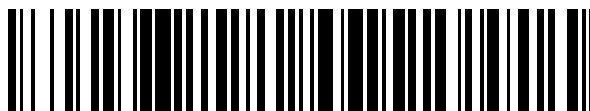


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 810**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009 PCT/US2009/032826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009 WO09099999**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09708687 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2240170**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para el tratamiento de hemorragia aneurismática subaracnoidea coronaria y arterial**

30 Prioridad:

31.01.2008 US 25170

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

26.11.2019

73 Titular/es:

**VANDERBILT UNIVERSITY (100.0%)
1207 17th Avenue South, Suite 105
Nashville, TN 37212, US**

72 Inventor/es:

**SUMMAR, MARSHALL, L.;
BARR, FREDERICK, E. y
THOMPSON, REID, CARLETON**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 810 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

Procedimientos y composiciones para el tratamiento de hemorragia aneurismática subaracnoidea coronaria y arterial

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] El asunto descrito en la presente memoria se refiere a compuestos para el tratamiento de Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática (HSA), las complicaciones asociadas con la HSA (que incluyen vasoespasmo) y el vasoespasmo asociado con aterosclerosis, lo que incluye pero no se limita al asociado con enfermedad de las arterias coronarias.

ANTECEDENTES

[0002] La Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática (HSA) es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad asociadas con el accidente cerebrovascular en todo el mundo. La HSA es una emergencia neurológica caracterizada por extravasaciones de sangre en espacios que cubren el sistema nervioso central que están llenos de líquido cefalorraquídeo. De la HSA pueden derivarse varias complicaciones tales como hidrocefalia, nuevas hemorragias, vasoespasmo cerebral, convulsiones, lesión miocárdica y edema pulmonar.

[0003] La HSA es una preocupación de primer orden en todo el mundo con incidencias variables de entre aproximadamente 1 y 96 incidentes por cada 100.000 personas/año (Batista da Costa Jr. y col. (2004) Arq Neuro-Psiquiatr (Sao Paulo) 62:245-249), con una incidencia mundial de aproximadamente 10 por cada 100.000 personas/año (Batista da Costa Jr. y col. (2004) Arq Neuro-Psiquiatr (Sao Paulo) 62:245-249). Según Suárez y col., la HSA afecta a 21 000 - 33 000 personas al año en los Estados Unidos, y representa aproximadamente el 2-5 % de todos los nuevos accidentes cerebrovasculares (Suarez y col. (2006) N Engl J Med 354:387-396). Aproximadamente el 80 % de los casos de la HSA proceden de la rotura de un aneurisma intracraneal, que en sí está asociado con un riesgo importante de complicaciones, incluida la muerte. La edad pico de incidencia es 55-60 años, y aproximadamente el 20 % se produce entre 15 y 45 años de edad. En la HSA existe una diferencia de género, con una preponderancia femenina caracterizada por una proporción de pacientes femeninos-masculinos de 1,6-4,16:1. La incidencia de la HSA es también mayor en afroamericanos que en caucásicos.

[0004] Las estadísticas recientes indican que aproximadamente el 30 % de los pacientes con HSA mueren en las primeras 24 horas, y otro 25-30 % fallece en las 4 semanas siguientes (Flett y col. (2005) AJNR Am J Neuroradiol 26:367-372). Además de los riesgos iniciales asociados con la HSA, un porcentaje importante de pacientes que han sufrido HSA sufren deterioro cognitivo a largo plazo (Suárez y col. (2006) N Engl J Med 354:387-396), y así la HSA se asocia con impactos sustanciales en los recursos de atención sanitaria.

[0005] El documento US-6.358.536 se refiere al uso de los donantes de óxido nítrico nitroglicerina, arginina y sal de nitroprusiato para tratar la vasoconstricción y el vasoespasmo.

[0006] Romero y col., Cardiovascular Drug Review, 24(3-4), pág. 275-290, se refieren al uso de L-citrulina para enfermedades cardiovasculares.

