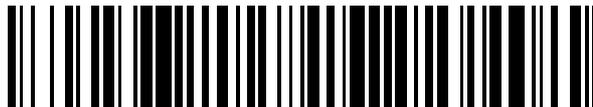


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 155**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 38/49 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2008 PCT/EP2008/008871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09049914**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2008 E 08838897 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2211898**

54 Título: **Subgrupos novedosos de pacientes para trombósis**

30 Prioridad:

18.10.2007 EP 07020401
26.11.2007 EP 07022867
15.10.2008 EP 08017954

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

SÖHNGEN, MARIOLA;
EBEL, ALICE y
AL-RAWI, YASIR, ALAA, SHAFEEK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 611 155 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

Subgrupos novedosos de pacientes para trombólisis

La invención se refiere a distintos grupos de pacientes para trombólisis en el tratamiento de apoplejía.

5 La apoplejía es la tercera causa principal de muerte después de enfermedad cardiovascular y cáncer. Cada año, se diagnostica apoplejía en 750.000 pacientes y contribuye a casi 168.000 muertes solo en los Estados Unidos. La apoplejía tiene un alto impacto personal y social debido a la grave incapacidad que causa la enfermedad.

10 La administración de trombolíticos, tales como activadores de plasminógeno, al paciente en terapia de apoplejía isquémica aguda aspira a rescatar el "tejido en riesgo" (al que a veces en la bibliografía científica se hace referencia también como "penumbra") y a reducir el tamaño de infarto final, mejorando así el resultado clínico del paciente. Los regímenes actualmente disponibles y aprobados para terapia trombolítica intravenosa están basados en el intervalo de tiempo tras el inicio de los síntomas de apoplejía. En otras palabras, solo los pacientes con un inicio de apoplejía no mayor de 180 minutos (3 horas) antes del tratamiento son considerados tratables con un tratamiento trombolítico aprobado. Estudios clínicos recientes ("ECASS-3") con la alteplasa rt-PA han establecido que la rt-PA es eficaz incluso de 3 a 4,5 horas tras el inicio de la apoplejía. Sin embargo, en esa ventana temporal ampliada, se ha observado una incidencia significativamente aumentada de hemorragia intracraneal (HIC) (Hacke W. *et al.*: "Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke", en: The New England Journal of Medicine 2008 vol. 359, nº 13, pág. 1317-1329). Por tanto, permanecen serias preocupaciones de seguridad cuando se amplía la ventana temporal para el tratamiento de apoplejía con alteplasa.

20 Antes del tratamiento, los pacientes para terapia trombolítica experimentan evaluaciones de tomografía computerizada (TAC) cerebral sin contraste para confirmar la ausencia de hemorragia cerebral y la ausencia de hipodensidad cerebral que englobe más de un tercio del ámbito de la arteria cerebral media (ACM). Se evalúan también para excluir contraindicaciones de la trombólisis que constituyan factores de riesgo de hemorragia (p.ej., tumores malignos, traumatismo reciente, cirugía reciente, tumor cerebral, malformación vascular o aneurisma).

25 Sin embargo, incluso con dichos criterios restrictivos, la trombólisis está asociada a un riesgo significativo de hemorragia intracraneal (HIC), que aparece en hasta un 15 % de todos los pacientes tratados. El beneficio clínico de la terapia trombolítica actualmente disponible no compensa este riesgo. Por tanto, la selección de los pacientes para incluir en un protocolo de trombólisis según los criterios actuales no es suficientemente satisfactoria.

30 Por consiguiente, es el objetivo de la presente invención sugerir subgrupos novedosos de pacientes que se beneficien del tratamiento de apoplejía y con los que se excluyan aquellos pacientes que se supone que no aprovecharán la trombólisis. Con ello, deberían aumentarse la eficacia global y seguridad de la terapia trombolítica por apoplejía.

35 Se ha encontrado ahora por los inventores que la selección de pacientes para terapia trombolítica solo basándose en la imagenología individual de pacientes de apoplejía y el intervalo temporal desde el inicio de la apoplejía conlleva el riesgo de incluir pacientes con solo eventos de apoplejía menores o transitorios en el tratamiento, y con ello exponer a estos pacientes al riesgo de HIC sin necesidad médica subyacente. Además, se ha encontrado que el número de pacientes elegibles para tratamiento de apoplejía puede limitarse razonablemente a aquellos pacientes que exhiban un evento de apoplejía que no pueda superarse por las capacidades de autocuración y por tanto necesite tratamiento médico. Estos eventos de apoplejía pueden clasificarse como deducibles por ciertas propiedades como se resumen a continuación. Por consiguiente, en una realización de la invención, se seleccionan distintos subgrupos de pacientes para tratamiento con trombolíticos.

40 Según una realización, los subgrupos de paciente seleccionados experimentarán un proceso de imagenología individual antes del tratamiento para valorar el posible tejido en riesgo, lo que indica el tejido cerebral potencialmente salvable. En otra realización de la invención, se seleccionan los pacientes por exhibir una oclusión arterial. Y en aún otra realización de la invención, se seleccionan los pacientes por el tejido en riesgo y la oclusión arterial.

45 Según realizaciones adicionales, los pacientes seleccionados pueden tratarse con una inyección en bolo del activador de plasminógeno no neurotóxico desmoteplasa. En una realización de la invención, puede administrarse un bolo de aproximadamente 90 o aproximadamente 125 µg de activador de plasminógeno por kg de peso corporal. El tratamiento puede iniciarse después de 3 horas tras el inicio de la apoplejía.

Antecedentes de la invención

50 El tejido diana de terapia trombolítica es el denominado tejido en riesgo. La razón patofisiológica detrás de esto es como sigue:

55 Inmediatamente después de la oclusión de una arteria irrigadora del cerebro, disminuye el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr). El tejido cerebral con perfusión críticamente baja, al que se hace referencia como "tejido isquémico", pierde primero la función y finalmente la integridad debido a la falta de glucosa y oxígeno. La zona donde se pierde en gran medida la integridad del tejido cerebral es conocida como "núcleo del infarto" y se desarrolla en los primeros

minutos de oclusión de vasos en el centro de la zona isquémica. Este núcleo del infarto se caracteriza por un daño irreversible de células neuronales y está rodeado por tejido isquémico, pero aún salvable, con riesgo de infarto. Se hace referencia también al tejido en riesgo como "penumbra".

5 Dependiendo del intervalo temporal desde el inicio de la apoplejía y la gravedad de la isquemia cerebral, la cantidad de flujo colateral y el estado metabólico del paciente, el tejido en riesgo pierde eventualmente su integridad estructural y por tanto avanza hasta infarto.

10 En el caso de oclusión de vasos persistente, el núcleo del infarto se amplía con el tiempo hasta que casi todo el tejido en riesgo ha avanzado hasta infarto. Sin embargo, en el caso de recanalización temprana del vaso nutriente, los cambios isquémicos en el tejido en riesgo son reversibles, y pueden salvarse potencialmente. Por lo tanto, el tejido en riesgo es la diana de la terapia trombolítica actual.

15 Aunque los factores anteriormente mencionados para el desarrollo de infarto son conocidos como tales, existe una falta de comprensión de las posibles interacciones y consecuencias. Por consiguiente, sigue faltando un concepto convincente para la selección de los grupos de pacientes tratables aceptable para uso rutinario clínico. Para minimizar el riesgo de transformación hemorrágica, el único tratamiento trombolítico actualmente aprobado está estrictamente limitado a un máximo de 3 horas de tiempo desde el inicio de los síntomas de apoplejía.

Compendio de la invención

20 En contraposición con la presente terapia trombolítica, la invención está basada por un lado en la valoración individual (diagnóstico) del tejido en riesgo (penumbra) del paciente, independientemente del intervalo temporal tras el inicio de la apoplejía. Por otro lado, la invención está basada en la selección (diagnóstico) de pacientes de apoplejía que padezcan una apoplejía que es debida a una oclusión en un vaso sanguíneo cerebral. En una realización, la oclusión es detectable mediante una herramienta de imagenología. Por consiguiente, los pacientes para tratamiento de apoplejía se seleccionan en vista a su tejido en riesgo y/u oclusión de vaso arterial.

25 Como se usa con el fin de la invención, el término "oclusión" se define como cualquier contracción o estrechamiento de un vaso sanguíneo que dé como resultado un flujo de sangre reducido del tejido distal del mismo en comparación con el vaso sanguíneo sano o normal. La oclusión puede ser parcial o completa. Por ello, el término oclusión engloba también una estenosis, concretamente un estrechamiento anormal de un vaso sanguíneo que siga permitiendo la perfusión distal.

30 Según la divulgación, puede aplicarse cualquier herramienta de imagenología que dé como resultado la visualización de la abertura interna de estructuras rellenas de sangre y con ello posibilite la identificación de una oclusión arterial. Las posibles modalidades de imagenología incluyen angiografía por RM (ARM) o angiografía por TAC (angioTAC) y desarrollos o modificaciones adicionales de las mismas; sin embargo sin estar limitadas a ello. Puede hacerse referencia también a la visualización de vasos sanguíneos como angiografía. Son conocidos por el especialista en la materia diversos métodos para la evaluación adicional de las imágenes de IRM o TAC (p.ej., MTT, TTP o T_{máx} como mapas de postprocesamiento).

35 En una realización adicional, la oclusión se localiza en una arteria cerebral proximal, en particular la arteria cerebral media (ACM), la arteria cerebral anterior (ACA) y/o la arteria cerebral posterior (ACP), incluyendo todas sus ramas, en particular M1 y/o M2.

