB247083, RPR118031A, y BQ123), un agente estimulador de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina, darbepoetina, y epoetina alfa), o un portador de oxígeno (tal como, un sustituto de sangre a base de hemoglobina o un sustituto de sangre a base de perfluorocarbono). Otros agentes neuroprotectores que se pueden administrar combinados con el agonista del receptor ET_B incluyen, pero no se limitan a, argatroban, alfimeprasa, tenecteplasa, ancrod, sildenafil, insulina y su factor de crecimiento, sulfato de magnesio, albúmina sérica humana, cafeinol (combinación de cafeína y alcohol), microplasma, estatinas, eptifibatida, tinzaparina, enecadina, citicolina, edavarona, cilostazol, hipotermia, o mezclas de los mismos.

El agente neuroprotector se administra en una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz de cada agente neuroprotector es conocido en la técnica, y el agente neuroprotector se administra a un individuo que lo necesite dentro de tales intervalos establecidos.

El agonista del receptor ET_B y el agente neuroprotector se pueden administrar juntos en forma de una dosis unitaria o por separado en forma de dosis de unidades múltiples, en donde el agonista del receptor de ET_B se administra antes que el agente neuroprotector o viceversa. Se pueden administrar uno o más dosis del agonista del receptor

ET_B y/o una o más dosis del agente neuroprotector. Se contempla además que la administración de los agentes se produzca en el plazo de 30 minutos hasta aproximadamente un día (24 horas).

El agonista del receptor ET_B utilizado en la presente invención se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 microgramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 microgramos por dosis, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 microgramos por dosis. Por ejemplo, el agonista de ET_B se puede administrar, por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 50, o 500 microgramos, incluyendo todas las dosis entre 0,005 y 500 microgramos.

Alternativamente, el agonista del receptor ET_B se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo por min de infusión, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 microgramos por kilogramo por min de infusión. Por ejemplo, el agonista de ET_B se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, o 50 en microgramos por kilogramo por min de infusión.

El agonista de ET_B se puede formular en excipientes adecuados para su administración oral o para su administración parenteral. Tales excipientes son bien conocidos en la técnica. Los agonistas de ET_B típicamente están presentes en dicha composición en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 75% en peso de la composición.

El agonista de ET_B se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante administración oral, bucal, inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica, o parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, inyección intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio concreto). La administración parenteral se puede realizar utilizando una aguja y una jeringa o utilizando una técnica de alta presión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que el agonista de ET_B se administra en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación es determinada por un médico a la vista del estado del paciente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del agonista de ET_B que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos o profilácticos. La cantidad de composición farmacéutica administrada depende del sujeto que se vaya a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, el modo de administración, y el criterio del médico prescriptor.

Específicamente, para la administración a un ser humano en el tratamiento del ictus u otro accidente cerebrovascular, las dosificaciones orales de un agonista de ET_B, individualmente generalmente son de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 microgramos al día para un paciente adulto medio (70 kg), típicamente una dosis por día o dividida en dos a tres dosis por día. Por lo tanto, para un paciente adulto típico, las dosis individuales contienen de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 microgramos de agonista de ET_B, en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptables adecuados, para la administración en dosis únicas o múltiples, una o varias veces por día. Las dosificaciones para la administración intravenosa, bucal o sublingual son típicamente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 250 microgramos/kg por dosis individual, según sea necesario. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que sea más adecuado para un paciente individual, y la dosificación varía con la edad, peso y respuesta del paciente concreto. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio, pero puede haber casos individuales en los que se requieran dosis mayores o menores, y las mismas están dentro del alcance de esta invención.

El agonista de ET_B se puede administrar solo, o mezclado con un portador farmacéutico seleccionado con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención por lo tanto se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los agonistas de ET_B en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera convencional, p. ej., mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, emulsión, encapsulación, inclusión o liofilización. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de los agonistas de ET_B se administra por vía oral, la composición típicamente está en forma de un comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición puede contener adicionalmente un portador sólido, tal como una gelatina o un coadyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de un agonista de ET_B, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% de un agonista de ET_B.

Cuando se administra en forma líquida, se puede añadir un portador líquido, tal como agua, petróleo, o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener adicionalmente solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso de agonistas de ET_B, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente el 50% de agonistas de ET_B.

Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de ET_B se administra mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógenos. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro del conocimiento práctico de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente, un vehículo isotónico. Preferentemente, el agonista de ET_B o composición que contiene el agonista de ET_B se administra mediante inyección intravenosa o en embolada, o infusión con otros fluidos en un lapso de 10 a 30 minutos o más de varias horas.

El agonista de ET_B se puede combinar fácilmente con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los agentes activos sean formulados como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se vaya a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición del agonista de ET_B a un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes.

El agonista de ET_B se puede formular para administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del agente activo en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los agonistas de ET_B se pueden preparar en forma de suspensiones inyectables oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, la presente composición puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los agonistas de ET_B se pueden formular también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de para supositorios convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, los agonistas de ET_B también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los agonistas de ET_B se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

En particular, el agonista de ET_B se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Los agonistas de ET_B también pueden ser inyectados parenteralmente, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los agonistas de endotelina se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer la solución isotónica con la sangre.

Se ha encontrado que el agonista del receptor ET_B, IRL-1620, puede tratar el ictus y otros accidentes cerebrovasculares. Los ensayos y los datos en la presente memoria demuestran que los agonistas ET_B son agentes útiles para el tratamiento del ictus y otros accidentes cerebrovasculares.