[0007] Si bien el abordaje de los síntomas desempeña un papel importante en el tratamiento de la HSA, se sigue percibiendo desde hace tiempo la necesidad de estrategias terapéuticas que aborden las bases fisiológicas subyacentes para el desarrollo de complicaciones secundarias de la HSA.

RESUMEN

[0008] La presente invención proporciona una composición para su uso en la reducción del riesgo de vasoespasmo, el tratamiento de vasoespasmo o la prevención de vasoespasmo en un sujeto que sufre una hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA), comprendiendo dicha composición citrulina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una combinación de la misma.

[0009] El asunto descrito en la presente memoria proporciona composiciones para tratar la HSA y/o las complicaciones asociadas en un sujeto. En algunas realizaciones, se administra una cantidad efectiva de un precursor de óxido nítrico a un sujeto que sufre HSA y/o complicaciones asociadas y/o en riesgo de padecer complicaciones asociadas con la HSA (*por ejemplo*, vasoespasmo). En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico comprende al menos uno de entre citrulina, un precursor que genera citrulina *in vivo*, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y combinaciones de la misma. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá el tratamiento es un sujeto que sufre un vasoespasmo. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá el tratamiento es un sujeto que sufre una dolencia aguda asociada con vasoespasmo.

65

[0010] El asunto descrito en la presente memoria también proporciona composiciones para tratar el vasoespasmio. El sujeto que recibirá tratamiento sufre un vasoespasmio asociado con HSA. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá tratamiento ha sufrido un traumatismo que produce un vasoespasmio (por ejemplo, un traumatismo que produce HSA). Los procedimientos pueden comprender la administración a un sujeto que lo necesita
5 de una cantidad efectiva de un precursor del óxido nítrico. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico comprende al menos uno de entre citrulina, un precursor que genera citrulina *in vivo*, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y combinaciones de la misma. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá tratamiento sufre un vasoespasmio asociado con HSA. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía
10 intravenosa.

[0011] Por tanto un objeto del asunto descrito en la presente memoria es proporcionar tratamiento para HSA, vasoespasmio y/o complicaciones asociadas en un sujeto.

15 **[0012]** Una vez descrito un objeto del asunto descrito en la presente memoria, serán evidentes otros objetos a medida que se desarrolle la descripción, cuando se tomen conjuntamente con los dibujos y ejemplos adjuntos que se describirán a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

[0013] La figura 1 es una representación esquemática del ciclo de la urea.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 **[0014]** Un número considerable de personas en todo el mundo sufre Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática (HSA). La tasa de mortalidad para esta afección es bastante elevada, e incluso los pacientes que sobreviven a una HSA sufren con frecuencia reducciones sustanciales en su calidad de vida. Las terapias actuales en uso a menudo pueden impedir el fallecimiento de una persona que ha sufrido una HSA si se inician dentro de un marco temporal apropiado, aunque incluso una prevención con éxito de la muerte del paciente no impide el desarrollo de graves
30 complicaciones secundarias. Se proporcionan terapias dirigidas a prevenir complicaciones secundarias como el vasoespasmio y sus secuelas, por ejemplo, según aspectos del asunto descrito en la presente memoria.

CONSIDERACIONES GENERALES

35 **[0015]** La vía de síntesis *in vivo* para la arginina comienza en la ornitina. La ornitina se combina con fosfato de carbamilo para producir citrulina, que a su vez se combina con aspartato, en presencia de trifosfato de adenosina (ATP), para producir argininosuccinato. En la etapa final, se separa fumarato a partir del argininosuccinato, para producir arginina. La vía de degradación de la arginina tiene lugar por la acción hidrolítica de arginasa, para producir
40 ornitina y urea. Estas reacciones forman el ciclo de la urea. El ciclo de la urea actúa como la vía primaria para eliminar el nitrógeno de desecho producido por el metabolismo de proteínas endógenas y exógenas, y se muestra esquemáticamente en la Fig. 1. Además de su papel en el aclaramiento del nitrógeno, el ciclo de la urea es la fuente intrínseca de arginina del organismo que actúa como precursor de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador.

