



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 886**

51 Int. Cl.:

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06700374 .9**

96 Fecha de presentación : **02.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1838392**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Medicamentos que contienen selenio para la profilaxis o el tratamiento de vasculopatías endoteliales.**

30 Prioridad: **31.12.2004 DE 10 2004 063 638**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73 Titular/es: **BIOSYN ARZNEIMITTEL GmbH**
Schorndorfer Strasse 32
70734 Fellbach, DE

72 Inventor/es: **Stiefel, Thomas**

74 Agente: **Miltényi Null, Peter**

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).

DESCRIPCION

Medicamentos que contienen selenio para la profilaxis o el tratamiento de vasculopatías endoteliales.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto que contiene selenio para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de vasculopatías endoteliales, aumentándose la dilatación dependiente del flujo.

Antecedentes de la invención

Las enzimas antioxidativas celulares tales como glutatión peroxidasa 1 y superóxido dismutasa desempeñan un papel central en el control de especies de oxígeno reactivas. Datos recogidos *in vitro* así como estudios en modelos animales indican que las enzimas de este tipo podrían tener un efecto protector en la arteriosclerosis. Sin embargo, la relevancia de estas enzimas en el caso de enfermedades en seres humanos es dudosa y controvertida.

El selenio es un oligoelemento esencial que es un componente integral de diferentes proteínas con funciones catalíticas, tales como por ejemplo glutatión peroxidasa. En estudios con animales se ha relacionado la deficiencia de selenio con miocardiopatía y muerte súbita del lactante así como recuentos de células T reducidos y proliferación o reacción de linfocitos restringidas.

El endotelio vascular tiene un papel clave en la homeostasis vascular que se determina por la liberación de sustancias autocrinas y paracrinas. El mal funcionamiento de las células endoteliales es un proceso sistémico y probablemente el punto de partida de la arteriosclerosis.

Las enfermedades del sistema vascular endotelial figuran entre las afecciones más importantes de la población de los países industrializados. Hay numerosos planteamientos para el tratamiento de estas enfermedades, existiendo todavía sin embargo la necesidad de métodos de tratamiento alternativos o mejorados. Los compuestos que contienen selenio ya se conocían como agentes antioxidantes para el tratamiento de vasculopatías endoteliales: véanse los documentos WO 2005023274, DE 4335441.

La presente invención se basa en el problema técnico de proporcionar nuevas rutas para la profilaxis y/o el tratamiento de vasculopatías endoteliales.

Este problema se soluciona mediante el uso de un compuesto que contiene selenio para la profilaxis o el tratamiento de vasculopatías endoteliales.

En estudios clínicos se descubrió de manera sorprendente que la administración de compuestos que contienen selenio es adecuada como medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de vasculopatías endoteliales en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

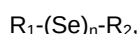
Especialmente pudo mostrarse que el agente según la invención aumenta la dilatación dependiente del flujo así como reduce la carga oxidativa como consecuencia de una vasculopatía endotelial.

Por consiguiente, la presente invención comprende el uso de compuestos que contienen selenio para la administración a un mamífero, preferiblemente a un ser humano, aumentándose la dilatación dependiente del flujo y opcionalmente reduciéndose la carga oxidativa como consecuencia de una vasculopatía endotelial.

Además, la presente invención se refiere al uso de compuestos que contienen selenio para aumentar la dilatación dependiente del flujo para el tratamiento de vasculopatías endoteliales, tales como los conocidos habitualmente por el médico experto para vasculopatías, preferiblemente para el tratamiento de arteriosclerosis, infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular.

Como compuestos que contienen selenio para su uso en la presente invención pueden utilizarse todos los compuestos que contienen selenio orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerables, siempre que éstos proporcionen selenio fisiológicamente tolerable al paciente, especialmente para su captación en enzimas que contienen selenio. Preferiblemente, estos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos de selenio orgánicos indicados a continuación y selenito.

Los compuestos de selenio orgánicos preferidos pueden definirse tal como sigue:



significando n un número entero de desde 2 hasta 8, y o bien

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan restos alquilo de cadena lineal o ramificados con de 2 a 36 átomos de carbono (preferiblemente con de 6 a 12 átomos de carbono), pudiendo estar los restos alquilo sustituidos en el átomo de carbono terminal con un grupo COOH, o bien

R₁ significa un átomo de hidrógeno y R₂ un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con de 2 a 36 átomos de carbono (preferiblemente con de 6 a 12 átomos de carbono), pudiendo estar sustituido este resto alquilo en el átomo de carbono terminal con un grupo COOH.