Procedimientos y resultados experimentales

El IRL-1620, un agonista del receptor ET_B altamente selectivo, aumenta de forma transitoria el flujo sanguíneo al tumor y se ha demostrado que mejora el suministro al tumor y la eficacia de los fármacos contra el cáncer. Un

ensayo clínico de fase 1 ha comenzado recientemente para el uso de IRL-1620 en pacientes con carcinoma recurrente o progresivo.

Aunque se sabe que aumenta el flujo sanguíneo al tumor debido a la estructura única de la vasculatura del tumor, no se ha estudiado el efecto de la administración de IRL-1620 en otras zonas del organismo que muestren estructuras vasculares distintivas, específicamente los vasos sanguíneos cerebrales. Los presentes estudios se llevaron a cabo para determinar la alteración en el flujo sanguíneo cerebral causado por la administración intravenosa del agonista del receptor ET_B IRL-1620.

Métodos

Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban 323 ± 4 gramos (g) con uretano (carbamato de etilo, Sigma Aldrich, St. Louis, MO) disuelto en solución salina isotónica (NaCl 0,9%, Hospira, Inc., Lake Forest, IL). Las ratas se les administraron a una dosis de 0,15 g por 100 g de peso corporal a través de inyección intraperitoneal (i.p.).

Presión arterial y la frecuencia cardíaca: La vena femoral y la arteria se canularon. La cánula arterial se conectó a un transductor de presión Gould P23 ID para registrar la presión arterial en un polígrafo Grass P7D a través de un preamplificador 7PI. La frecuencia cardíaca se registró a través de un tacógrafo 7P4B Grass, accionado por señales de presión arterial. Los fármacos se administraron a través de la cánula venosa.

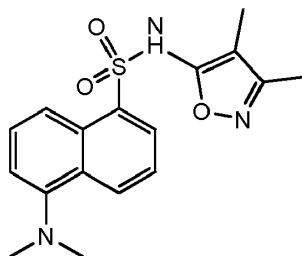
Perfusión cerebral: Se perforó un agujero de trépano en el cráneo de la rata aproximadamente 2 milímetros (mm) a la izquierda de la línea media. La perfusión cerebrovascular se midió a través de una sonda de fibra óptica (PF407) aplicada a la superficie del cerebro de rata. La sonda se conectó a una unidad de Flujoimetría de Láser Doppler Periflux PF2b 4000 (Perimed, Estocolmo, Suecia).

Perfusión renal: El riñón derecho se diseccionó retroperitoneal. La perfusión renal se midió por medio de una sonda de fibra óptica (PF408) aplicada a la superficie del riñón de rata. La sonda se conectó a una unidad de Flujoimetría de Láser Doppler Periflux PF2b 4000 (Perimed, Estocolmo, Suecia).

Análisis de gases en sangre: Los gases en sangre arterial fueron controlados para determinar los efectos sobre el pH, pCO_2 , y pO_2 . Se extrajo sangre de la cánula de las arteriolas y se analizó utilizando una unidad GEM Premier 3000 (Instrument Laboratory, Lexington, MA).

Diseño del estudio

Las ratas se seleccionaron al azar para diversos estudios. Después de la cirugía se dejó que las ratas se estabilizaran durante 30 minutos y se obtuvo un registro del momento inicial a los 15 minutos de todos los parámetros (presión arterial, frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo cerebral y flujo sanguíneo renal) antes de la administración del tratamiento previo seguido de IRL-1620 (Suc-[Glu 9, Ala 11,15], American Peptide Co., Inc., Sunnyville, CA) o ET-1 (Ala 1,3,11,15, RBI Sigma, Natick, MA). BQ-788, un antagonista selectivo de endotelina B, es la sal de sodio de N-cis-2, 6-dimethylpiperidinocarbonil-L-gamma-metilleucil-D-1-metoxycarbonil-triptofanil-DNle (véase Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, págs. 4892-4896 (1994)) BMS es BMS 182, 874, que es un antagonista selectivo de endotelina que tiene una estructura



Estudio 1

Grupo 1: Los animales (n = 4) fueron pretratados con solución salina 15 minutos (min) antes de la administración de IRL-1620 (5 μ g/kg, i.v.).

Grupo 2: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BMS (5 mg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de IRL-1620 (5 μ g/kg, i.v.).

Grupo 3: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BMS (15 mg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de IRL-1620 (5 μ g/kg, i.v.).

Grupo 4: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BQ788 (1 µg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.).

5 a. Estudio 2

Grupo 1: Los animales (n = 4) fueron pretratados con solución salina 15 min antes de la administración de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.).

10 Grupo 2: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BMS (5 mg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.).

Grupo 3: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BMS (15 mg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.).

15 Grupo 4: Los animales (n = 4) fueron pretratados con BQ788 (1 mg/kg, i.v.) 15 min antes de la administración de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.).

20 La presión sanguínea, el ritmo cardíaco, la perfusión sanguínea cerebral, y la perfusión sanguínea renal se registraron todos durante 2 horas después de la inyección final. Los gases en sangre se analizaron antes de la administración de cualquier medicamento, y 60 y 120 min después de la administración de IRL-1620 o ET-1. Al final de cada experimento, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de uretano i.v. En las figuras, todos los valores de los datos se presentan como la media ± ETM. Se utilizaron pruebas t de una muestra y ANOVA de una sola vía para someter a ensayo las diferencias dentro y entre los grupos. Un valor P de P <0,05 fue considerado significativo.