[0016] La HSA tiene lugar normalmente a consecuencia de la rotura de un aneurisma craneal que produce la
45 filtración de sangre en compartimentos del sistema nervioso que contienen líquido cefalorraquídeo. La sintomatología primaria incluye normalmente un inicio súbito de cefalea, que normalmente es muy intensa, náuseas, vómitos, dolor de cuello, fotofobia y pérdida de conciencia (Suárez y col. (2006) N Engl J Med 354:387-396), que se asocia frecuentemente con déficits neurológicos que se hacen evidentes en la exploración física (Suárez y col. (2006) N Engl J Med 354:387-396). En un porcentaje importante de pacientes se produce hidrocefalia (20 %), nueva hemorragia (7
50 %), vasoespasmio cerebral (46 %), convulsiones (30 %), hiponatremia (28 %), lesión miocárdica (35 %) y edema pulmonar (23 %), aun cuando se repare el daño en el vaso o vasos subyacentes. Estos episodios conducen también con frecuencia a complicaciones secundarias adicionales, que incluyen convulsiones, edema pulmonar, arritmias cardíacas, trastornos en los electrolitos y complicaciones neuropsicológicas como problemas en la memoria, el estado de ánimo y la función neuropsicológica.

55

[0017] Si bien las causas de las diversas secuelas de la HSA son multifactoriales, se han realizado algunas observaciones. Por ejemplo, se ha observado una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico en los vasos cerebrales, ya que se ha incrementado la síntesis de endotelina o se ha producido un aumento en la sensibilidad de las arterias a este factor. También se han comunicado alteraciones en las células de músculo liso que promueven un
60 estado contraído y una activación de los mecanismos de transducción de señales que pueden alterar la sensibilidad al calcio. Además, puede producirse un aumento en la trombogenicidad del epitelio y/o adhesión plaquetaria que contribuyen a disfunción arterial, lo que puede alterar la barrera hematoencefálica y producir inflamación, vasoconstricción y daño en vasos cerebrales de todos los tamaños.

65 **[0018]** Dado su devastador impacto en los pacientes, es fundamental un diagnóstico y un tratamiento rápido

de la HSA. Normalmente, los pacientes que presentan síntomas que sugieran HSA se someten a TC de la cabeza, que puede detectar la presencia de la HSA. Si se detecta una hemorragia subaracnoidea, una angiografía FT y/o una angiografía cerebral pueden encontrar un aneurisma, que a continuación se repara. Sin embargo, si la angiografía es normal, normalmente se repite la angiografía con TC 1-3 semanas después de la presentación inicial, seguido
5 opcionalmente por estudios de imagen del encéfalo, el tronco encefálico y/o la médula espinal. En aquellos casos en que la TC no detecte una hemorragia subaracnoidea, las pruebas de líquido cefalorraquídeo obtenidas por punción lumbar también pueden proporcionar indicadores de HSA, que a continuación pueden confirmarse mediante angiografía.

10 **[0019]** Una vez diagnosticada la HSA, el tratamiento incluye generalmente la fijación del aneurisma por pinzado neuroquirúrgico o espiral endovascular. En caso necesario se realiza un tratamiento de los síntomas asociados que incluyen, pero no se limitan a hipertensión, hipertermia, hiperglucemia e isquemia. Dado que normalmente las complicaciones asociadas con la HSA se desarrollan en el transcurso de varias semanas, por lo general el sujeto permanece hospitalizado durante periodos extendidos con el fin de proporcionar una vigilancia continua del estado del
15 sujeto.

II. PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS

[0020] El asunto descrito en la presente memoria proporciona composiciones para tratar la HSA y/o las complicaciones asociadas en un sujeto. Cuando a continuación se describen procedimientos de tratamiento, la invención se refiere a compuestos para su uso en estos procedimientos. En algunos aspectos de la descripción se administra una cantidad efectiva de un precursor de óxido nítrico a un sujeto que sufre HSA y/o complicaciones asociadas y/o en riesgo de padecer complicaciones asociadas con la HSA. En la presente memoria se describen ejemplos representativos de dichas complicaciones.
20

[0021] En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico comprende al menos uno de entre citrulina, un precursor que genera citrulina *in vivo*, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y combinaciones de la misma. Véase la figura 1. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía intravenosa. En algunas
25 realizaciones, el sujeto que recibirá el tratamiento es un sujeto que sufre un vasoespasmo. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá el tratamiento es un sujeto que sufre una dolencia aguda asociada con vasoespasmo. En la presente memoria se describen ejemplos representativos de dichas dolencias.

[0022] En algunas realizaciones, el sujeto que sufre una complicación, tal como vasoespasmo, sufre una hipocitrulinemia relativa. El término "hipocitrulinemia relativa" se refiere a un estado en el que el sujeto que sufre una complicación tiene un valor plasmático de citrulina reducido en comparación con un sujeto que no sufre una complicación.
30

[0023] En algunas realizaciones, el sujeto sufre hipocitrulinemia. En algunas realizaciones la hipocitrulinemia se caracteriza por niveles plasmáticos de citrulina de ≤ 37 $\mu\text{mol/litro}$, en algunas realizaciones, ≤ 25 $\mu\text{mol/litro}$, en algunas realizaciones, ≤ 20 $\mu\text{mol/litro}$, en algunas realizaciones, ≤ 10 $\mu\text{mol/litro}$, en algunas realizaciones, ≤ 5 $\mu\text{mol/litro}$.
40

[0024] El asunto descrito en la presente memoria también proporciona procedimientos y composiciones para tratar el vasoespasmo. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá tratamiento sufre un vasoespasmo asociado con HSA. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá tratamiento ha sufrido un traumatismo que produce un vasoespasmo (*por ejemplo*, un traumatismo que produce HSA). En algunos aspectos de la descripción el vasoespasmo está asociado con aterosclerosis en el sujeto. En algún aspecto de la descripción la aterosclerosis está asociada con una enfermedad de las arterias coronarias en el sujeto, con una enfermedad de la arteria carótida en el sujeto, con una enfermedad de las arterias periféricas en el sujeto y con combinaciones de las mismas.
45

[0025] En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico comprende al menos uno de entre citrulina, un precursor que genera citrulina *in vivo*, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y combinaciones de la misma. Véase la figura 1. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el precursor de óxido nítrico, tal como citrulina, se administra por vía intravenosa. En algunas
50 realizaciones, el sujeto que recibirá el tratamiento es un sujeto que sufre un vasoespasmo. En algunas realizaciones, el sujeto que recibirá tratamiento es un sujeto que sufre una dolencia aguda asociada con vasoespasmo (*por ejemplo*, isquemia y/o angina en una enfermedad de las arterias coronarias).

[0026] En algunas realizaciones, el sujeto que sufre una complicación, tal como un vasoespasmo, sufre hipocitrulinemia relativa. El término "hipocitrulinemia relativa" se refiere a un estado en el que el sujeto que sufre una complicación tiene un valor plasmático de citrulina reducido en comparación con un sujeto que no sufre una complicación.
55

[0027] Tal como se usa en la presente memoria, la frase "tratamiento" se refiere a la intervención diseñada para mejorar una dolencia en un sujeto (*por ejemplo*, después del inicio de un procedimiento patológico o después de
60

una lesión) así como a intervenciones que están diseñadas para prevenir que se produzca la dolencia en el sujeto. Dicho de otro modo, se pretende que los términos "tratamiento" y las variantes gramaticales de los mismos sean interpretados en un sentido amplio para cubrir significados que se refieren a reducir la gravedad y/o a curar una dolencia, así como significados que se refieren a profilaxis. En este último aspecto, "tratamiento" puede referirse a
 5 "prevención" en cualquier grado, o a otros modos de mejorar la capacidad del sujeto de resistirse al procedimiento de la dolencia, por ejemplo un sujeto en riesgo de sufrir la dolencia.