El subgrupo de pacientes seleccionado para trombólisis tiene una oclusión en el punto de partida que es describible como un grado TIMI de 0 o 1. El grado 0 significa oclusión completa.

40 Se hace referencia a un grado TIMI de 1 o menos (concretamente 0 o 1) como "estenosis en alto grado". La oclusión en M1 y/o M2 de la arteria cerebral proximal es preferiblemente de un grado TIMI de 0 o 1.

La escala TIMI (escala de trombólisis en infarto de miocardio) se desarrolló originalmente para la valoración de oclusiones arteriales en infarto de miocardio y engloba los 4 grados siguientes:

grado 3: flujo sanguíneo normal

45 grado 2: arteria perfundida completamente pero flujo sanguíneo retardado

grado 1: arteria penetrada con material de contraste, pero sin perfusión distal

grado 0: oclusión completa del vaso.

50 La escala TIMI se estableció en un ensayo de infarto de miocardio y desde entonces es conocida por el especialista en trombólisis, p.ej., en Chesebro JH et al: "Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge", en: *Circulation* 1987; 76; 142-154.

El grupo de pacientes seleccionados padece una apoplejía que puede describirse con una puntuación de NIHSS de

al menos 4, preferiblemente hasta e incluyendo 24. Sin embargo, la invención puede atañer también a pacientes de apoplejía con una puntuación de NIHSS de al menos 8.

5 Por ello, el grupo de pacientes seleccionados para tratamiento de apoplejía se caracteriza por un grado TIMI de 1 o 0 (concretamente, un grado TIMI de menos de 2), en particular en una arteria cerebral proximal M1 y/o M2, y una puntuación de NIHSS de al menos 4. En una realización particular, la puntuación de NIHSS es de al menos 8 a 24 (inclusive). Los pacientes muestran preferiblemente signos clínicos de infarto hemisférico. El grupo de pacientes seleccionados para tratamiento de apoplejía se caracteriza adicionalmente por tejido cerebral en riesgo y oclusión arterial cerebral.

10 Por ello, apartándose de la ventana fijada de 3 horas de las presentes terapias, según una realización de la invención, los pacientes sin tejido en riesgo no son considerados tratables, incluso si se presentan en el hospital dentro de la ventana de 3 horas actualmente aprobada para rt-PA; mientras que los pacientes con tejido en riesgo y oclusión de vaso arterial están abiertos a recibir medicación trombolítica, incluso si llegan al hospital después de 3 horas tras el inicio de la apoplejía.

15 Pueden usarse técnicas de imagenología para la valoración del tejido en riesgo y/o la oclusión de vaso, puesto que posibilitan obtener mayores conocimientos sobre los parámetros patofisiológicos en apoplejía isquémica. Las técnicas de imagenología pueden identificar a pacientes con una isquemia que sobrepasa el núcleo del infarto y que constituyen por tanto la población diana de la terapia de trombólisis según esta realización de la invención. Por tanto, la imagenología de base patofisiológica para valorar el tejido en riesgo así como el núcleo infartado es un modo de determinar si un paciente es susceptible de tratamiento según la invención. Es adecuada cualquier técnica de
20 imagenología capaz de valorar el tejido en riesgo y/o la oclusión de vasos tal como, p.ej., IRM o TAC; sin embargo sin limitarse a ellos.

25 La imagenología puede usarse también para garantizar la seguridad de los pacientes al excluir los individuos con alto riesgo de hemorragia postratamiento y aquellos con baja probabilidad de beneficio debido a que no hay tejido en riesgo demostrable. Los factores de riesgo que pueden excluir regularmente el tratamiento según la invención (aunque no siempre) son evidencia de hemorragia intracraneal (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA), malformación arteriovenosa (AV), aneurisma cerebral o neoplasma cerebral. Además, según una realización de la invención, los pacientes con infarto agudo que implica más de aproximadamente 1/3 del ámbito de la arteria cerebral media (ACM) o sustancialmente todo el ámbito de la arteria cerebral anterior (ACA) y/o la arteria cerebral posterior (ACP) pueden excluirse del tratamiento por la invención. Además, los pacientes con signos de rotura de la barrera
30 hematoencefálica (BHE) representan un factor de riesgo para terapia trombolítica y, según una realización de la invención, deberían excluirse.

Aunque el concepto de imagenología individual no está limitado a una cierta ventana temporal, puede ser favorable tratar los pacientes dentro de un ventana temporal de hasta 9 horas desde el inicio de la apoplejía; concretamente el tratamiento es posible incluso después de 3 horas tras el inicio de la apoplejía.

35 Como se menciona anteriormente, los subgrupos de pacientes seleccionados según la invención padecen una apoplejía que necesita tratamiento médico. Estos subgrupos se caracterizan por una o más propiedades clínicas como se resumen con detalle a continuación.

40 La eficacia del tratamiento de apoplejía según la invención puede mostrarse valorando la diferencia del cambio porcentual de volumen de lesión de núcleo desde la valoración de imagenología pretratamiento hasta el día 30 después del tratamiento entre los grupos con tratamiento activo (principio activo) y placebo o con la comparación de la tasa de respuesta clínica el día 90.

45 En una realización, el tratamiento de los pacientes de apoplejía seleccionados puede comprender la administración de aproximadamente 50 a 125 μg del activador de plasminógeno desmoteplasa por kg de peso corporal del paciente, en particular de aproximadamente 90 a aproximadamente 125, en particular 90 o 125 μg por kg de peso corporal del paciente. En una realización preferida, se administran 90 o 125 μg por g de peso corporal de DSPA alfa-1.

50 En una realización adicional, se excluyen los pacientes que no padecen oclusión de la ACM M1 o M2 y/o un volumen desigual de menos de aproximadamente 120, 100 y en particular 75 o 50 cm^3 o menos en el punto de partida. Por ello, los pacientes para tratamiento pueden seleccionarse por exhibir un volumen desigual absoluto de al menos aproximadamente 50, 75 o 100 o 120 cm^3 en el punto de partida.

Descripción detallada de la invención

55 Como se resume anteriormente, se usa la imagenología individual para diagnosticar o identificar (seleccionar) candidatos para terapia trombolítica (recanalización y/o reperfusión). Puede usarse cualquier herramienta de imagenología adecuada. Por ejemplo, la IRM es una herramienta de imagenología que puede aplicarse que puede efectuarse con una secuencia potenciada por difusión (DWI). La fuerte hiperintensidad en la DWI indica una lesión de núcleo destinada a infarto con o sin reperfusión terapéutica. Está normalmente rodeada por una región hipoperfundida medida con PWI (imagenología potenciada por perfusión).

Algunos pacientes muestran hiperintensidad en DWI que cubre casi todo el volumen de tejido hipoperfundido identificado por la PWI. Esta “desigualdad” del tamaño de lesión en DWI y PWI indica un tejido en riesgo mínimo. Los pacientes seleccionados según una realización de la invención presentan una lesión por PWI claramente mayor que la lesión por DWI y por tanto presentan una “desigualdad” que indica una región potencialmente salvable de tejido en riesgo (penumbra). La región de tejido en riesgo es favorablemente al menos un 20 % mayor que la región del infarto de núcleo. El tejido en riesgo puede localizarse, p.ej., en la zona de la arteria cerebral media (ACM), la zona de la arteria cerebral anterior (ACA) o la zona de la arteria cerebral posterior (ACP). En una realización de la invención, estos grupos de pacientes “desiguales” o pacientes con penumbra que es al menos un 20 % mayor que el infarto de núcleo se someten a terapia trombolítica.

Además, puede usarse ARM (angiografía por resonancia magnética) para identificar el sitio de oclusión de vaso. En los casos en que persista la oclusión de vaso, el tejido en riesgo anteriormente salvable probablemente infartará. Después de la recanalización temprana, se normalizará la perfusión del tejido en riesgo conduciendo a la salvación del tejido.

La RM como herramienta de imagenología se cita solo como ejemplo. La identificación de la penumbra (“tejido en riesgo”) es también posible, p.ej., con TAC usando el método de TAC por perfusión (TACP) o tomografía de emisión de positrones (TEP). Otro ejemplo es la visualización por ultrasonidos.

El NIHSS es una herramienta de valoración sistemática que proporciona una medida cuantitativa del déficit neurológico relacionado con la apoplejía. El NIHSS se diseñó originalmente como una herramienta de investigación para medir los datos del punto de partida de pacientes en ensayos clínicos de apoplejía aguda. Ahora, la escala se usa también ampliamente como herramienta de valoración clínica para evaluar la gravedad de los pacientes de apoplejía, determinar el tratamiento apropiado y predecir el resultado clínico del paciente. Según el NIHSS, se valoran parámetros tales como nivel de consciencia, movimiento ocular, parálisis facial o capacidad motora de brazos y piernas y se someten a una puntuación numérica predefinida. Normalmente, una puntuación de NIHSS de 6 o menos se considera como una apoplejía bastante ligera, mientras que una puntuación de NIHSS de 6 a alrededor de 15 se califica como una apoplejía de gravedad media. Una puntuación de 15 o más de la escala de NIHSS indica una apoplejía bastante grave. Frecuentemente, una puntuación de NIHSS de 20 o más se considera intratable. Sin embargo, particularmente la calificación de la gravedad de una apoplejía depende también de la valoración individual del paciente por el médico, lo que incluye aspectos del rendimiento clínico global del paciente. Según una realización de la invención, se requiere una puntuación de NIHSS del punto de partida de al menos 4 o al menos 8. La puntuación máxima puede seleccionarse como 24. Por ello, en una realización, la puntuación de NIHSS del punto de partida es de 4 a 24 (inclusive) o de 8 a 24 (inclusive).