25 La FIG. 2. muestra el efecto del IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv) sobre la perfusión sanguínea cerebral de ratas anestesiadas con uretano utilizando Flujiometría de Láser Doppler. IRL-1620 aumentó significativamente la perfusión sanguínea cerebral en comparación con el valor inicial.

30 La FIG. 3 muestra el efecto de IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv) sobre la perfusión sanguínea cerebral y renal de ratas anestesiadas con uretano mediante Flujiometría de Láser Doppler. IRL-1620 aumentó significativamente la perfusión sanguínea cerebral y disminuyó la perfusión sanguínea renal en comparación con el valor basal.

35 La FIG. 4 muestra el efecto de IRL-1620 (3 nmoles/kg, iv o 5 µg/kg, iv) sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de rata anestesiada con uretano. Se observaron una disminución transitoria de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca que volvieron a la normalidad rápidamente.

40 La FIG. 5 muestra el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) y ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo cerebral. IRL-1620 causó un aumento del flujo sanguíneo cerebral de 12,79%, 18,17% y 17,92% a los 5, 10, y 15 min, respectivamente. Este aumento persistió durante aproximadamente 60 minutos. La ET-1 no provocó ningún cambio significativo en el flujo sanguíneo cerebral.

45 La FIG. 6 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (antagonistas de ET_A) (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 mg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo cerebral. BQ788 bloqueó eficazmente el efecto de IRL-1620 sobre el flujo sanguíneo cerebral, mientras que la alta dosis de BMS provocó un aumento transitorio de 37,99% del flujo sanguíneo cerebral 1 minuto después de la administración de IRL-1620.

50 La FIG. 7 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de ET-1 (0,75 mg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo cerebral. El pretratamiento con antagonistas de ET_A no produjo ningún cambio significativo sobre el efecto de la ET-1 en el flujo sanguíneo cerebral.

55 La FIG. 8 muestra el efecto de IRL-1620 (5 mg/kg, i.v.) y ET-1 (0,75 mg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo renal. El IRL-1620 provocó una disminución del flujo sanguíneo renal de 16,94%, 15,05% y 3,85% a los 1,5 y 10 minutos, respectivamente. Esta disminución se mantuvo durante aproximadamente 15 minutos. La ET-1 provocó una disminución del flujo sanguíneo renal de 40,27%, 50,10% y 26,33% a los 1,5 y 10 minutos, respectivamente. Esta disminución en el flujo sanguíneo renal también persistió durante aproximadamente 15 minutos antes de volver a los niveles basales.

60 La FIG. 9 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo renal. BQ788 bloqueó eficazmente el efecto de IRL-1620 sobre el flujo sanguíneo renal, mientras que el BMS causó una disminución sostenida del flujo sanguíneo renal hasta 120 minutos después de la administración IRL-1620.

La FIG. 10 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre el flujo sanguíneo renal. La no realización del pretratamiento alteró de manera significativa el efecto de la ET-1 sobre el flujo sanguíneo renal.

La FIG. 11 muestra el efecto de la administración de IRL-1620 (5,0 µg/kg, i.v.) y ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre la presión arterial media. La presión arterial media disminuyó 33,32%, 23,88% y 13,66% a los 0,2, 0,5, y 1 minutos de la administración de IRL-1620. La presión arterial media disminuyó 43,16%, 37,80% y 19,30% a los 0,2, 0,5, y 1 minutos, respectivamente, de la administración de ET-1. La hipertensión subsiguiente después de la administración de ET-1 se registró como un aumento en la presión arterial media de 12,72%, 25,56% y 28,49% a los 5, 10, y 15 minutos, respectivamente.

La FIG. 12 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre la presión arterial media. BQ788 bloqueó eficazmente el efecto de IRL-1620 sobre la presión arterial media, mientras que el tratamiento previo con ambas dosis de BMS produjo hipotensión transitoria similar a la observada en los animales pretratados con solución salina.

La FIG. 13 muestra el efecto del pretratamiento con BMS (5 y 15 mg/kg, i.v.) y BQ788 (1 µg/kg, i.v.) sobre el efecto de ET-1 (0,75 µg/kg, i.v.) sobre la presión arterial media. El pretratamiento con BQ788 y BMS no alteró el efecto de ET-1 en la presión arterial media.

La siguiente Tabla 1 muestra el efecto de IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.) sobre la frecuencia cardíaca. Los valores se expresan como la media ± ETM. La administración de IRL-1620 cuando los animales fueron pretratados con solución salina o BMS (5 y 15 mg/kg) causó un aumento en el ritmo cardíaco. El pretratamiento con BQ788 bloqueó eficazmente el efecto de IRL-1620 sobre la frecuencia cardíaca. No se observó ninguna alteración significativa en la frecuencia cardíaca después de la administración de ET-1, con o sin tratamiento previo.

Tabla 1

Tiempo (min) Pretratamiento	0	1	5	10	15	30	45	60	90	120
Solución salina	352±3	368±6	351±5	351±4	353±4	360±3	370±2	379±3	392±2	382±8
BQ788 a 1 µg/kg	344±5	350±6	345±4	345±4	347±3	347±4	350±6	351±9	351±13	353±13
BMS a 5 mg/kg	339±6	365±4	357±13	345±14	345±14	356±12	367±14	370±14	350±9	327±12
BMS a 15 mg/kg	405±11	425±11	382±13	380±11	384±11	387±17	387±21	395±19	393±21	386±18

La siguiente Tabla 2 muestra el efecto de IRL-1620 y ET-1 sobre los gases en sangre arterial. Ni IRL-1620 ni ET-1 afectaron significativamente a los gases en sangre.