[0028] El sujeto tratado en el asunto descrito en la presente memoria en sus muchas realizaciones es convenientemente un sujeto humano, aunque debe entenderse que los principios del asunto descrito en la presente
 10 memoria indican que el asunto descrito en la presente memoria es efectivo con relación a todas las especies de vertebrados, lo que incluye vertebrados de sangre caliente como mamíferos y aves, que según se pretende están incluidos en el término "sujeto". En este contexto, se entiende que un mamífero incluye cualquier especie de mamífero en la que es deseable el tratamiento, tal como pero sin limitarse a ellas, especies de mamíferos agrícolas y domésticas.

[0029] De este modo, se proporciona el tratamiento de mamíferos tales como seres humanos, así como aquellos mamíferos de importancia por estar amenazados (como los tigres de Siberia), de importancia económica (animales criados en granjas para consumo por seres humanos) y/o de importancia social (animales mantenidos como mascotas o en zoológicos) para los seres humanos, por ejemplo, carnívoros distintos de los seres humanos (tales como gatos y perros), porcinos (cerdos, cerdos salvajes y jabalíes), ruminantes (tales como vacas, bueyes, ovejas,
 20 jirafas, ciervos, cabras, bisontes y camellos) y caballos. También se proporciona el tratamiento de aves, lo que incluye el tratamiento de aquellas clases de aves que están amenazadas y mantenidas en zoológicos, así como aves, y más en particular aves domesticadas, es decir, aves de corral, tales como pavos, pollos, patos, gansos, gallinas pintadas y similares, ya que también tienen importancia económica para los seres humanos. Así, se proporciona el tratamiento de ganado, lo que incluye, pero no se limita a, porcinos domesticados (cerdos y cerdos salvajes), ruminantes, caballos,
 25 aves de corral y similares.

III. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0030] Se administra una dosis efectiva de una composición del asunto descrito en la presente memoria a un
 30 sujeto que la necesita. Una "cantidad efectiva" es una cantidad de una composición suficiente para producir una respuesta mensurable (*por ejemplo*, una respuesta biológica o clínicamente relevante en un sujeto que está sometido a tratamiento). Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones del asunto descrito en la presente memoria pueden variarse de manera que se administre una cantidad del compuesto o los compuestos activos que sea efectiva para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un sujeto en particular. El nivel de
 35 dosificación seleccionado dependerá de la actividad de la composición terapéutica, la vía de administración, la combinación con otros fármacos o tratamientos, la gravedad de la dolencia tratada y la condición y los antecedentes médicos previos del sujeto que recibirá tratamiento. A modo de ejemplo y no de limitación, las dosis de composiciones pueden iniciarse en niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y para aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. La potencia de una composición puede variar,
 40 y por tanto la "cantidad efectiva" puede variar.

[0031] Después de revisar la descripción del asunto descrito en la presente memoria presentado en la presente memoria, un experto en la materia puede adaptar las dosificaciones a un sujeto individual, teniendo en cuenta la formulación en particular, el procedimiento de administración que se usará con la composición y la enfermedad tratada
 45 en particular. Cálculos adicionales de la dosis pueden considerar la altura y el peso del sujeto, el sexo, la gravedad y la fase de los síntomas y la presencia de condiciones físicas nocivas adicionales.

[0032] A modo de ejemplos adicionales, la cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales del soporte para producir una única forma de dosificación variarán dependiendo del sujeto que recibirá
 50 tratamiento y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración a seres humanos puede contener de 0,5 mg a 5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte que puede variar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95 % de la composición total. Por ejemplo, en un humano adulto, las dosis por persona y por administración se encuentran generalmente entre
 55 aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg.