5 Además se prefieren seleniato y/o selenito de elementos de transición y/o alcalinos y/o alcalinotérreos y/o ácido selenioso.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto que contiene selenio es selenito de sodio.

10 Los fármacos según la invención pueden encontrarse como formas farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, zumos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, emplastos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de microgránulos o granulados, y administrarse también como tales.

15 Junto a al menos un compuesto que contiene selenio según la invención, los fármacos según la invención contienen habitualmente otros excipientes farmacéuticos fisiológicamente tolerables que, preferiblemente, se seleccionan del grupo que consiste en vehículos, cargas, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, adyuvantes de disolución, agentes deslizadores, lubricantes, aromas y aglutinantes.

20 La elección de los excipientes fisiológicamente tolerables así como las cantidades que han de utilizarse de los mismos depende de si el fármaco debe aplicarse por vía oral, por vía sublingual, por vía subcutánea, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intranasal, por vía bucal, por vía rectal o localmente, por ejemplo en infecciones de la piel, de las mucosas y de los ojos. Para la aplicación oral son adecuados preferiblemente preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, microgránulos, gotas, zumos y jarabes, para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación disoluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como pulverizaciones. Los compuestos que contienen selenio según la invención en un depósito en forma disuelta o en un emplasto, dado el caso, añadiendo agentes que promueven la penetración en la piel, son preparaciones de aplicación percutánea adecuadas. Las formas de preparación que pueden aplicarse por vía oral o por vía percutánea pueden liberar también de manera retardada los compuestos que contienen selenio usados según la invención.

25 La preparación de los fármacos según la invención tiene lugar con ayuda de agentes, dispositivos, métodos y procedimientos habituales conocidos por el experto, tal como se describen por ejemplo en A. R. Gennaro (Ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente en la parte 8, capítulo 76 a 93. La descripción de la bibliografía correspondiente se incorpora al presente documento como referencia.

30 La cantidad del respectivo compuesto que contiene selenio que puede ser administrada a los pacientes puede variar y depende por ejemplo del peso o de la edad del paciente así como del tipo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. Habitualmente se aplica al menos un compuesto que contiene selenio en cantidades que corresponden a de 100 a 2000 µg de selenio por día y paciente.

35 Preferiblemente, según la invención se administra al menos un compuesto que contiene selenio en una dosificación de desde 100 hasta 1000 µg, preferiblemente de 200 a 600 µg, de manera especialmente preferible de aproximadamente 300 a 500 µg por día y paciente.

40 El compuesto que contiene selenio se administra preferiblemente a lo largo de un periodo de tiempo de desde 1 hasta 12 meses.

Se prefieren usos según la invención para la preparación de medicamentos para la administración oral, preferiblemente sublingual o parenteral, preferiblemente intravenosa del compuesto que contiene selenio.

Se prefieren especialmente usos según la invención para la preparación de medicamentos para la administración intravenosa.

45 Se prefieren muy especialmente usos según la invención para la preparación de medicamentos para la administración oral, preferiblemente sublingual, en los que el compuesto que contiene selenio se resorbe ya en la mucosa bucal.

50 En una forma de realización adicional el/los compuesto(s) que contiene(n) selenio puede(n) usarse junto con principios activos cardiológicamente relevantes, preferiblemente nitrocompuestos, bloqueantes de receptores β, antagonistas de calcio, ácido acetilsalicílico, estatinas o reductores del colesterol, para la preparación de un medicamento de combinación para el tratamiento de vasculopatías endoteliales así como otras enfermedades cardiovasculares. Los efectos de las combinaciones de fármacos pueden ser sinérgicos o acumulativos. El principio activo que contiene selenio y el otro principio activo pueden administrarse simultáneamente o por separado.