Tabla 2

	pH			pO ₂			pCO ₂		
Tiempo (min)	0	60	120	0	60	120	0	60	120
IRL-1620 (5 µg/kg, i.v.)	7,32±0,01	7,27±0,01	7,29±0,01	103±3	99±9	113±6	42±2	46±6	32±3
ET-1 (0,75µg/Kg, i.v.)	7,32±0,01	7,29±0,01	7,27±0,01	118±4	110±2	116±5	34±3	40±4	38±4

Los ensayos y los datos anteriores muestran que la administración de IRL-1620 produce un aumento significativo de la perfusión sanguínea cerebral que dura aproximadamente 60 minutos. Este efecto puede ser bloqueado por medio de un tratamiento previo con el antagonista del receptor ET_A BQ-788.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Midwestern University Gulati, Anil

<120> Métodos para el tratamiento de ictus o accidentes cerebrovasculares utilizando un agonista del receptor ET_B

<130> 31459/44107

<160> 5

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)..(1)
 <223> grupo succinilo en el extremo N-terminal

<400> 1

20 Asp Glu Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
 1 5 10

<210> 2
 <211> 21
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> polipéptido sintético

30 <220>
 <221> DISULFUR
 <222> (1)..(15)
 <223> puente disulfuro entre los residuos 1 y 15

35 <220>
 <221> DISULFUR
 <222> (3)..(11)
 <223> puente disulfuro entre los residuos 3 y 11

40 <400> 2

Cys Thr Cys Asn Asp Met Thr Asp Glu Glu Cys Leu Asn Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Val Ile Trp
 20

45 <210> 3
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 50 <223> polipéptido sintético

<220>
 <221> DISULFUR
 <222> (1)..(15)
 55 <223> puente disulfuro entre los residuos 1 y 15

<220>
 <221> DISULFUR
 <222> (3)..(11)

<223> puente disulfuro entre los residuos 3 y 11

<400> 3

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr Cys His
1 5 10 15

5 Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> polipéptido sintético

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> grupo acetilo en N-terminal

20 <400> 4

Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10 15

<210> 5

25 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> polipéptido sintético

<400> 5

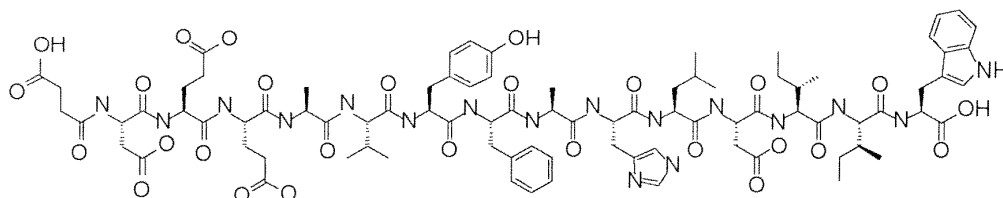
Ala Ser Ala Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His
1 5 10 15

35 Leu Asp Ile Ile Trp
20

REIVINDICACIONES

- 5 1. El agonista del receptor de endotelina_B (ET_B) N-succinil[Glu⁹,Ala^{11,15}] Endotelina 1 (IRL-1620) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un ictus o accidente cerebrovascular en un individuo que lo necesite.
- 10 2. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 combinado con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del ictus o accidente cerebrovascular en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 3. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con reivindicación 1, en donde el ictus o accidente cerebrovascular es causado por trombosis, embolia o hemorragia.
- 20 4. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de un agente trombolítico, un agente estimulador de la eritropoyesis, un antagonista del receptor ET_A, un portador de oxígeno, y mezclas de los mismos.
- 25 5. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente trombolítico comprende el activador del plasminógeno tisular.
- 30 6. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con reivindicación 4, en donde el agente estimulador de la eritropoyesis se selecciona del grupo que consiste en eritropoyetina, darbepoetina, epoetina alfa, y mezclas de los mismos.
- 35 7. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con reivindicación 4, en donde el portador de oxígeno comprende un sustituto de la sangre a base de hemoglobina, un sustituto de la sangre a base de perfluorocarbono, o una mezcla de los mismos.
- 40 8. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista del receptor ET_A se selecciona de entre sulfisoxazol, clazosentano, atrasentano, tezosentano, bosentano, sitaxsentano, enrasentano, BMS 207940, BMS 193884, BMS 182874, 104132 J, VML 588/Ro 61 1790, T-0115, TAK 044, BQ 788, TBC2576, TBC3214, PD180988, ABT 546, SB247083, RPR118031A, BQ123, y sus mezclas.
- 45 9. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en argatrobano, alfimeprasa, tenecteplasa, ancrod, sildenafil, insulina, factor de crecimiento insulínico, sulfato de magnesio, albúmina sérica humana, cafeinol, microplasmina, una estatina, eptifibatida, tinzaparina, enecadina, citicolina, edavarona, cilostazol, hipotermia, y mezclas de los mismos.
- 50 10. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agonista del receptor ET_B y el segundo agente terapéutico se administran al mismo tiempo a partir de una sola composición o de composiciones separadas.
11. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agonista del receptor ET_B y el segundo agente terapéutico se administran por separado.
12. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista del receptor ET_B se administra en una cantidad de 0,005 a 500 microgramos por dosis.
13. El agonista del receptor ET_B IRL-1620 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista del receptor ET_B se administra en una cantidad de 0,005 a 50 microgramos por kilogramo por min de infusión.
14. El uso de agonista del receptor ET_B IRL-1620 en la fabricación de un medicamento para tratar un ictus o un accidente cerebrovascular en un individuo que lo necesite.

