



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 115 741**

⑤① Int. Cl.⁶: A61K 38/00
A61K 31/47

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **93402136.1**
⑧⑥ Fecha de presentación : **02.09.93**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 589 741**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.94**

⑤④ Título: **Utilización de un inhibidor directo de la trombina para la preparación de un medicamento con actividad trombolítica.**

③⑩ Prioridad: **11.09.92 FR 92 10833**

⑦③ Titular/es: **Synthelabo**
22, Avenue Galilée
92350 Le Plessis Robinson, FR

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.98

⑦② Inventor/es: **Berry, Christopher y**
Ferrari, Patrice

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.98

⑦④ Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto la utilización de un inhibidor directo de la trombina para la preparación de un medicamento con actividad trombolítica.

Los compuestos que inhiben la trombina mediante una interacción con el elemento activo de esta proteasa son ya utilizados o se hallan en fase de desarrollo como agentes antitrombóticos. Unos ejemplos de este tipo de compuestos incluyen el argatroban (Okamoto S. y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 101, 440, 1981. inter alia el PPACK (Kettner C.A. y Shaw E.N., Theromb. Res. 14, 969, 1979 inter alia), el DUP 714 (Kettner C.A., y otros J. Biol. Chem. 265, 18289, 1990 inter alia) y las hirundinas (Rydel T.J. y otros, Science 245, 2771 1989 inter alia).

En caso de infarto de miocardio, de trombosis arterial o venosa, o de embolia pulmonar, los inhibidores de la trombina pueden acelerar la disolución e impedir la reoclusión después del tratamiento mediante un agente trombolítico exógeno tal como el activador de plasminogeno recombinante (rTPA) o la estreptoquinasa.

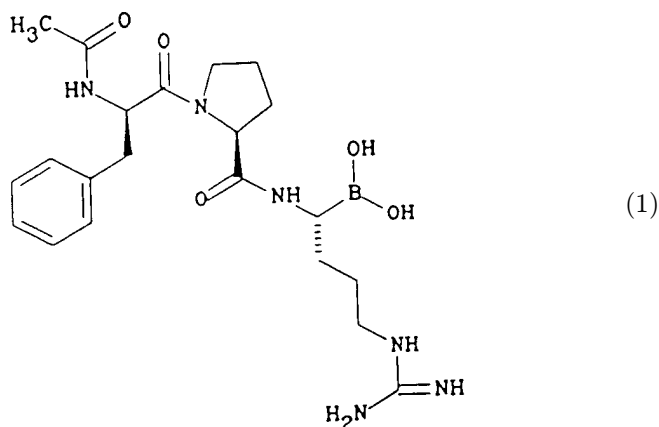
De acuerdo con la invención, la solicitante ha estudiado la actividad de los inhibidores directos de la trombina, "per se", como agentes trombolíticos en ausencia de activadores de plasminogeno exógenos.

Los compuestos que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención han sido estudiados en las ratas en lo que afecta a su actividad como agentes trombolíticos en un modelo de trombosis oclusiva de la aorta inducida por estimulación eléctrica.

Se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg .p.) unas ratas CD de 450 g a 500 g y se cateteriza la arteria renal izquierda. Se induce la trombosis siguiendo el método descrito por Hiladovec (Thromb. Haemosts., 1971, 26, 407-410). Se libera un segmento de aorta abdominal de aproximadamente 1 cm de longitud entre la arteria renal y la bifurcación ilíaca, y se sitúa en la misma una sonda electromagnética para medir el caudal sanguíneo y un electrodo bipolar emplazado más allá en el sentido de la corriente. Después de 15 minutos de estabilización, se aplica con ayuda de un estimulador una corriente directa de 5 mA, durante 5 minutos, a la superficie externa de la arteria. Cuando el caudal alcanza el valor cero, previamente determinado mediante clampaje de la arteria entre la sonda y el electrodo, se anota el tiempo de formación de la oclusión trombotica. Después de 5 minutos de estabilización del trombo, se inyecta a través del cateter el compuesto que se trata de probar o el vehículo bajo un bolus de 0,5 ml seguido de una perfusión de 60 minutos a 0,1 ml/min. Se registra el caudal sanguíneo durante el tiempo de la perfusión. Se estima la trombolisis mediando el aire bajo la curva que depende del tiempo necesario para el inicio de la recanalización y de la importancia de la misma. Se expresan los resultados en medias \pm s.e.m.

En los animales que reciben el vehículo, la aorta abdominal permanece ocluida durante todo el periodo de la administración. En cambio, los inhibidores directos de la trombina aumentan de una manera dosis-dependente el área bajo la curva y restituyen rápidamente el caudal sanguíneo.

Más en particular, la solicitante ha experimentado la siguientes sustancias argatroban, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona (PPACK) y Ac-(D Phe)-Pro-boro-Arg-OH (DUP 714) de fórmula (1)



ES 2 115 741 T3

que han dado pruebas de una actividad trombolítica:

Los resultados han sido consignados en el cuadro que figura en la página siguiente.

5 Los resultados de estas pruebas acreditan que los inhibidores directos de la trombina pueden ser utilizados para la fabricación de medicamento con actividad trombolítica.

Dichos inhibidores pueden ser utilizados en las patologías que implican la utilización de un agente trombolítico, tales como el infarto de miocardio, las arteritis de los miembros inferiores, la trombosis
10 venosa profunda y la embolia pulmonar.

A este efecto, los inhibidores en cuestión pueden presentarse bajo cualquier forma farmacéutica apta para la administración intravenosa, asociados con excipientes apropiados, dosificados para permitir una administración diaria de entre 10 y 500 mg de sustancia activa.

15

CUADRO

Acción trombolítica del argatroban, de la PPACK y del DUP 714.

Compuesto	Dosis $\mu\text{g}/\text{kg} + \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	n	área bajo la curva ($\text{cm}^2 \pm \text{s.e.m.}$)	% Aumento	Número de animales presentando una trombosis
Vehículo	-	11	35.8 ± 12.5	-	0
Argatroban	25 + 5	8	137.5 ± 45.6	284	4'
	100 + 20	8	181.1 ± 99.6	406	3
	200 + 40	8	$460.3 \pm 86.5^{**}$	1186	7''
Vehículo	-	8	43.4 ± 21.6	-	0
PPACK	50 + 10	8	291.7 ± 96.5	572	5'
	100 + 20	8	284.8 ± 98.9	556	5'
	200 + 40	8	$542.7 \pm 75.2^{**}$	1148	7''
Vehículo	-	9	47.2 ± 34.0	-	1
DUP714	100 + 20	8	$339.7 \pm 84.7^*$	620	5''
	200 + 40	8	$362.3 \pm 61.1^*$	667	7''
	400 + 80	8	$575.3 \pm 99.0^{**}$	1118	8''

45

* $P < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehículo test de Dunnet

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ versus vehículo test de Fisher

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un inhibidor que actúa sobre el principio activo de la trombina para la fabricación de un medicamento con actividad trombolítica, en ausencia de activadores de plasminogeno exógenos.

5

2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el inhibidor directo de la trombina es el argatroban.

10

3. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el inhibidor directo de la trombina es la D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona.

4. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el inhibidor directo de la trombina es el Ac-(D-Phe)-Pro-boro-Arg-OH.

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