Descripción de las figuras

- 5 La figura 1 muestra gráficamente la variación del nivel de GPx en la sangre de las personas sometidas a examen individuales a lo largo del transcurso de una terapia de sustitución de cuatro semanas con 200 ó 500 µg de Se/día.
- La figura 2 muestra gráficamente la variación del nivel de selenio en la sangre de las personas sometidas a examen individuales a lo largo del transcurso de una terapia de sustitución de cuatro semanas con 200 ó 500 µg de Se/día y paciente.
- 10 La figura 3 muestra gráficamente la variación del nivel de GPx en la sangre de las personas sometidas a examen individuales a lo largo del transcurso de una terapia de sustitución de cuatro semanas con 500 µg de Se/día y paciente.
- La figura 4 muestra gráficamente la variación del nivel de GPx en la sangre de una persona sometida a examen a lo largo del transcurso de una terapia de sustitución de cuatro semanas con 200 µg de Se/día y paciente.

15 Los siguientes ejemplos explican la invención**Ejemplo 1 Tratamiento con selenio como protección cardiovascular***Indicaciones generales:*

- 20 Se aleatorizaron 17 pacientes de 50 a 65 años de edad con cardiopatía coronaria documentada (arteriopatía ocluyente periférica con estadio II según Fontaine) y una dilatación dependiente del flujo inferior al 5%, en dos grupos: el primer grupo (n=7) recibió durante 4 semanas 200 µg de selenio al día como solución bebible que contenía selenito de sodio, el segundo grupo recibió durante 4 semanas 500 µg de selenio al día como solución bebible que contenía selenito de sodio. Antes del tratamiento y tras un tratamiento de 4 semanas se realizaron pruebas funcionales y se extrajeron muestras de sangre para determinar la influencia de las distintas dosis de selenio sobre los valores de selenio en suero, glutatión peroxidasa eritrocitaria (GPx-1) y otros parámetros de laboratorio relevantes para este cuadro clínico.

25 Dosis:

500 µg de selenio como selenito de sodio n=10

200 µg de selenio como selenito de sodio n=7

Duración del tratamiento:

4 Semanas

30

Características clínicas de la población de estudio**Tabla 1**

Variable	Selenio 200	Selenio 500	Valor de p
<i>Características epidemiológicas:</i>			
Edad en años	59,7 ± 15,1	68,0 ± 7,8	0,52
Sexo masculino (%)	42,9	60	0,22
<i>Factores de riesgo clásicos:</i>			X ²
Diabetes	2 (28,6%)	4 (40%)	0,39
Hipertensión	5 (71,4%)	7 (70%)	0,68
Hiperlipidemia	2 (28,6%)	7 (70%)	0,09
Obesidad	4 (57,1%)	5 (50%)	0,77
Adicción a la nicotina	6 (85,7%)	8 (80%)	0,88
<i>Parámetros clínicos:</i>			
IM en la anamnesis	4 (57,1%)	8 (80%)	0,31
Polivascularopatía	6 (85,7%)	7 (70%)	0,81
CCS II	4 (57,1%)	6 (60%)	0,91
CCS I como mínimo; CCS II como máximo			
<i>Medicación cardiaca:</i>			
Betabloqueante	4 (57,1%)	7 (70%)	0,59
Inhibidor de ECA	1 (14,3%)	7 (70%)	0,025
Estatina	3 (42,9%)	6 (60%)	0,49

Valor medio ± DE o índice (porcentaje)

Comparación del valor medio mediante prueba ANOVA, comparación de las variables clasificables en la prueba de Chi cuadrado según Pearson

Resultados:

En la siguiente tabla 2 se muestra la influencia de 200 µg de selenio por día y persona sometida a examen (n=7) sobre el contenido en selenio en el suero y la actividad de GPx-1 eritrocitaria en comparación con otros parámetros fisiológicos.

Tabla 2

Variable	Punto de tiempo 0	Selenio tras 4 semanas	Diferencia	Valor de p
<i>Características epidemiológicas:</i>				
Edad en años	59,7 ± 15,1	-	-	-
Sexo masculino (%)	42,9	-	-	-
<i>Parámetros de laboratorio:</i>				
Selenio en suero (ng/ml)	83,5 ± 24,9	101,8 ± 27,3	18,3 Factor 1,2	0,18
GPx (U/g de Hb)	31,2 ± 8,6	34,8 ± 9,8	3,6 Factor 1,1	0,06
<i>Valores hepáticos:</i>				
GOT (U/l)	22,0 ± 4,0	24,7 ± 8,0	1,7	0,3
GPT (U/l)	24,0 ± 11,1	24,6 ± 15,9	0,7	0,9
<i>Función renal:</i>				
Creatinina (mg/dl)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0	0,12
<i>Inflamación:</i>				
CRP (mg/l)	7,8 ± 7,6	6,2 ± 6,9	-1,6	0,05
Creatinincinasa (CK) (U/l)	122,5 ± 79,0	148,1 ± 10,3	25,6	0,09
Alfa-amilasa (U/l)	53,6 ± 21,2	53,6 ± 21,1	0	0,5
<i>Grasas sanguíneas:</i>				
Colesterol HDL (mg/dl)	61,4 ± 13,11	61,0 ± 11,9	-0,4	0,8
Lp (a) mg/dl	27,3 ± 10,8	39,9 ± 33,5	12,6	0,8
<i>Coagulación sanguínea:</i>				
Quick (%)	97,8 ± 33,9	99,7 ± 32,7	1,9	0,9
Hb (g/dl)	11,5 ± 2,4	13,1 ± 2,2	1,6	0,3