FIG. 1



SEQ ID NO:1 (Secuencia de aminoácidos de IRL-1620):

Suc-Asp-Glu-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp

FIG. 2

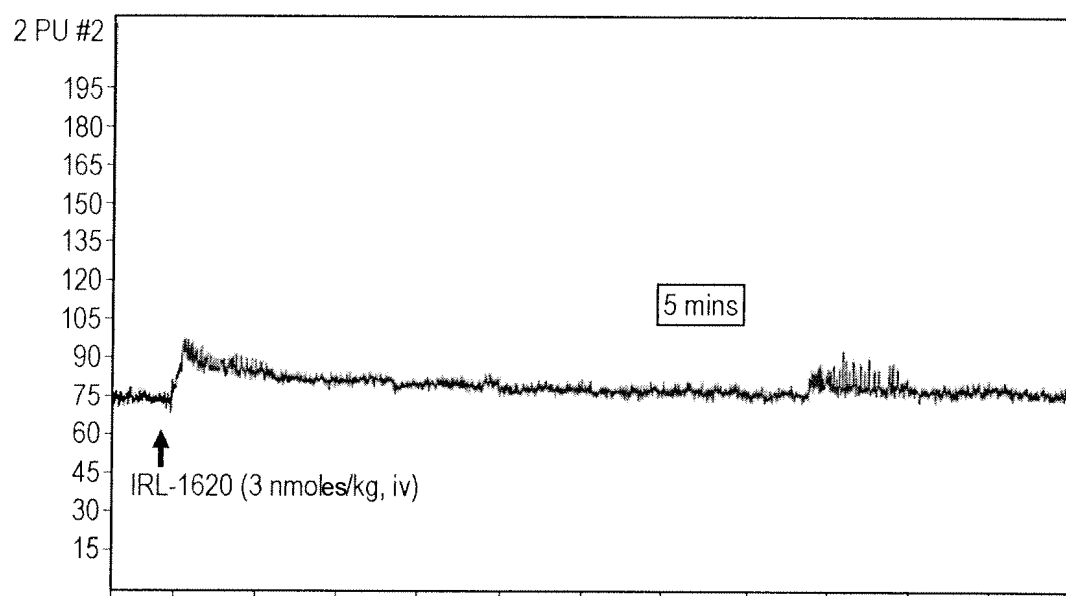