Como se resume anteriormente, puede aplicarse imagenología también para excluir grupos de pacientes de trombólisis, a saber para excluir ciertos factores de riesgo. Por consiguiente, en una realización los grupos de pacientes seleccionados no exhiben una o más de las siguientes propiedades:

- infarto agudo que implica más de cerca de 1/3 de la ACM o sustancialmente todo el ámbito de la ACA y/o la ACP
- evidencia de IHC, HSA, malformación AV, aneurisma cerebral o neoplasma cerebral.

Estos pacientes se tratan favorablemente después de 3 horas, después de 4,5 horas o después de 6 horas tras el inicio de la apoplejía. Lo más preferiblemente, se tratan al cabo de 3 a 9 horas tras el inicio de los síntomas de apoplejía.

El resultado clínico puede medirse, p.ej., como una “tasa de respuesta clínica” el día 90 tras el tratamiento que se define, p.ej., por haber conseguido uno o más de los tres parámetros siguientes:

- i. una mejora de al menos 8 puntos de NIHSS o una puntuación final de NIHSS de 0-1 el día 90, p.ej. una mejora de la puntuación de NIHSS de 24 a 16 o de 0-1 (si el paciente en el punto de partida tenía una puntuación de NIHSS de 9 o menos)
- ii. una puntuación en la escala de Rankin modificada (ERm) de 0-2
- iii. un índice de Barthel entre alrededor de 75 y alrededor de 100.

Además, estos grupos de pacientes pueden mostrar una reducción del volumen de lesión de núcleo del infarto el día 30 en comparación con el estado pretratamiento (punto de partida).

El activador de plasminógeno usado para tratamiento de apoplejía puede administrarse al paciente como una sola inyección en bolo con el activador de plasminógeno desmoteplasa a una dosis de aproximadamente 50 a 125 µg por kg de peso corporal, en particular con aproximadamente 90 o aproximadamente 125 µg por kg de peso corporal de los pacientes. Por ello, la invención atañe también a la fabricación de un medicamento (concretamente una cierta forma unitaria de dosificación) para tratar pacientes de apoplejía seleccionados que comprende una dosificación que permite la preparación de una formulación lista para usar que comprende de aproximadamente 50 a 125 µg por kg

de peso corporal, o aproximadamente 90 o aproximadamente 125 µg/kg de peso corporal. La forma de unidad de dosificación puede ser, p.ej., un sólido tal como un liofilizado, o un líquido en un vial o ampolla. En una realización, la forma de unidad de dosificación contiene de aproximadamente 5,0 a 12,5 mg, preferiblemente aproximadamente 9,0 o aproximadamente 12,5 mg del activador de plasminógeno no neurotóxico desmoteplasa.

- 5 Los pacientes seleccionados muestran una reducción del volumen de lesión del núcleo de infarto el día 30 en comparación con el estado pretratamiento (punto de partida).

La presente divulgación se refiere también a un tratamiento trombolítico que puede efectuarse con cualquier activador de plasminógeno (PA). Como se usa en la presente memoria, el término "activador de plasminógeno" hace referencia a todas las sustancias, naturales o proporcionadas sintéticamente, con origen humano u origen
10 humano, que estimulan la lisis de coágulos mediante la activación proteolítica de plasminógeno a plasmina. Los PA típicos conocidos por el especialista en la materia son, p.ej., activador de plasminógeno de tejido (tPA) que está disponible en su forma recombinante rtPA (alteplasa), estreptocinasa o urocinasa y sus derivados, fragmentos o mutantes respectivos que mantengan la actividad proteolítica (p.ej., tenecteplasa o reteplasa para rtPA).

En una realización de la divulgación, se usa un activador de plasminógeno no neurotóxico, concretamente un
15 activador de plasminógeno que exhiba *per se* un potencial sustancialmente reducido de activar el receptor de glutamato de tipo NMDA. Favorablemente, este activador de plasminógeno es esencialmente no activable por amiloide beta o proteína priónica y muestra en presencia de fibrina una actividad potenciada de más de aproximadamente 550 veces, más de aproximadamente 5500 veces o más de aproximadamente 10.000 veces, en comparación con la actividad en ausencia de fibrina. En otra realización, el aumento de actividad del PA en
20 presencia de fibrina en comparación con su actividad en ausencia de fibrina es de más de aproximadamente 100.000. Puesto que el aumento de la actividad de rt-PA es de aproximadamente 550, en una realización de la divulgación se usa PA que tiene una especificidad/selectividad por fibrina aproximadamente 180-200 veces mayor comparada con rt-PA.

La neurotoxicidad puede valorarse mediante métodos conocidos por el especialista en la materia, p. ej. con modelos
25 animales, en particular modelos de ácido cáinico como se describen con detalle en la patente internacional abierta a inspección pública WO03/037363. Este modelo se describe además con detalle en Liberatore *et al.* (Liberatore, G.T.; Samson, A.; Bladin, C.; Schleuning, W.D.; Medcalf, R.L. "Vampire Bat Salivary Plasminogen Activator (Desmoteplase)", *Stroke*, febrero de 2003, 537-543) y Reddrop *et al.* (Reddrop, C.; Moldrich, R.X.; Beart, P.M.; Liberatore, G.T.; Howells, D.W.; Schleuning, W.O.; Medcalf, R.L., "NMDA-mediated neurotoxicity is potentiated by
30 intravenous tissue-type-, but not vampire bat-plasminogen activator, and is enhanced by fibrin", Monash University Department of Medicine, versión de 20 de noviembre de 2003).

En aún otra realización de la divulgación, el PA tiene una semivida plasmática de más de 2,5 min, más de 50 min o más de 100 min.

En una realización, se usan DSPA alfa-1 o un PA con una actividad biológica y propiedades farmacológica
35 esencialmente correspondientes al DSPA alfa-1 respecto a la activación de plasminógeno y su selectividad/especificidad por fibrina potenciadas. El DSPA alfa-1 tiene una semivida de aproximadamente 138 min y una actividad aumentada 105.000 veces en presencia de fibrina, en comparación con su actividad en ausencia de fibrina.

El DSPA alfa-1 es un activador de plasminógeno que se aisló o derivó inicialmente de la saliva de *Desmodus rotundus* (activador de plasminógeno salival de *Desmodus*). En la saliva, se han aislado cuatro variantes de DSPA que, de forma similar a alteplasa y urocinasa, están compuestos por diversos dominios conservados establecidos anteriormente en familias relacionadas de proteínas. Las variantes rDSPA alfa-1 y rDSPA alfa-2 exhiben la fórmula estructural de dedo (F), factor de crecimiento epidérmico (EGF) (a la que se hace referencia a veces también como "(E)"), Kringle (K) y proteasa (P), mientras que rDSPA beta y rDSPA gamma se caracterizan por las fórmulas EKP y KP, respectivamente. Sutiles diferencias de secuencia y datos de análisis de hibridación por transferencia Southern indican que las cuatro enzimas están codificadas por cuatro genes diferentes y no están generadas por un corte y empalme diferencial de un transcrito primario único.

El DSPA alfa-1 variante tiene al menos un 70 % de homología estructural con la alteplasa (rt-PA); siendo la diferencia que la alteplasa tiene dos dominios Kringle (FEKKP), mientras que el DSPA alfa-1 tiene solo uno (FEKP).
50 El DSPA alfa-1 es una serinproteasa con 441 aminoácidos. Como otros activadores de plasminógeno (PA), el DSPA alfa-1 activa el plasminógeno catalizando la conversión de plasminógeno en plasmina, que a su vez degrada la fibrina reticulada abundante en coágulos sanguíneos.

Se ha encontrado que el DSPA alfa-1 tiene una alta especificidad por fibrina unida a plasminógeno, una alta selectividad por fibrina (definida por la activación por fibrina respecto a la activación por fibrinógeno),
55 sustancialmente nada de neurotoxicidad y una activación despreciable por amiloide beta y proteína priónica celular humana, además de una larga semivida dominante de más de 2 horas (véase anteriormente).

El DSPA alfa-1 recombinante puede obtenerse a partir de células de ovario de hámster chino que contienen un plásmido recombinante portador del gen de DSPA alfa-1 de *Desmodus rotundus*. La Fig. 1 y la Fig. 2 muestran las

estructuras de DSPA alfa-1 y alteplasa. La secuencia de DSPA alfa-1 madura se muestra en la Fig. 3.

Los activadores de plasminógeno de *Desmodus rotundus* y sus formas recombinantes se divulgaron por primera vez en las patentes de EE.UU. nº 6.008.019 y 5.830.849. El documento US 6.008.019 divulga los datos de secuencia de DSPA alfa-1. Ambas patentes se refieren a la estructura, propiedades y fabricación de activadores de plasminógeno de *Desmodus rotundus*, en particular DSPA alfa-1. La fabricación recombinante y procesamiento adicional son también objeto del documento EP 1015568 B1, que divulga la fabricación recombinante de DSPA alfa-1.