Valor medio ± DE o porcentaje

Comparación del valor medio mediante prueba ANOVA, o prueba de Wilcoxon para muestras aleatorias relacionadas para comparar la concentración del valor inicial frente al valor a las 4 semanas tras la sustitución con selenito de sodio.

5

En la tabla 3 se muestra la influencia de 500 µg de selenio por día y persona sometida a examen (n=10) sobre el contenido en selenio en suero y la actividad de GPx-1 eritrocitaria en comparación con otros parámetros fisiológicos.

Tabla 3

Variable	Punto de tiempo 0	Selenio tras 4 semanas	Diferencia	Valor de p
<i>Características epidemiológicas:</i>				
Edad en años	68,0 ± 7,8	-	-	-
Sexo masculino (%)	60	-	-	-
<i>Parámetros de laboratorio:</i>				
Selenio en suero (ng/ml)	84,3 ± 28,7	132,5 ± 19,2	48,2 Factor 1,6	0,01
GPx (U/g de Hb)	27,9 ± 8,1	34,9 ± 8,5	7,0 Factor 1,3	0,007
<i>Valores hepáticos:</i>				
GOT (U/l)	22,7 ± 7,1	18,9 ± 7,1	-3,8	0,2
GPT (U/l)	23,0 ± 10,7	21,5 ± 7,2	-1,5	0,5
<i>Función renal:</i>				
Creatinina (mg/dl)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0	0,3
<i>Inflamación:</i>				
CRP (mg/l)	2,7 ± 2,6	3,0 ± 2,4	0,3	0,4
Creatinincinasa (CK) (U/l)	107,2 ± 55,6	88,6 ± 39,8	-18,6	0,3
Alfa-amilasa (U/l)	64,0 ± 36,6	70,7 ± 17,8	6,7	0,5
<i>Grasas sanguíneas:</i>				
Colesterol HDL (mg/dl)	60,2 ± 18,4	56,9 ± 18,7	-3,3	0,6
Lp (a) mg/dl	71,4 ± 61,8	94,9 ± 62,3	23,5	0,04
<i>Coagulación sanguínea:</i>				
Quick (%)	97,6 ± 41,6	105,1 ± 29,1	7,5	0,9
Hb (g/dl)	13,0 ± 1,6	13,9 ± 0,3	0,9	0,2

Valor medio ± DE o porcentaje

Comparación del valor medio mediante prueba ANOVA, o prueba de Wilcoxon para muestras aleatorias relacionadas para comparar la concentración del valor inicial frente al valor a las 4 semanas tras la sustitución con selenito de sodio.

5

En tabla 4 se muestra en resumen de manera tabular la variación del contenido en selenio en suero y la actividad de GPx eritrocitaria en caso de sustitución de selenio diaria de las personas sometidas a examen con 200 ó 500 µg.