[0033] El precursor de óxido nítrico se administra en algunas realizaciones en una dosis comprendida entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg, en algunas realizaciones en una dosis comprendida entre
 60 aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg, y en algunas realizaciones en una dosis comprendida entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 250 mg. El precursor de óxido nítrico también puede administrarse en algunas realizaciones en una dosis comprendida entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 30.000 mg, y en algunas realizaciones en una dosis comprendida entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg. Una dosis representativa es de 3,8 g/m²/día de citrulina (equivalentes molares, PM L-citrulina 175,2).

65

[0034] Las soluciones de citrulina intravenosa representativas pueden comprender una solución de 100 mg/ml (10 %). Las dosificaciones de citrulina intravenosa representativas pueden comprender 200 mg/kg, 400 mg/kg, 600 mg/kg y 800 mg/kg. En algunas realizaciones, por ejemplo pero sin limitarse a una dosificación de 600 o 800 mg/kg, la dosis puede reducirse en una cantidad comprendida entre 50 mg/kg y 100 mg/kg para mitigar los efectos no deseados observados en la presión arterial sistémica. En algunas realizaciones, las dosis pueden administrarse una o más veces durante un periodo de tiempo dado, tal como un día.

[0035] En algunas realizaciones una composición farmacéutica comprende una cantidad de citrulina efectiva para elevar el nivel plasmático de citrulina con el fin de tratar una complicación según se describe en la presente memoria en un sujeto. En algunas realizaciones, el nivel se determina comparando los niveles plasmáticos de citrulina en un sujeto que recibirá tratamiento con el observado en un sujeto que no sufre la complicación. En algunas realizaciones, la cantidad de citrulina es efectiva para elevar el nivel plasmático de citrulina en un sujeto a al menos 5 $\mu\text{mol/litro}$, opcionalmente al menos 10 $\mu\text{mol/litro}$, opcionalmente al menos 20 $\mu\text{mol/litro}$, opcionalmente al menos 25 $\mu\text{mol/litro}$ y opcionalmente aproximadamente 37 $\mu\text{mol/litro}$.

[0036] En algunas realizaciones, el asunto descrito en la presente memoria proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un precursor de óxido nítrico y un soporte farmacéuticamente aceptable, tal como un soporte farmacéuticamente aceptable en seres humanos. En algunas realizaciones, el asunto descrito en la presente memoria proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden citrulina en dosificaciones tal como se describe anteriormente.

[0037] Una composición del asunto descrito en la presente memoria se administra normalmente por vía oral o parenteral en formulaciones de unidades de dosificación que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos estándar según se desee. El término "parenteral" tal como se usa en la presente memoria incluye inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial o técnicas de infusión.

[0038] Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones inyectables estériles acuosas u oleosas, se formulan según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol.

[0039] Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos y diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Los soportes de ejemplo incluyen soluciones salinas neutras con tampón de fosfato, lactato, Tris y similares.

[0040] En una realización representativa pueden administrarse dosis a un sujeto varias veces durante un periodo de tratamiento relevante, lo que incluye pero no se limita a 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más dosificaciones.

[0041] Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto en particular dependerá de diversos factores que incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia.

EJEMPLOS

[0042] Los Ejemplos siguientes se han incluido para ilustrar modos representativos del asunto descrito en la presente memoria.

VISIÓN GENERAL DE LOS EJEMPLOS

[0043] Si bien el abordaje de los síntomas desempeña un papel importante en el tratamiento de la HSA, se sigue percibiendo desde hace tiempo la necesidad de estrategias terapéuticas que aborden las bases fisiológicas subyacentes para el desarrollo de complicaciones secundarias de la HSA. Por ejemplo, uno de los mecanismos patológicos claves posteriores a una HSA aneurismática es una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico en vasos cerebrales que produce la contracción de músculos lisos o vasoespasmo. Comparando el plasma de los pacientes con y sin vasoespasmo los coautores de la presente invención han determinado que existe una diferencia significativa en los niveles de citrulina de manera que los pacientes con vasoespasmo tienen niveles de citrulina menores en comparación con los pacientes sin vasoespasmo. Aunque no se desea verse limitado por ninguna teoría de funcionamiento en particular, estos resultados sugieren que la citrulina que actúa como precursor de NO puede ser un tratamiento para la HSA y para la enfermedad de las arterias coronarias a través de un mecanismo similar de soporte de la relajación vascular mediante la restauración de un suministro adecuado de citrulina que puede actuar como un precursor de óxido nítrico entre otras acciones.