Según la presente invención, el término "desmoteplasa" se usa para cualquier activador de plasminógeno con actividad biológica idéntica o esencialmente igual que DSPA alfa 1 respecto a la activación de plasminógeno y su selectividad/especificidad por fibrina potenciada. En una realización adicional, la selectividad por fibrina es al menos de 180 veces en comparación con rt-PA. Los PA definidos como desmoteplasa según la invención pueden ser al menos un 80 o 90 %, al menos un 95 % o al menos un 98 % idénticos a la secuencia aminoacídica según la Fig. 3 (DSPA alfa 1). Los activadores de plasminógeno pueden incluir microheterogeneidades, p.ej. en términos de glicosilación y/o variaciones N-terminales, que son meramente debidas a los sistemas de producción.

EJEMPLO 1

Beneficio clínico del tratamiento con desmoteplasa en pacientes con apoplejía moderada a grave: resultados del ensayo DIAS-2

ANTECEDENTES: Desmoteplasa en apoplejía isquémica aguda 2 (DIAS-2) era un estudio aleatorizado controlado por placebo con doble anonimato que investigaba la seguridad y eficacia de desmoteplasa, DSPA, (90 y 125 µg/kg) en apoplejía aguda al cabo de 3-9 horas tras el inicio de los síntomas. Los resultados del análisis por intención de tratar negativos y una tasa de respuesta a placebo atípicamente alta (46 %) motivaron un análisis más detallado de los datos clínicos e imagenológicos.

MÉTODOS: Se asignaron aleatoriamente pacientes de edades de 18-85 años, NIHSS 4-24, con un patrón de desigualdad de penumbra visualmente evidente según el criterio del investigador por TAC (n= 64) o IRM (n=122) a placebo (n= 63), DSPA 90 µg/kg (n= 57) o 125 µg/kg (n= 66). Se procesaron centralizadamente las imágenes y se valoraron con anonimato. La respuesta clínica, el resultado clínico primario del ensayo, era una mejora en las tres escalas de apoplejía (NIHSS, ERM y el índice Barthel) a los 90 días. Los pacientes seleccionados por TAC no se incluyeron en los análisis basados en desigualdad porque las medidas de volumen y sus correlaciones clínicas eran más variables.

RESULTADOS: Los pacientes de DIAS-2 tenían menos apoplejías graves que en ensayos de DSPA anteriores (DEDAS y DIAS): NIHSS mediana= 9 frente a 12; 46 % (82/179) frente a 37 % (33/89) no tenían oclusión de la ACM M1/M2. En pacientes de IRM, el volumen de lesión de núcleo del punto de partida mediano era de 9,7 cm³ y el volumen desigual mediano era de 78,4 cm³. A medida que aumentaba el volumen de desigualdad absoluto en el punto de partida, descendía la tasa de respuesta de placebo respecto a DSPA. Se encontraron las tasas de respuesta de placebo máximas en pacientes con un volumen de desigualdad absoluto < 75 cm³ (67 %; 12/18) o ausencia de oclusión de ACM M1 o M2 (63 %; 12/19). Excluyendo estos pacientes moderados, las tasas de respuesta clínica eran de 27 % para placebo (6/22) y 46 % para DSPA (25/54) en la población de IRM. Los resultados clínicos reseñados para DIAS y DEDAS eran de 23 % para placebo y 49 % para DSPA 90 o 125 µg/kg. Combinando todos los pacientes seleccionados por IRM en los 3 ensayos, las tasas de respuesta clínica eran de 34 % para placebo (n=73) y 48 % para DSPA 90 o 125 µg/kg (n= 141).

CONCLUSIONES: Las apoplejías leves incluidas en DIAS-2 pueden explicar la tasa de respuesta a placebo inesperadamente alta. Una oclusión de MCA M1/M2 probada o un volumen de desigualdad por IRM >75 cm² en el punto de partida estaban asociados a mejores resultados clínicos para DSPA en DIAS-2, apoyando los resultados de eficacia positivos conseguidos en DIAS y DEDAS. Se está planeando un ensayo adicional con DSPA usando imagenología y criterios de selección clínica refinados.

EJEMPLO 2

Beneficio clínico del tratamiento con desmoteplasa en pacientes con apoplejía moderada a grave: resultados adicionales del ensayo DIAS-2 basados en un reanálisis en profundidad de los datos de DIAS-2.

ANTECEDENTES: véase anteriormente.

MÉTODOS: véase anteriormente.

RESULTADOS:

Tasas de respuesta frente al grado de TIMI

Los datos de DIAS/DEDAS mostraron que 38 pacientes (42,75 %) tenían un TIMI 2-3 en el punto de partida y 51 pacientes (57,3 %) un TIMI 0-1. Esto difiere de los datos de DIAS-2, en que un 70,4 % de los pacientes tenían un TIMI de punto de partida 2-3. Se encontró el porcentaje máximo de TIMI de punto de partida 2-3 en el grupo de 90

µg/kg (74,1 %) y el mínimo en el de 125 µg/kg (64,5 %) (véase la tabla 1).

Aunque la desmoteplasa no era mejor que el placebo en la población global de sujetos de DIAS-2, explorar el subgrupo de sujetos con oclusión arterial proximal de TIMI 0 o 1 o estenosis en alto grado en el punto de partida reveló una respuesta mejorada para desmoteplasa frente a placebo (placebo: 17,6 %, 90 µg/kg: 35,7 %, 125 µg/kg: 27,3 %). En la población combinada de DIAS/DEDAS/DIAS-2, la desmoteplasa mostró un efecto dependiente de la dosis frente al placebo para TIMI 0-1 y TIMI 2, pero no para TIMI 3.

Se muestran estos datos en las Tablas 2a a c y en la Fig. 4.

Tasas de respuesta frente a volumen de desigualdad

Como ya se ha mencionado anteriormente, el volumen de desigualdad absoluto en DIAS-2 estaba relacionado inversamente con la tasa de respuesta a placebo, de modo que los pacientes con un volumen de desigualdad menor (concretamente, 50 cm³ o menos) mostraban una mayor tasa de respuesta a placebo. En conformidad, un análisis de subgrupo que incluye los pacientes analizados por IRM de DIAS/DEDAS/DIAS-2 muestra que puede observarse una respuesta dependiente de la dosis de desmoteplasa frente a placebo para pacientes con volúmenes de desigualdad absolutos entre 50 cm³ y 100 cm³ y para pacientes con un volumen de desigualdad mayor de 100 cm³, mientras que la desmoteplasa no era significativamente mejor que el placebo en el subgrupo con menos de 50 cm³ de volumen de desigualdad absoluto (Fig. 5).

Correlación entre el grado de TIMI y el volumen de desigualdad/NIHSS

En el estudio DIAS-2, el subgrupo de pacientes con TIMI 0-1 exhibía un NIHSS de punto de partida de 13,0, mientras que los pacientes con TIMI 2-3 mostraban un NIHSS de punto de partida de 9,0 (Tabla 3). Esta correlación está basada en el hecho de que los pacientes con una oclusión más grave es más probable que tengan un infarto más grave. Por consiguiente, el grado de TIMI muestra también una correlación con el volumen de desigualdad absoluto, puesto que los pacientes con TIMI 0-1 exhiben un volumen de desigualdad de 167,7 cm³ y los pacientes con TIMI 2-3 un volumen de desigualdad de 53,5 cm³ (Tabla 3).

Grado de TIMI y violaciones del protocolo relacionadas con la desigualdad

El análisis de los mapas de sitio reveló que, en el estudio DIAS-2, 23 pacientes no exhibían desigualdad/penumbra aparente. 11 de los 23 pacientes sin penumbra eran pacientes con respuesta.

Conclusiones: Estos datos muestran que los pacientes con oclusiones obvias con TIMI (0-1) tienen una menor oportunidad de recuperarse sin terapia trombolítica, mientras que aquellos con un TIMI 2-3 de punto de partida es probable que consigan una buena recuperación incluso sin intervención terapéutica. Basándose en los reanálisis de los grados de TIMI en el punto de partida, que se correlacionan con la puntuación de NIHSS y el volumen de desigualdad absoluto, los grados de TIMI constituyen un factor importante que influye en el resultado clínico de DIAS-2.

LEYENDAS DE TABLA

Tabla 1. Características del punto de partida para el estudio DIAS-2.

Tabla 2a. Tasa de respuesta por grupo de TIMI en el estudio DIAS-2 en comparación con la población de pacientes combinada de los estudios DIAS y DEDAS.

Tabla 2b. Tasa de respuesta por grupo de TIMI en el estudio DIAS-2.

Tabla 2c. Tasa de respuesta por grupo de TIMI (solo lecturas de M1) en el estudio DIAS-2 en comparación con la población de pacientes combinada de los estudios DIAS y DEDAS.

Tabla 3. Grado de TIMI frente a NIHSS y volumen de desigualdad en el estudio DIAS-2.

Tabla 4: La visión general de DIAS/DEDAS y DIAS-2 muestra que DIAS-2 incluye apoplejías más leves y menores volúmenes de desigualdad y ausencia de oclusión de vaso.

LEYENDAS DE FIGURAS

Fig. 1: Estructura de la proteína DSPA alfa-1.

Fig. 2: Estructura de la proteína alteplasa.

Fig. 3: Secuencia aminoacídica de la proteína DSPA alfa-1 madura.

Fig. 4: Tasa de respuesta según TIMI en la población de pacientes combinada del estudio DIAS, DEDAS y DIAS-2.

Fig. 5: Tasa de respuesta según el desigualdad por IRM en la población de pacientes combinada del estudio DIAS,

DEDAS y DIAS-2.

Fig. 6: DIAS/DEDAS: resultados principales.