Tabla 4

Variable	Grupo total Punto de tiempo 0	Grupo total tras 4 semanas	Valor de p
<i>Características epidemiológicas:</i>			
Edad en años	64,2 ± 11,5	-	
Sexo masculino (%)	55,6	-	
<i>Parámetros de laboratorio:</i>			
Selenio en suero (ng/ml)	84,0 ± 26,3	119,8 ± 27,0	0,04
GPx (U/g de Hb)	29,4 ± 8,3	34,9 ± 8,8	0,001
	Diferencia de selenio 500 µg (intervalo de puntos de tiempo 0/4 semanas)	Diferencia de selenio 200 µg (intervalo de puntos de tiempo 0/4 semanas)	Valor de p*
Selenio en suero (ng/ml)	18,3	48,2	0,07
GPx (U/g de Hb)	7	3,6	0,38
<i>Valores hepáticos:</i>			
GOT (U/l)	-3,8	1,7	0,19
GPT (U/l)	-1,5	0,7	0,96
<i>Función renal:</i>			
Creatinina (mg/dl)	0	0	0,81
<i>Inflamación:</i>			
CRP (mg/l)	0,3	-1,6	0,23
Creatinincinasa (CK) (U/l)	-18,6	25,6	0,25
Alfa-amilasa (U/l)	0	0	0,6
<i>Grasas sanguíneas:</i>			
Colesterol HDL (mg/dl)	-3,3	-0,4	0,4
Lp (a) mg/dl	23,5	12,6	0,2
<i>Coagulación:</i>			
Quick (%)	7,5	1,9	0,5
Hb (g/dl)	0,9	1,6	0,96

El valor de p para las concentraciones en suero de selenio iniciales o las concentraciones de GPx iniciales en comparación de los subgrupos: P = 0,9, para concentraciones de Gpx: P = 0,4

*Valor de p para el análisis de la discrepancia de las diferencias en los subgrupos de 200 y 500 µg de selenio como selenito de sodio.

Estos resultados también están representados gráficamente en las figuras 1 a 4.

Resumen de los resultados

5 *Influencia de selenito de sodio sobre los parámetros de control:*

No se observó ninguna variación relevante del hemograma, valores hepáticos o sustancias excretadas por la orina.

Influencia de selenito de sodio sobre la proteína C reactiva:

10 En el grupo con 200 µg se observa una caída significativa de CRP tras 4 semanas de tratamiento, esto no ocurre en el grupo con 500 µg de selenio como selenito de sodio. Esto significa que la dosis mayor tiene un efecto antiinflamatorio significativo, que es muy importante en estas enfermedades.

Influencia de selenito de sodio sobre glutatión peroxidasa:

15 El selenito de sodio tiene un efecto dependiente de la dosis sobre el aumento de la actividad de la GPx-1. Mientras que en el grupo con 200 µg de selenito de sodio se observa una subida no significativa de 3,6 U/g de Hb (de 31,2 a 34,8 U/g de Hb), en el grupo de tratamiento con 500 µg tiene lugar una subida significativa de la GPx-1 de alrededor de 7 U/g de Hb (de 27,9 a 34,9 U/g de Hb, P=0,007).

20 En resumen, en pacientes con actividad de GPx-1 baja tiene lugar una influencia relevante y significativa de selenito de sodio sobre el aumento de la actividad de GPx-1. Dado que una actividad de GPx-1 baja representa un fuerte factor de predicción del riesgo cardiovascular y que el selenito de sodio aumenta la actividad de GPx-1, puede recurrirse a la actividad de GPx-1 como indicador para el efecto cardioprotector del tratamiento con selenio.

Ejemplo 2

En un ensayo adicional se midió la vasodilatación mediada por el flujo (FMD) en pacientes con valores de GPx altos y bajos.

Sexo / Edad	GPx (U/g de Hb)	FMD
Mujer / 76	16,8	1,74
Hombre / 65	20,2	1,33
Hombre / 70	80,77	6,62
Hombre / 74	76,66	8,51

25 Los valores de medición muestran que la administración de selenio aumenta tanto la actividad de GPx, como la FMD, determinando de manera decisiva estos dos parámetros, tal como se conoce, la evolución de las vasculopatías endoteliales.

Ejemplo 3

30 En este estudio piloto de fase IV prospectivo, en pacientes con arteriopatía ocluyente periférica en estadio II según Fontaine y deficiencia de selenio detectada, se examinó el efecto de selenio (500 µg como selenito de sodio por vía intravenosa como bolo) sobre el diámetro de la arteria braquial en condiciones de reposo así como 5 y 30 segundos tras liberar una congestión (congestión de tres minutos por medio de un brazalete de tensiómetro en el brazo). Para ello se inyectaron una vez 500 µg de selenio 30 minutos tras una cuantificación de la vasodilatación mediada por el flujo (fase de control) y se determinaron de nuevo las magnitudes de medición mencionadas.