[0044] Los Ejemplos 1 y 2 presentan los resultados de los niveles plasmáticos de ensayo de citrulina, ornitina, arginina y óxido nítrico en sujetos con y sin vasoespasmo. Las recogidas de las muestras se hicieron con una separación de 24 horas en el tiempo. En el Ejemplo 1, se sometieron a ensayo los niveles después de recogida temprana, y en el Ejemplo 2, se sometieron a ensayo los niveles después de recogida tardía.

EJEMPLO 1

COMPARACIÓN DE PLASMA (RECOGIDA TEMPRANA) EN PACIENTES SIN Y CON VASOESPASMO

10

[0045]

Parámetro	Sin vasoespasmo ¹	Con vasoespasmo ¹	Valor <i>p</i>
Citrulina (nM/ml)	9,12 ± 1,2	5,66 ± 1,2	0,08
Ornitina (nM/ml)	31,66 ± 5,7	16,46 ± 3,4	0,04
Arginina (nM/ml)	34,88 ± 9,7	22,54 ± 4,3	0,14
Óxido nítrico (µM)	27,36 ± 4,8	30,72 ± 9,6	0,38

¹n = 5; datos expresados como media ± error estándar

EJEMPLO 2

15 COMPARACIÓN DE PLASMA (RECOGIDA TARDÍA) EN PACIENTES SIN Y CON VASOESPASMO

[0046]

Parámetro	Sin vasoespasmo	Con vasoespasmo ¹	Valor <i>p</i>
Citrulina (nM/ml)	8,62 ± 1,2	4,81 ± 1,6	0,12
Ornitina (nM/ml)	42,60 ± 4,9	25,22 ± 6,5	0,06
Arginina (nM/ml)	47,76 ± 16	26,52 ± 9,0	0,14
Óxido nítrico (µM)	58,85 ± 39	48,01 ± 30	0,41

¹n = 5; datos expresados como media ± error estándar

20 REFERENCIAS

[0047]

Batista da Costa Jr. y col. (2004) Arq Neuro-Psiquiatr (Sao Paulo) 62:245-249.

25

Suárez y col. (2006) N Engl J Med 354:387-396.

Flett y col. (2005) AJNR Am J Neuroradiol 26:367-372.

30

Solicitud de patente de EE.UU. publicada n.º US-2004-0235953-A1, publicada el 25 de noviembre de 2004.

Solicitud de patente internacional PCT de publicación n.º WO 2005/082042, publicada el 9 de septiembre de 2005.

Patente de EE.UU. n.º 6.343.382;

35

Patente de EE.UU. n.º 6.743.823;

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la reducción del riesgo de vasoespasmos, el tratamiento de vasoespasmos o la prevención de vasoespasmos en un sujeto que sufre una hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA), comprendiendo dicha composición citrulina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una combinación de la misma.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto ha sufrido un traumatismo que produce una hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA).
3. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la citrulina debe administrarse en una dosis comprendida entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 30.000 mg, preferentemente en una dosis comprendida entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg.
4. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad de citrulina es efectiva para elevar el nivel plasmático de citrulina en un sujeto a al menos 5 µmol/litro, opcionalmente al menos 10 µmol/litro, opcionalmente al menos 20 µmol/litro, opcionalmente al menos 25 µmol/litro y opcionalmente al menos 37 µmol/litro.
5. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición se administrará por vía intravenosa o por vía oral.

25

30

35

40

45

50

55

Figura 1