Fig. 7: DIAS-2: resultados principales.

5 Fig. 8: Respuesta clínica frente a un volumen de desigualdad ($\leq 120 \text{ cm}^3$ frente a $>120 \text{ cm}^3$): a altos volúmenes de desigualdad, ambas dosis de desmoteplasa están asociadas a una mejora significativa frente al placebo.

Fig. 9: Distribución de TIMI en pacientes con un volumen de desigualdad $>120 \text{ cm}^3$: a altos volúmenes de desigualdad, se excluyen la mayoría de pacientes sin oclusión de vasos/bajo grado de estenosis.

Fig. 10: Desigualdad frente a oclusión de vasos: DIAS-2. Selección de pacientes con TIMI 0-1= gran mayoría con desigualdad.

10 Fig. 11: Respuesta clínica en pacientes con oclusión de vasos/alto grado de estenosis (TIMI 0-1). En la población de TIMI 0-1, la respuesta clínica para desmoteplasa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y placebo era un efecto consistente en todos los estudios. Tamaño de efecto global para 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 22 %.

Tabla 1

	Placebo	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$	125 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Global
NIHSS (mediana)	9,0	9,0	9,0	9,0
Edad (mediana) [años]	73,0	71,0	73,5	-
Hombres [%]	58,7	47,4	43,9	50,0
Mujeres [%]	41,3	52,6	56,1	50,0
TIMI de PP 0-1 [%]	27,0	25,9	35,5	29,6
TIMI de PP 2-3 [%]	73,0	74,1	64,5	70,4

15 **Tabla 2a**

		TIMI 0-1				TIMI 2-3			
		n	NIHSS de PP (mediana)	Tasa de respuesta		n	NIHSS de PP (mediana)	Tasa de respuesta	
				n	%			n	%
	Placebo	20	14,0	3	15,0	14	8,0	5	35,7
	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$	15	14,0	6	40,0	13	9,0	5	38,5
	125 $\mu\text{g}/\text{kg}$	16	13,5	10	62,5	11	8,0	8	72,7
	Σ DSPA	31	14,0	16	51,6	24	8,5	13	54,2
	Total	51	14,0	19	37,3	38	8,0	18	47,4
	Placebo	17 ²	14,0	3	17,6	46 ²	8,0	26	56,5
	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14 ²	14,0	5	35,7	40 ¹	9,0	20	50,0
	125 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22 ⁴	9,5	6	27,3	40 ¹⁰	9,0	16	40,0
	Σ DSPA	36 ⁶	10,5	11	30,6	80 ¹¹	9,0	36	45,0
	Total	53 ⁸	13,0	14	26,4	126 ¹³	9,0	62	49,2

Tabla 2b

DIAS-2	TIMI 0-1				TIMI 2				TIMI 3			
	n	BLS NIHSS (mediana)	Tasa de respuesta		N	BLS NIHSS (mediana)	Tasa de respuesta		N	BLS NIHSS (mediana)	Tasa de respuesta	
			n	%			n	%			n	%
Placebo	17 ²	14,0	3	17,6	16 ¹	8,5	8	50,0	30 ¹	8,0	18	60,0
90 µg/kg	14 ²	14,0	5	35,7	13	10,0	6	46,2	27 ¹	8,0	14	51,9
125 µg/kg	22 ⁴	9,5	6	27,3	15 ³	11,0	7	46,7	25 ⁶	8,0	9	36,0
Σ DSPA	36 ⁶	10,5	11	30,6	28 ³	11,0	13	46,4	52 ⁷	8,0	23	44,2
Total	53 ⁸	13,0	14	26,4	44 ⁴	10,0	21	47,7	82 ⁸	8,0	41	50,0

Tabla 2c

		TIMI 0-1				TIMI 2-3			
		n	NIHSS de PP (mediana)	Tasa de respuesta		n	NIHSS de PP (mediana)	Tasa de respuesta	
				n	%			n	%
	Placebo	16	15,0	2	12,5	13	8,0	5	38,5
	90 µg/kg	10	14,5	3	30,0	12	9,0	4	33,3
	125 µg/kg	12	13,5	7	58,3	9	9,0	7	77,7
	Σ DSPA	22	14,5	10	45,5	21	9,0	11	54,2
	Total	38	14,5	12	31,6	34	8,5	16	47,0
	Placebo	15 ²	14,0	3	20,0	40 ²	9,0	20	50,0
	90 µg/kg	11 ¹	13,0	5	45,5	34 ¹	9,0	16	47,0
	125 µg/kg	17 ³	10,0	4	23,5	35 ⁸	9,0	12	34,2
	Σ DSPA	28 ⁶	12,0	9	32,1	69 ¹¹	9,0	28	40,5
	Total	43 ⁸	13,0	12	28,0	109 ¹³	9,0	48	44,0

Tabla 3

+	TIMI 0-1		TIMI 2-3	
	NIHSS de PP (mediana)	Desigualdad (mediana) [cm ³]	NIHSS de PP (mediana)	Desigualdad (mediana) [cm ³]
Placebo	14,0	173,7	8,0	48,8
90 µg/kg	14,0	202,5	9,0	50,3
125 µg/kg	9,5	119,3	9,0	66,0

ES 2 611 155 T3

Σ DSPA	10,5	151,2	9,0	57,5
Total	13,0	167,7	9,0	53,5

Tabla 4

	Placebo		90 µg/kg		125 µg/kg	
	DIAS/DEDAS	DIAS-2	DIAS/DEDAS	DIAS-2	DIAS/DEDAS	DIAS-2
NIHSS de PP, mediana	12	9	11	9	11	9
Volumen de lesión de PP (cm ³ , mediana)	24	12	28	8	22	11
Volumen de desigualdad absoluto (cm ³ , mediana)	99	49	114	52	130	66
TIMI de PP 0-1 (%)	59	27	54	26	59	36

LISTA DE SECUENCIAS

<110> PAION Deutschland GmbH

5 <120> Subgrupos novedosos de pacientes para trombólisis

<130> 49 623 K

10 <150> EP 07 020 401.1
<151> 18-10-2007

<150> EP 07 022 867.1
<151> 26-11-2007

15 <150> EP 08 017 954.2
<151> 15-10-2008

<160> 1

20 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1
<211> 441
<212> PRT

25 <213> Desmodus rotundus

<400> 1

Ala Tyr Gly Val Ala Cys Lys Asp Glu Ile Thr Gln Met Thr Tyr Arg
1 5 10 15

Arg Gln Glu Ser Trp Leu Arg Pro Glu Val Arg Ser Lys Arg Val Glu
20 25 30

His Cys Gln Cys Asp Arg Gly Gln Ala Arg Cys His Thr Val Pro Val
35 40 45

Asn Ser Cys Ser Glu Pro Arg Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Trp Gln
50 55 60

Ala Val Tyr Phe Ser Asp Phe Val Cys Gln Cys Pro Ala Gly Tyr Thr
65 70 75 80

Gly Lys Arg Cys Glu Val Asp Thr Arg Ala Thr Cys Tyr Glu Gly Gln
85 90 95

Gly Val Thr Tyr Arg Gly Thr Trp Ser Thr Ala Glu Ser Arg Val Glu
100 105 110

Cys Ile Asn Trp Asn Ser Ser Leu Leu Thr Arg Arg Thr Tyr Asn Gly
115 120 125

Arg Met Pro Asp Ala Phe Asn Leu Gly Leu Gly Asn His Asn Tyr Cys
130 135 140

Arg Asn Pro Asn Gly Ala Pro Lys Pro Trp Cys Tyr Val Ile Lys Ala
145 150 155 160

ES 2 611 155 T3

Gly Lys Phe Thr Ser Glu Ser Cys Ser Val Pro Val Cys Ser Lys Ala
 165 170 175

Thr Cys Gly Leu Arg Lys Tyr Lys Glu Pro Gln Leu His Ser Thr Gly
 180 185 190

Gly Leu Phe Thr Asp Ile Thr Ser His Pro Trp Gln Ala Ala Ile Phe
 195 200 205

Ala Gln Asn Arg Arg Ser Ser Gly Glu Arg Phe Leu Cys Gly Gly Ile
 210 215 220

Leu Ile Ser Ser Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Gln Glu
 225 230 235

Ser Tyr Leu Pro Asp Gln Leu Lys Val Val Leu Gly Arg Thr Tyr Arg
 245 250 255

Val Lys Pro Gly Glu Glu Glu Gln Thr Phe Lys Val Lys Lys Tyr Ile
 260 265 270

Val His Lys Glu Phe Asp Asp Asp Thr Tyr Asn Asn Asp Ile Ala Leu
 275 280 285

Leu Gln Leu Lys Ser Asp Ser Pro Gln Cys Ala Gln Glu Ser Asp Ser
 290 295 300

Val Arg Ala Ile Cys Leu Pro Glu Ala Asn Leu Gln Leu Pro Asp Trp
 305 310 315 320

Thr Glu Cys Glu Leu Ser Gly Tyr Gly Lys His Lys Ser Ser Ser Pro
 325 330 335

Phe Tyr Ser Glu Gln Leu Lys Glu Gly His Val Arg Leu Tyr Pro Ser
 340 345 350

Ser Arg Cys Ala Pro Lys Phe Leu Phe Asn Lys Thr Val Thr Asn Asn
 355 360 365

Met Leu Cys Ala Gly Asp Thr Arg Ser Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Val
 370 375 380

His Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Met Asn
 385 390 395 400

Asp Asn His Met Thr Leu Leu Gly Ile Ile Ser Trp Gly Val Gly Cys
 405 410 415

Gly Glu Lys Asp Val Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Thr Asn Tyr Leu
 420 425 430

Gly Trp Ile Arg Asp Asn Met His Leu
 435 440

REIVINDICACIONES

1. Desmoteplasa para uso en el tratamiento de apoplejía en un paciente, mientras que dicho paciente antes del tratamiento se selecciona por exhibir los siguientes criterios en el punto de partida
 - a. tejido cerebral en riesgo
- 5 b. una oclusión arterial cerebral
- c. una puntuación de NIHSS de al menos 4, y
- d. una estenosis en alto grado, caracterizada por un grado TIMI de 0 o 1.
2. Desmoteplasa para uso según la reivindicación 1, considerando que la oclusión arterial cerebral o estenosis en alto grado del paciente con apoplejía está localizado en la ACM, ACA o ACP o ramas de las mismas.
- 10 3. Desmoteplasa para uso según la reivindicación 2, considerando que la oclusión arterial o estenosis en alto grado del paciente con apoplejía está en la rama M1 o M2 de la ACM, ACA o ACP.
4. Desmoteplasa para uso según una de las reivindicaciones anteriores, considerando que la oclusión arterial del paciente con apoplejía es de un TIMI de 0 o 1.
- 15 5. Desmoteplasa para uso según una de las reivindicaciones anteriores, considerando que el tejido en riesgo del paciente con apoplejía está localizado en la zona de la ACM, ACA o ACP.
6. Desmoteplasa para uso según una de las reivindicaciones anteriores, considerando que el paciente exhibe una apoplejía de una puntuación de NIHSS de al menos 8, preferiblemente de entre 8 y 24 (inclusive),
7. Desmoteplasa para uso según una de las reivindicaciones anteriores, considerando que la oclusión arterial y/o tejido en riesgo del paciente con apoplejía se valoran antes del tratamiento por imagenología individual.
- 20 8. Desmoteplasa para uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, considerando que el paciente se caracteriza además por una o más de las siguientes propiedades en el punto de partida:
 - a. el infarto agudo no implica más de aproximadamente 1/3 de la ACM o sustancialmente todo el ámbito de la ACA o ACP y/o
 - b. la ausencia de HIC, HSA, malformación AV, aneurisma cerebral o neoplasma cerebral.
- 25 9. Desmoteplasa para uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, considerando que el activador de plasminógeno se administra al paciente en una dosificación de aproximadamente 90 a aproximadamente 125 µg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 90 o aproximadamente 125 µg/kg de peso corporal.
10. Desmoteplasa para uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, considerando que el paciente se trata después de 3 horas tras el inicio de la apoplejía o al cabo de 3 a 9 horas tras el inicio de los síntomas de
- 30 apoplejía.