35 El cambio en el diámetro vascular de las personas sometidas a examen se determinó tal como sigue: Las determinaciones del diámetro de la arteria braquial se realizaron en cada caso en el brazo derecho con ayuda de un aparato de ultrasonidos Acuson (Acuson 128 XP/4) (Acuson, Mountain View, California, EE.UU.) con un cabezal de ultrasonidos lineal de 7,5 MHz: Sternitzky R, Blümel T, Jung F, Park J.-W., Schöler S. Endotheliale Dysfunktion nach Herztransplantation. VASA 2000; 26: 48.

Las mediciones tienen lugar en un desarrollo normalizado en la metodología según Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. Vascular medicine 1998; 3, 263-267.

1ª Etapa: Medición en reposo

5 Ultrasonidos de representación de tipo B de la arteria braquial derecha. El ajuste tiene lugar en sección longitudinal y encendido del modo PW (corrección angular 60 grados). Mediante la función del aparato cálculo vascular tiene lugar el cálculo del diámetro vascular.

2ª Etapa: Medición postisquemia

10 Tras un bloqueo circulatorio de tres minutos (20 mm Hg por encima de la presión sistólica) abrir el brazalete de congestión y medir el diámetro en los puntos de tiempo de 5 segundos y 30 segundos tras abrir la congestión.

3ª Etapa: Cálculo de la vasodilatación inducida por el flujo:

$$\text{FMD5 [\%]} = [(D5-DR)/DR] \times 100$$

$$\text{FMD30 [\%]} = [(D30-DR)/DR] \times 100$$

15 con:

DR: diámetro de la a.b. en condiciones de reposo

D5: diámetro de la a.b. 5 s tras el fin de la congestión

D30: diámetro de la a.b. 30 s tras el fin de la congestión

4ª Etapa: Tras 15 minutos en reposo tiene lugar la aplicación de medicamentos con una repetición de las etapas 1 a 3.

20 Resultados

25 En condiciones de reposo, el diámetro de la arteria braquial en los pacientes con AOP asciende a $4,14 \pm 0,44$ mm. Inmediatamente tras la inyección de selenio el diámetro aumenta hasta $4,65 \pm 0,45$ mm, es decir, de media alrededor de 0,51 mm o un 12,25% (prueba de la t, pruebas aleatorias no relacionadas, planteamiento de los dos lados: $p < 0,0001$). Con ello se muestra en este ensayo clínico en condiciones de reposo un efecto considerable del selenio sobre el diámetro de la arteria braquial.

Cinco segundos tras liberar la congestión, el diámetro de la arteria braquial tras la administración de selenio es claramente alrededor de 0,418 mm más grande que sin selenio ($p < 0,0001$). Es similar 30 segundos tras liberar la congestión: en este caso el valor medio es igualmente alrededor de 0,42 mayor que anteriormente sin selenio ($p < 0,0001$).

30 A pesar de la vasodilatación en condiciones de reposo, la hiperemia reactiva postisquemia no se vio por tanto influida negativamente. La vasodilatación mediada por selenio es tan marcada en la fase de la hiperemia reactiva como en condiciones de reposo.

Los diámetros de la arteria braquial eran idénticos antes de las dos fases de prueba ($p = 0,945$); existía una homogeneidad de la situación inicial, no había un efecto de continuidad.

35 Los diámetros vasculares o su variación son una medida para la vasodilatación mediada por el flujo. Ésta describe a su vez la magnitud de la arteriopatía ocluyente periférica. En este estudio pudo realizarse la comprobación de que el selenio ensancha significativamente el diámetro de los vasos en estado de reposo y tras congestión, mejora con ello la vasodilatación mediada por el flujo y es por tanto adecuado para el tratamiento de pacientes con disfunción endotelial.