FIG. 3

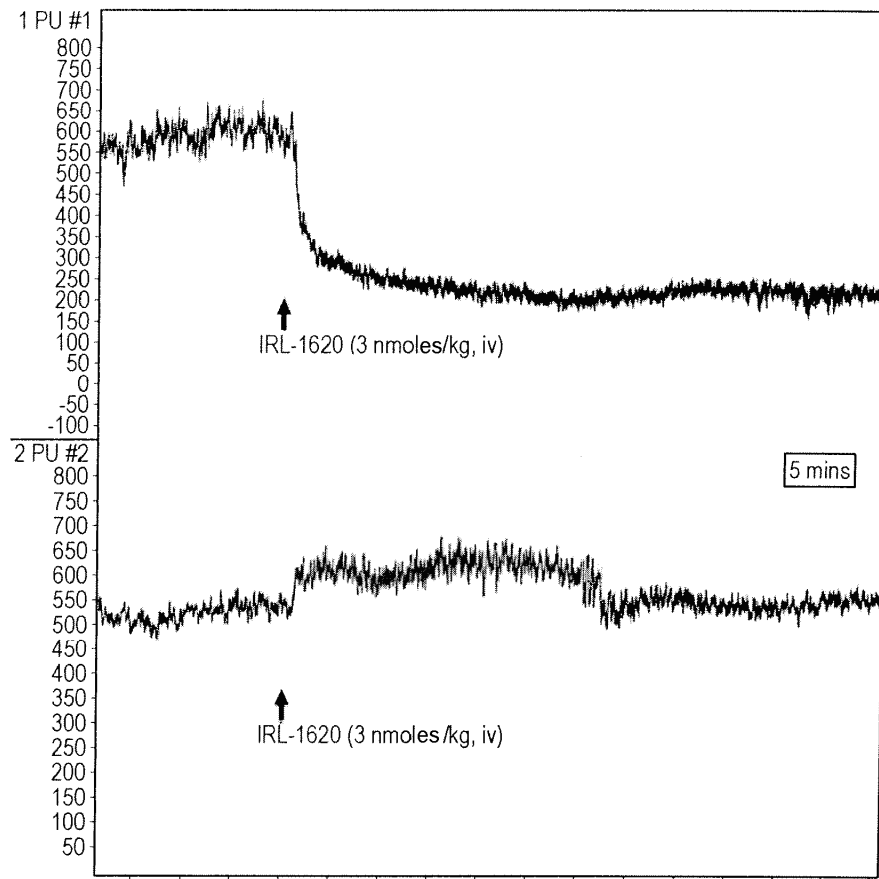


FIG. 4

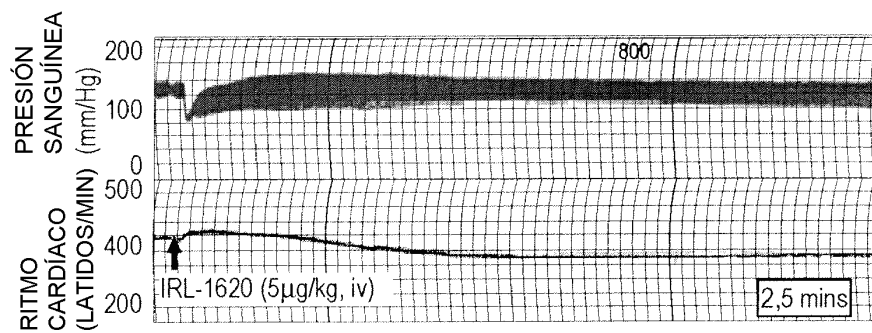


FIG. 5

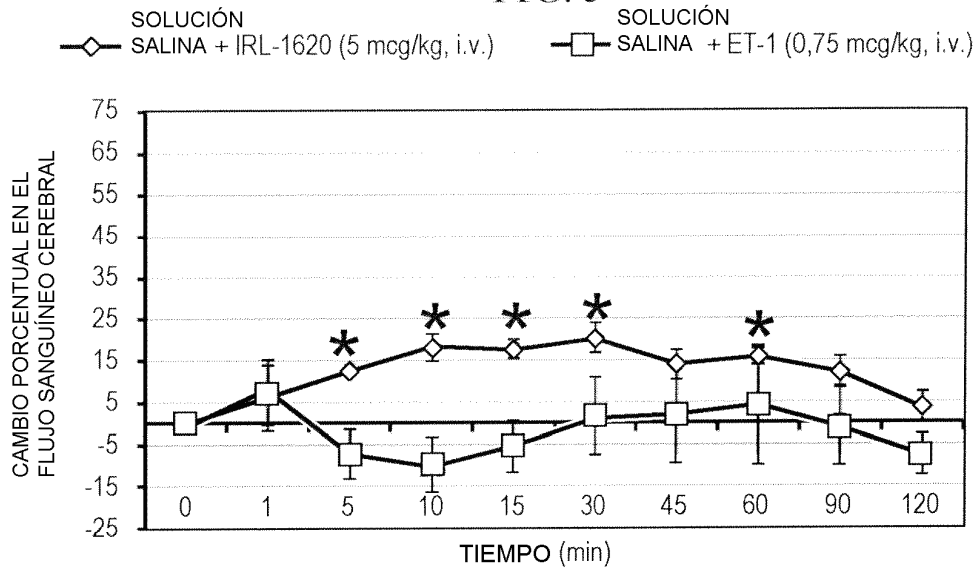


FIG. 6