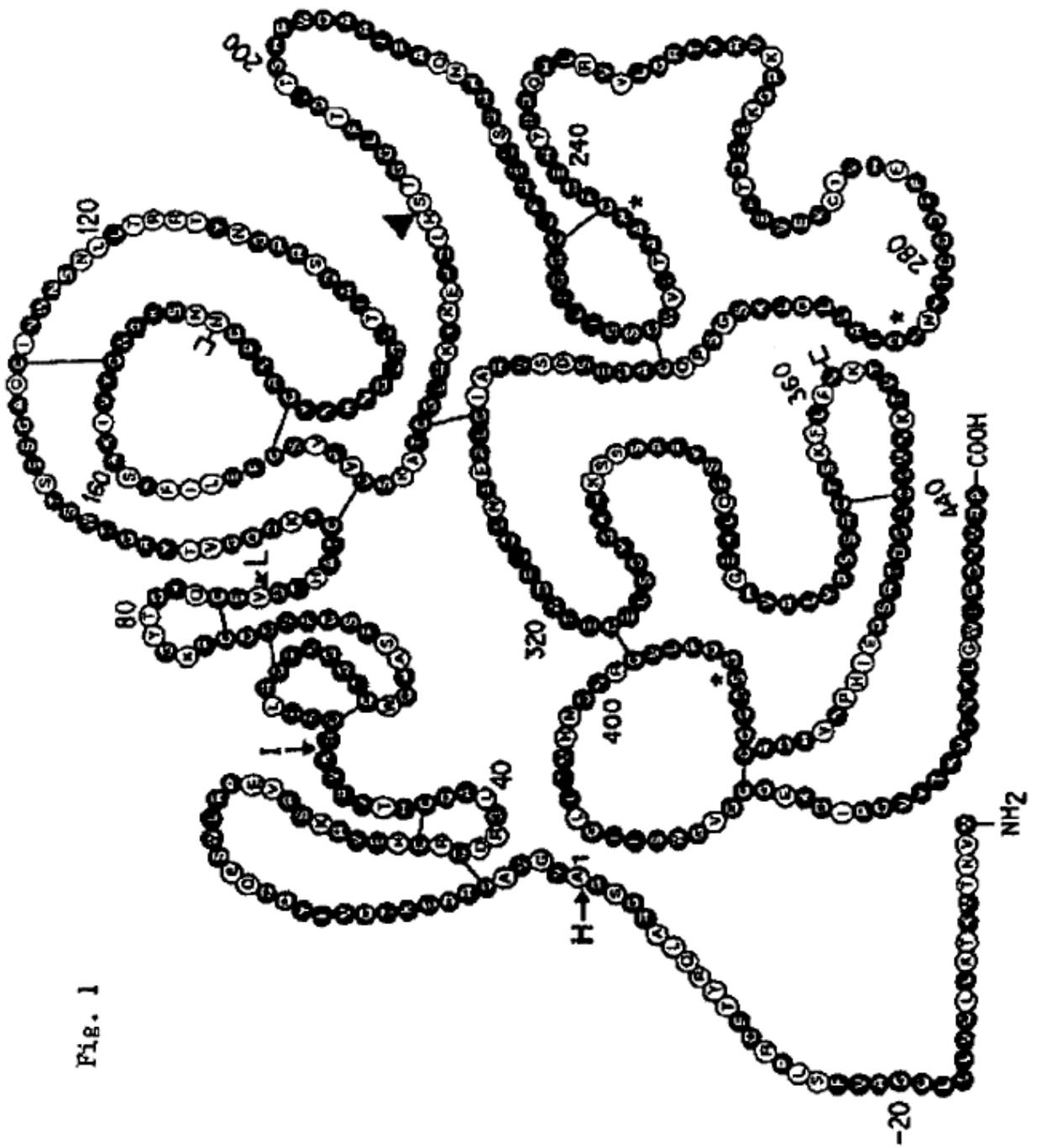


Fig. 1

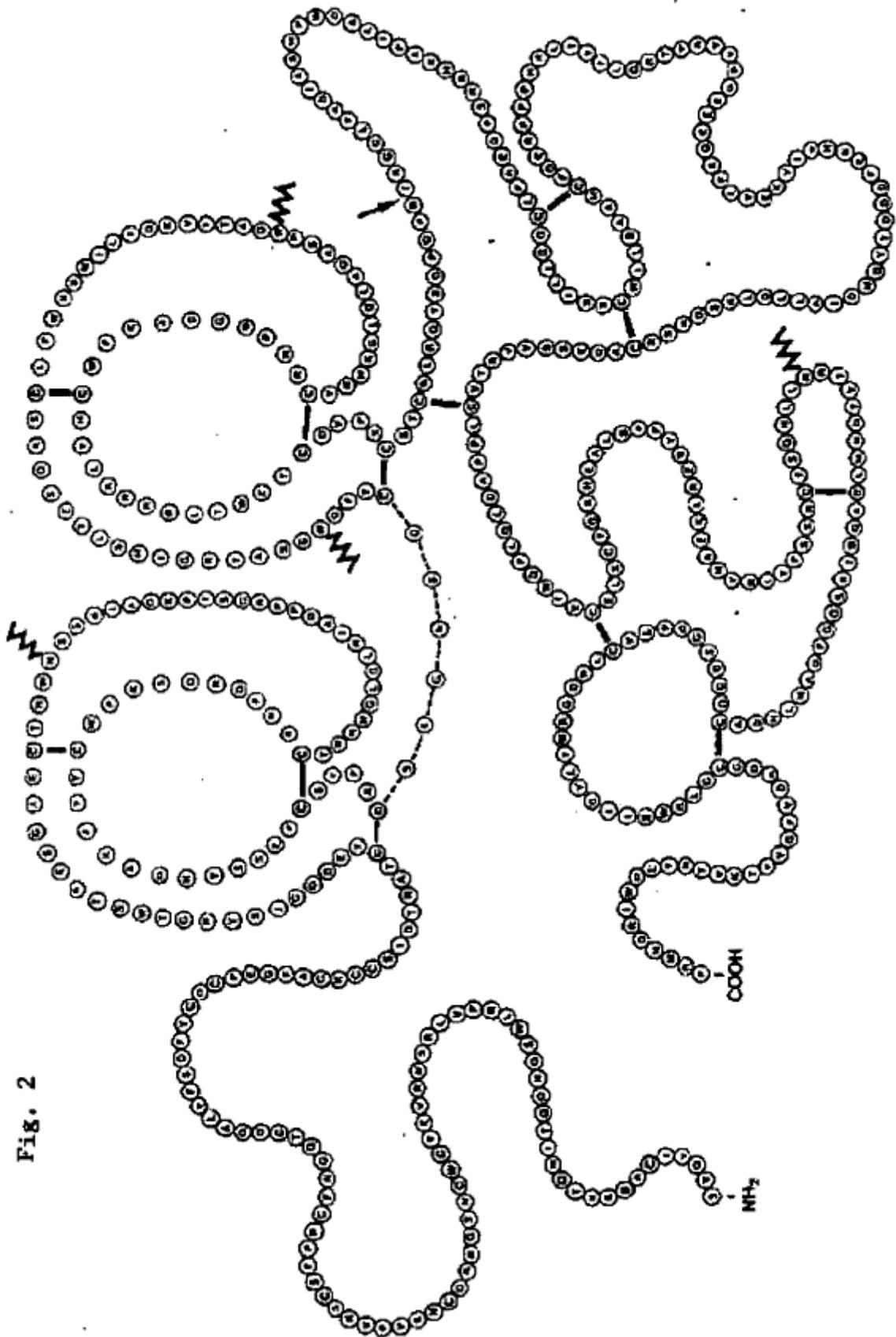


Fig. 2

Fig. 3

AYGVACKDEITQMTYRRQESWLRPEVRSKRVEHCQCDRGQARCHTVPVNSCSEPRCFNGGTC
WQAVYFSDFVCQCPAGYTGKRCEVDTRATCYEGQGVTYRGTWSTAESRVECINWNSLLTRR
TYNGRMPDAFNLGLGNHNYCRNPNGAPKPWCYVIKAGKFTSESCSVPVCSKATCGLRKYKEP
QLHSTGGLFTDITSHPWQAAIFAQNRSSGERFLCGGILISSCWVLTAAHCFQESYLPDQLK
VVLGRTYRVKPGEEEQTFKVKKYIVHKEFDDDTYNNDIALQLKSDSPQCAQESDSVRAICL
PEANLQLPDWTECELSGYGKHKSSSPFYSEQLKEGHVRLYPSSRCAPKFLFNKTVTNMLCA
GDTRSGEIYPNVHDACQGDSGGPLVCMNDNHMTLLGII SWGVGCGEKDVPGVYTKVTNYLGW
IRDNMHL

Fig. 4.

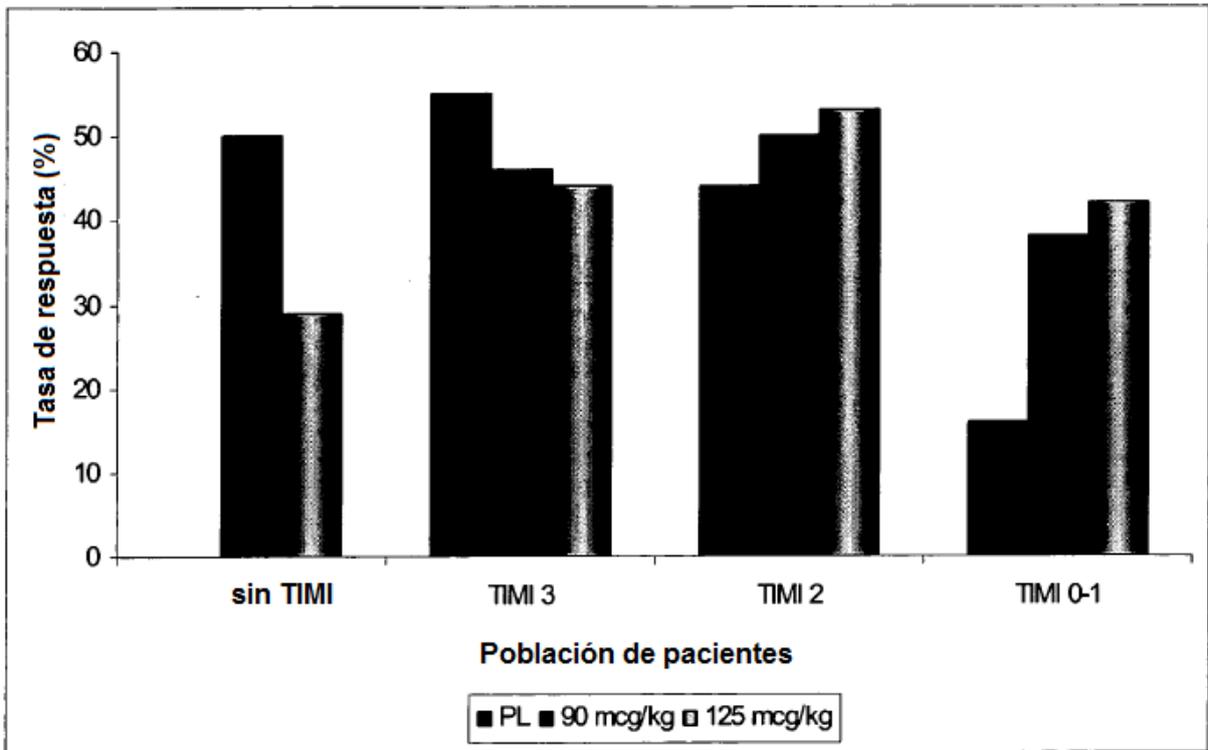


Fig. 5.