40

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que contiene selenio para la preparación de un medicamento para el aumento de la dilatación dependiente del flujo en una vasculopatía endotelial.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento está formulado para la administración a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.
3. Uso según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque adicionalmente se reduce la carga oxidativa como consecuencia de una vasculopatía endotelial.
4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la vasculopatía endotelial se selecciona de arteriosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- 10 5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio se selecciona de compuestos de selenio orgánicos y selenito.
6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio es selenito de sodio.
7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio puede ser administrado en una dosificación de desde 100 hasta 2000 µg, preferiblemente de 200 a 600 µg, de manera especialmente preferible de 300 a 500 µg de Se/día y paciente.
- 15 8. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio puede ser administrado por vía oral, preferiblemente por vía sublingual, o por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa.
9. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio puede ser administrado por vía intravenosa.
- 20 10. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio puede ser administrado por vía oral, preferiblemente por vía sublingual, de modo que se reabsorbe ya por la mucosa bucal.
11. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio puede ser administrado junto con fármacos cardiológicos, preferiblemente nitrocompuestos, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de calcio, ácido acetilsalicílico, estatinas o reductores del colesterol.
- 25 12. Compuesto que contiene selenio para su uso en el aumento de la dilatación dependiente del flujo en caso de una vasculopatía endotelial.
13. Compuesto que contiene selenio para su uso según la reivindicación 12, caracterizado porque la vasculopatía endotelial se selecciona de arteriosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- 30 14. Compuesto que contiene selenio para su uso según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque el compuesto que contiene selenio se selecciona de compuestos de selenio orgánicos y selenito, preferiblemente selenito de sodio.
15. Compuesto que contiene selenio para su uso según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque
 - (i) el compuesto que contiene selenio puede ser administrado en una dosificación de desde 100 hasta 2000 µg, preferiblemente de 200 a 600 µg, de manera especialmente preferible de 300 a 500 µg de Se/día y paciente;
 - y/o
 - (ii) el compuesto que contiene selenio puede ser administrado por vía oral, preferiblemente por vía sublingual, o por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa.
- 35