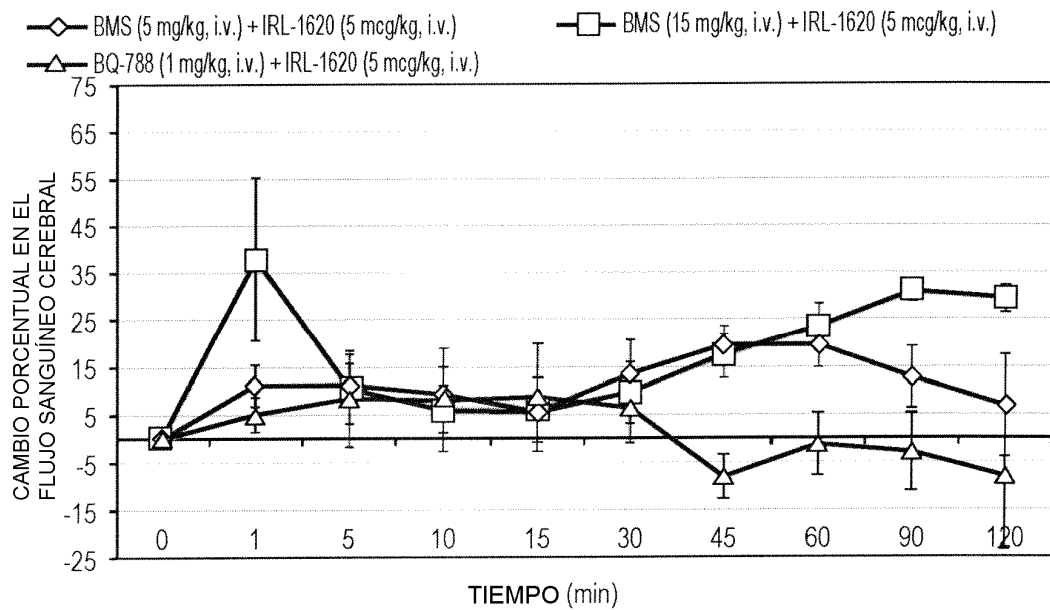


FIG. 7

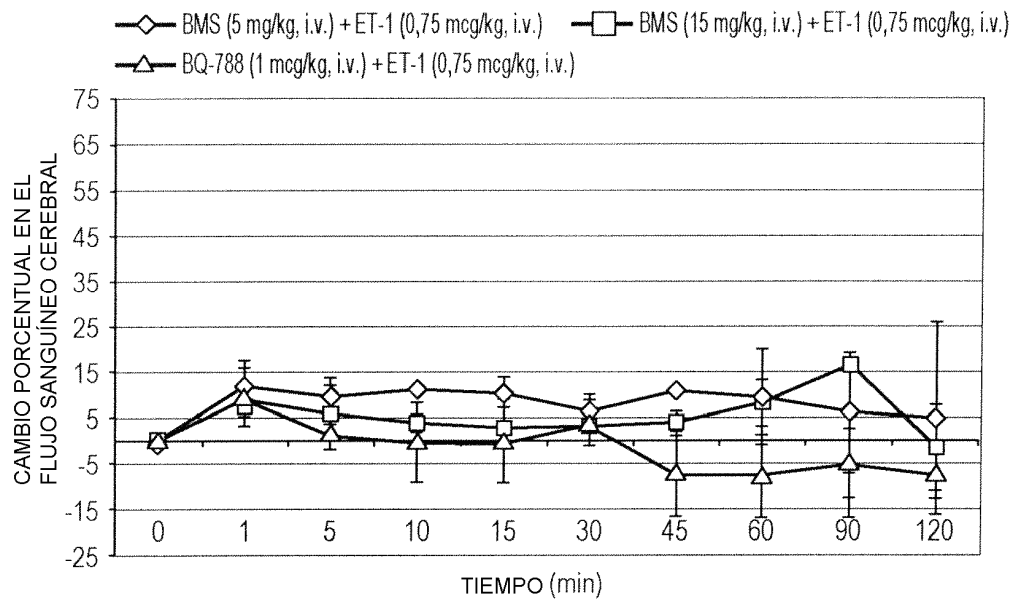


FIG. 8

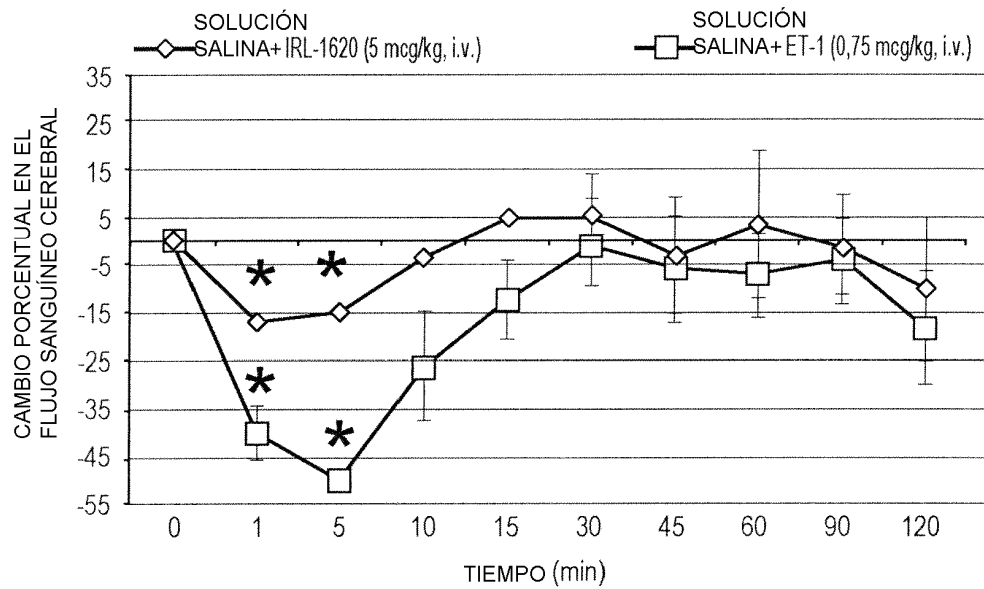


FIG. 9

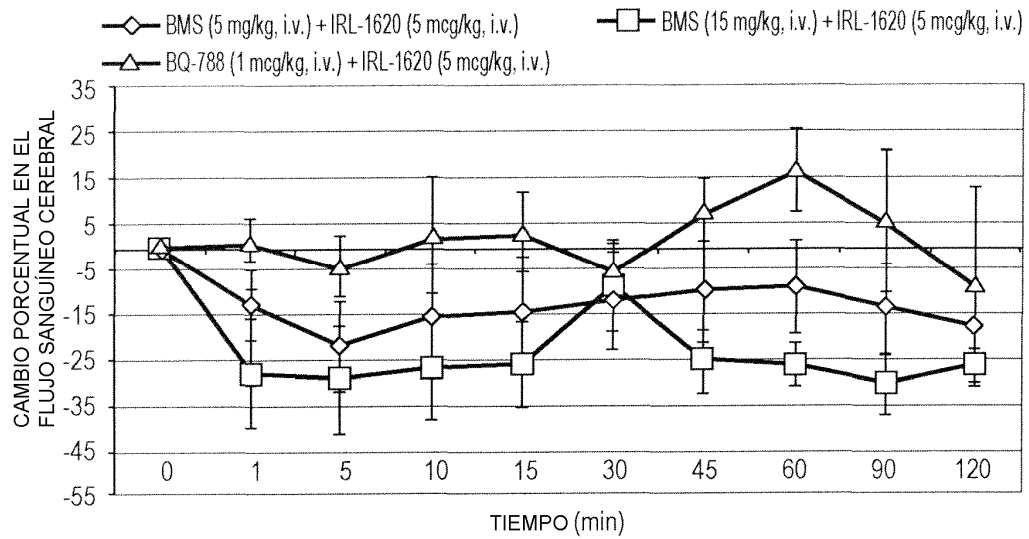