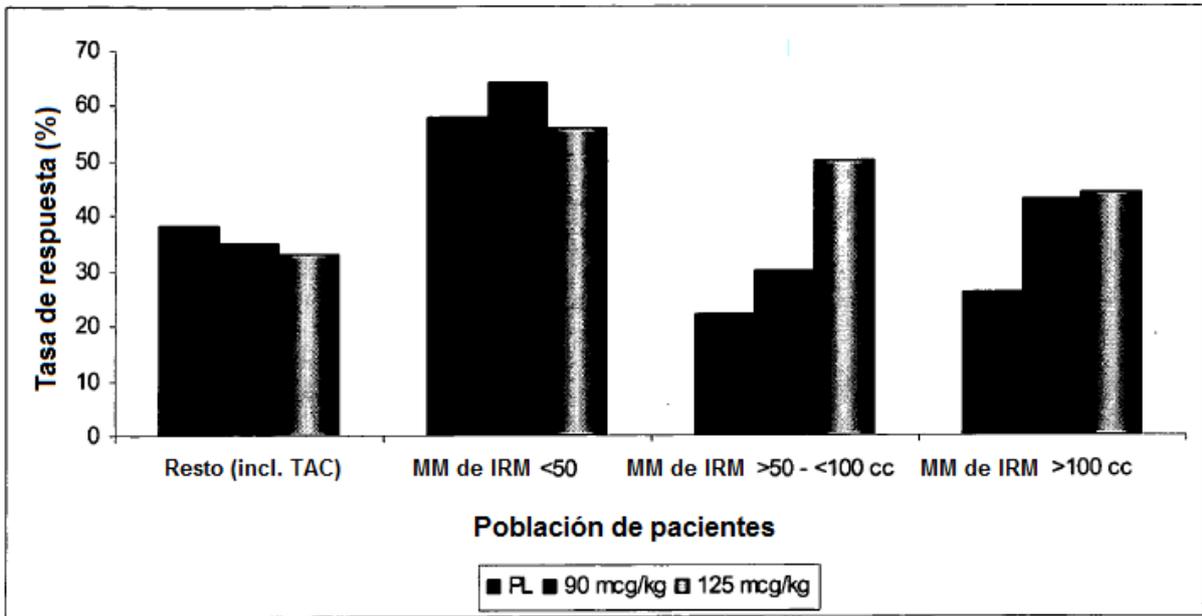


Fig. 6

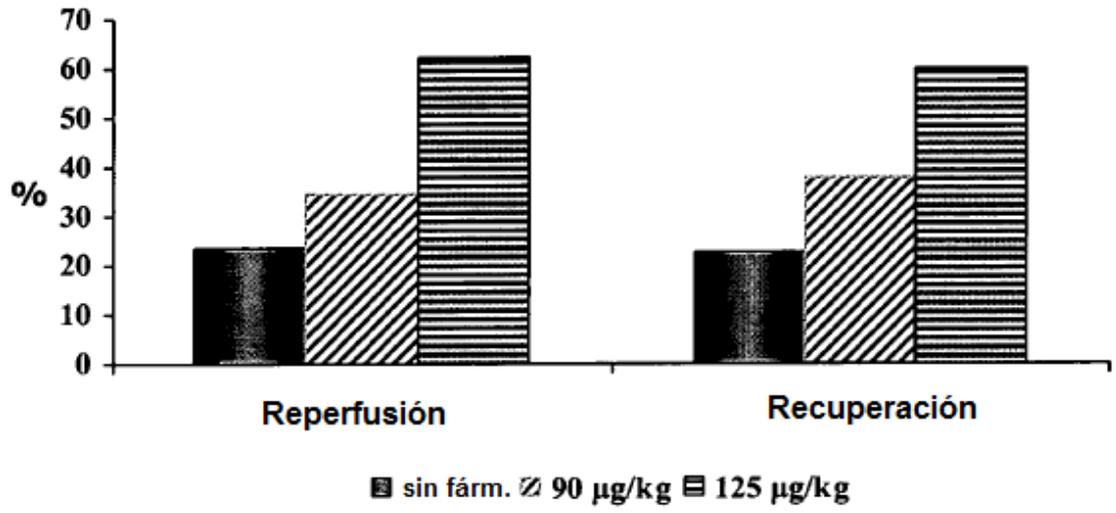


Fig. 7

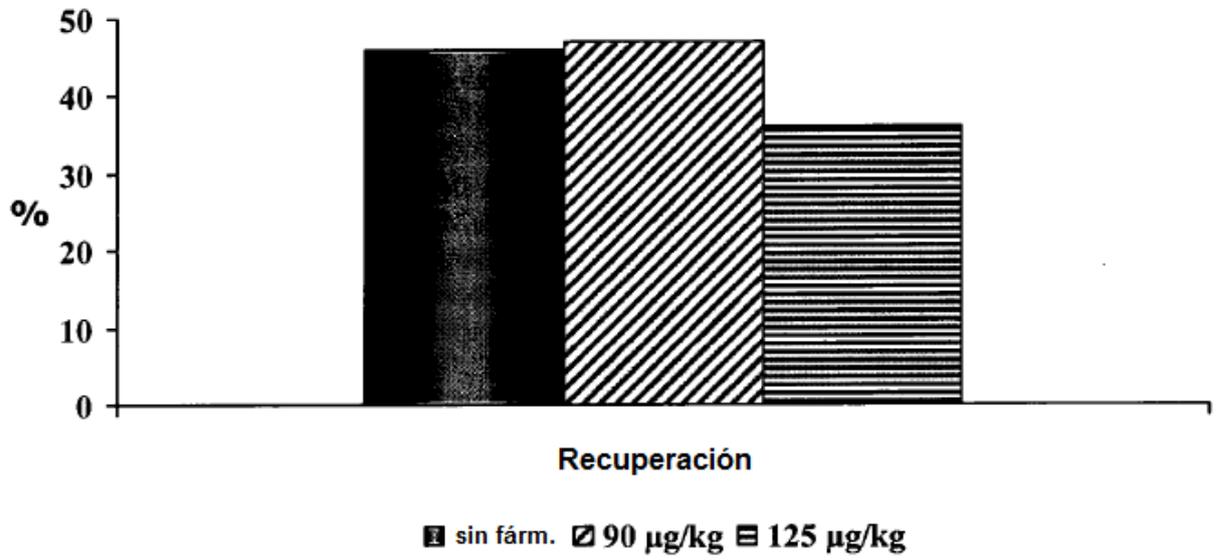


Fig. 8

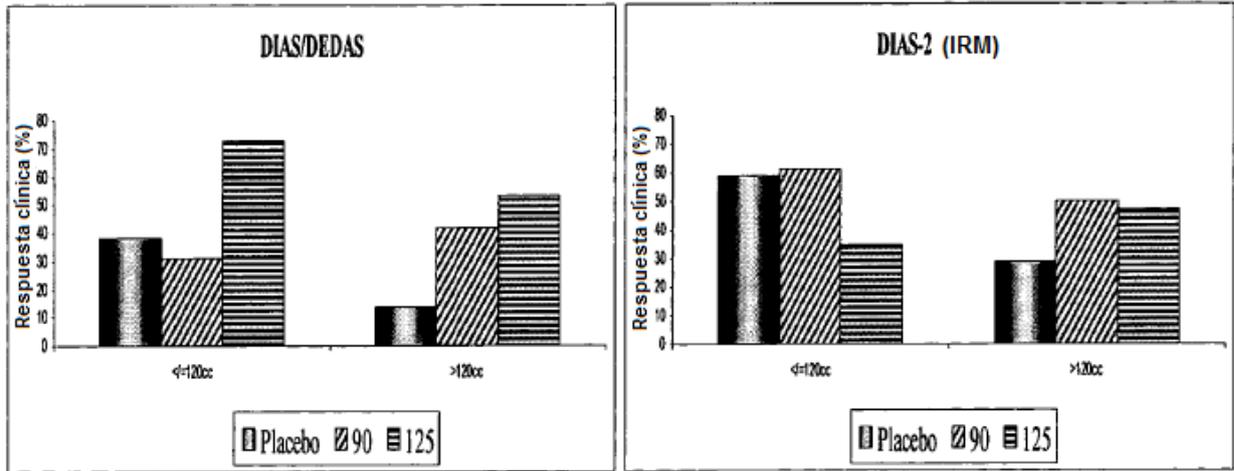


Fig. 9

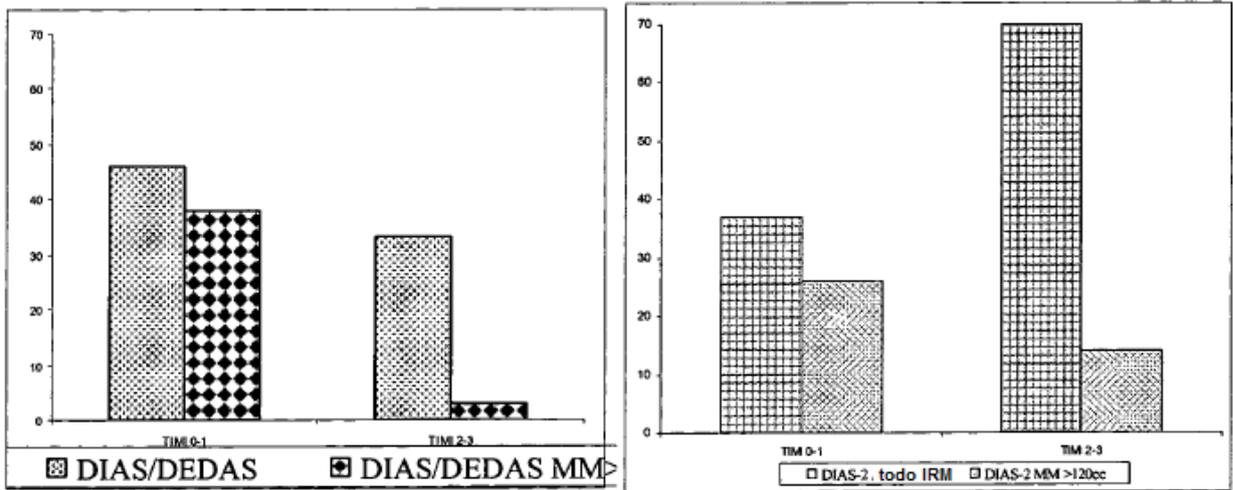


Fig. 10

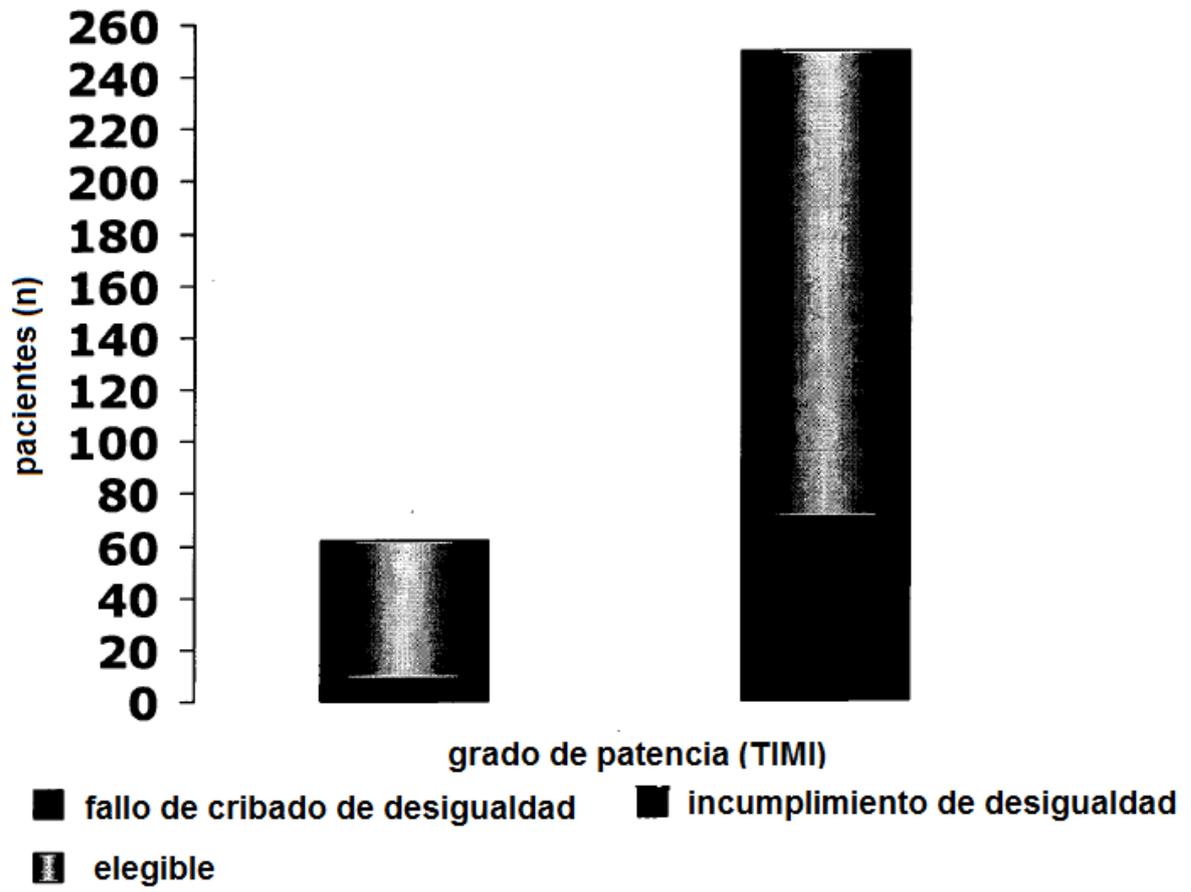


Fig. 11