FIG. 10

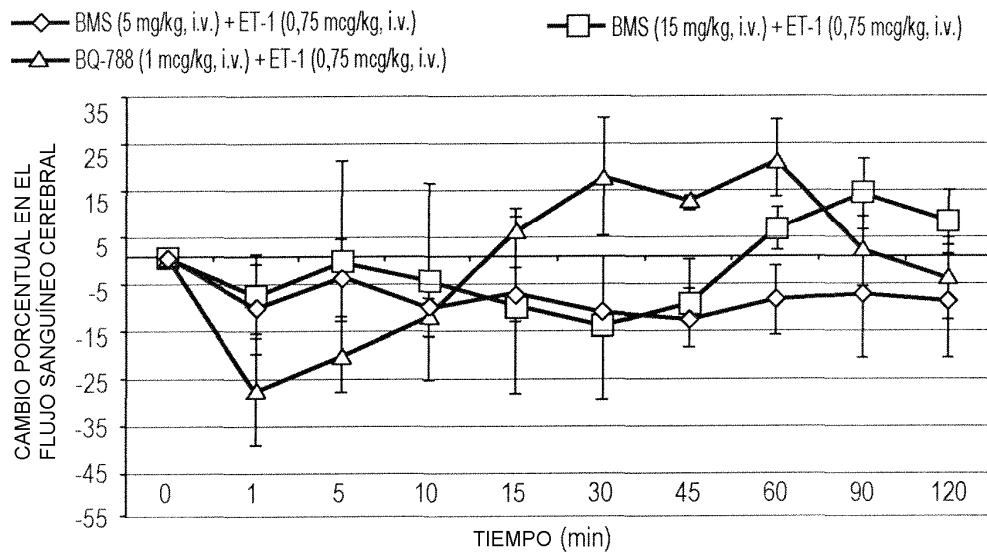


FIG. 11

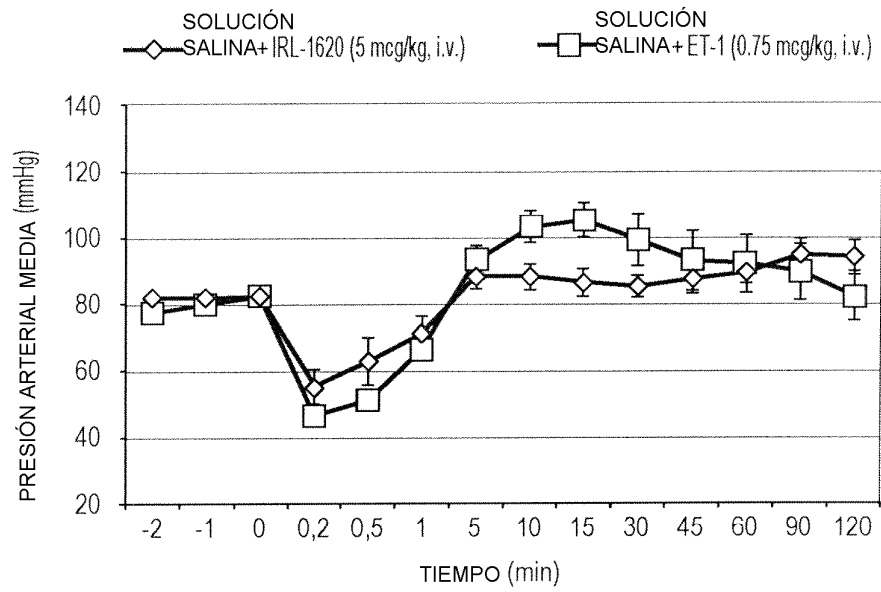


FIG. 12

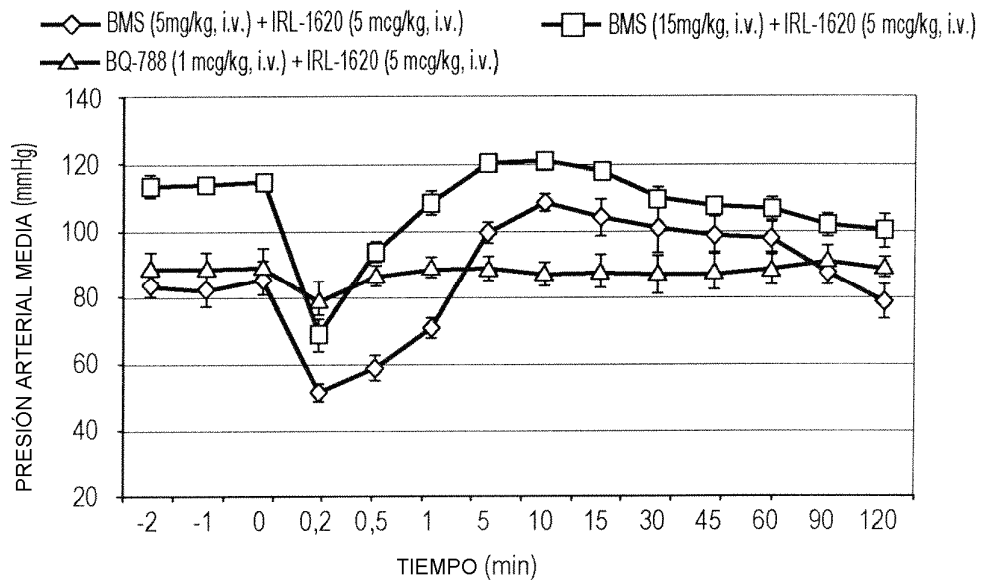


FIG. 13