FIG 1

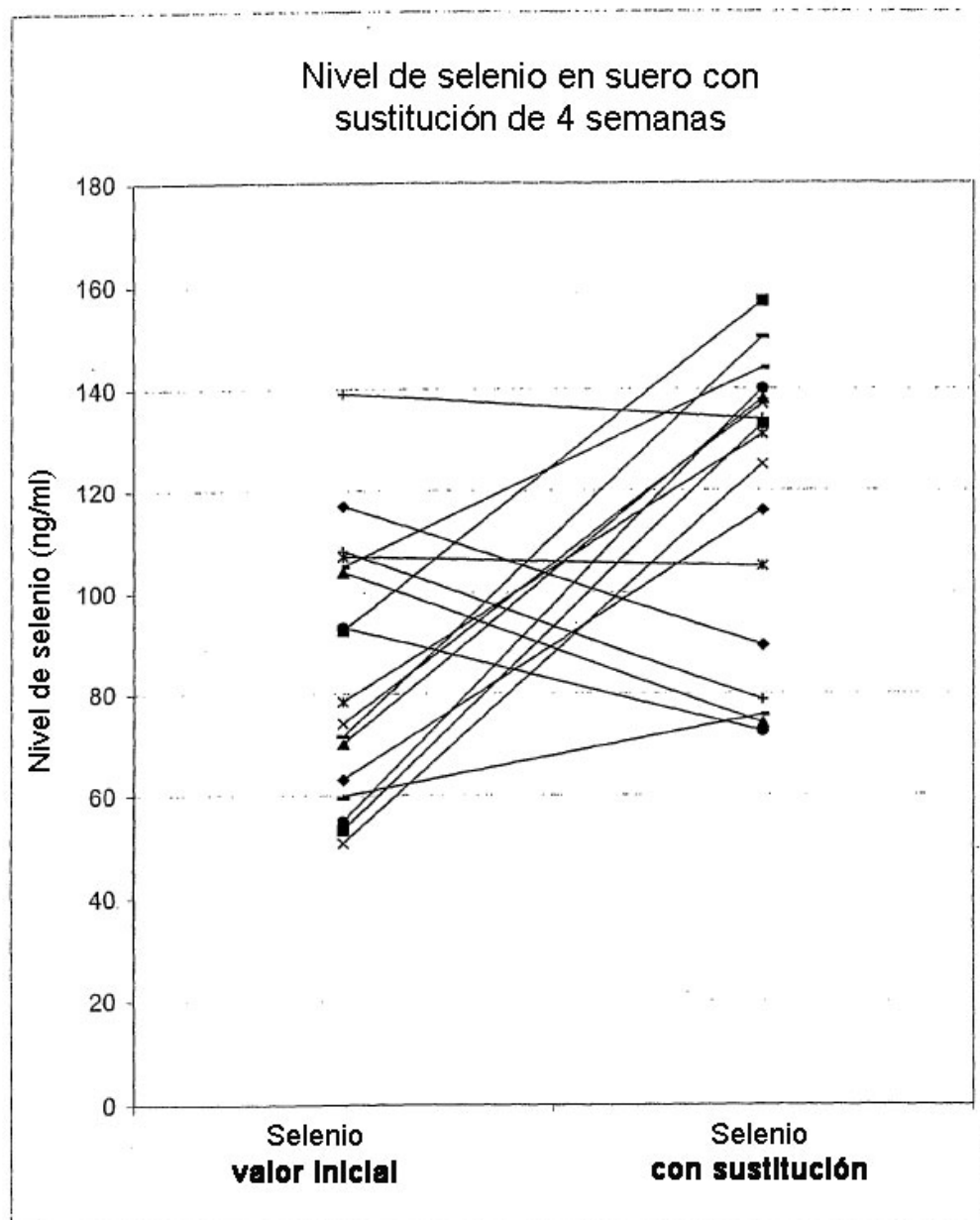


FIG 2

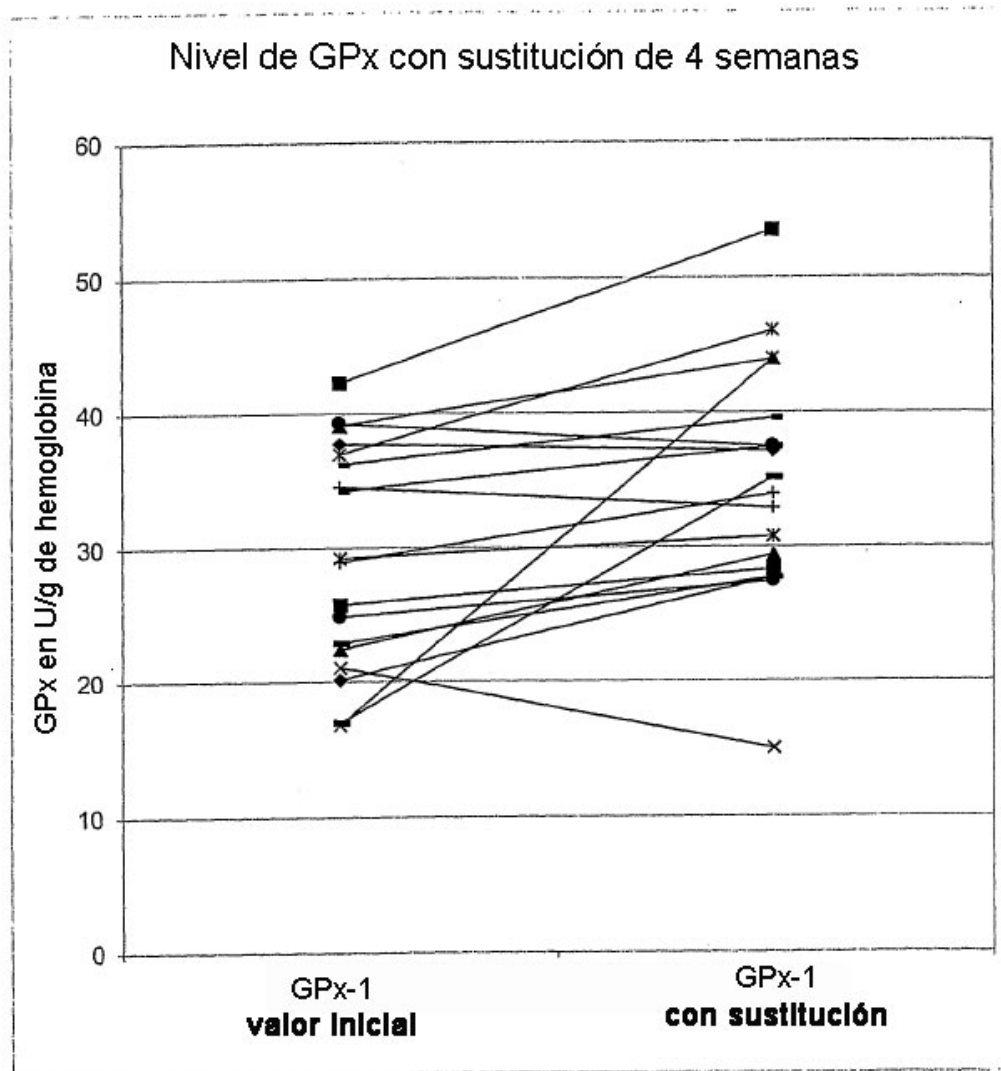


FIG 3

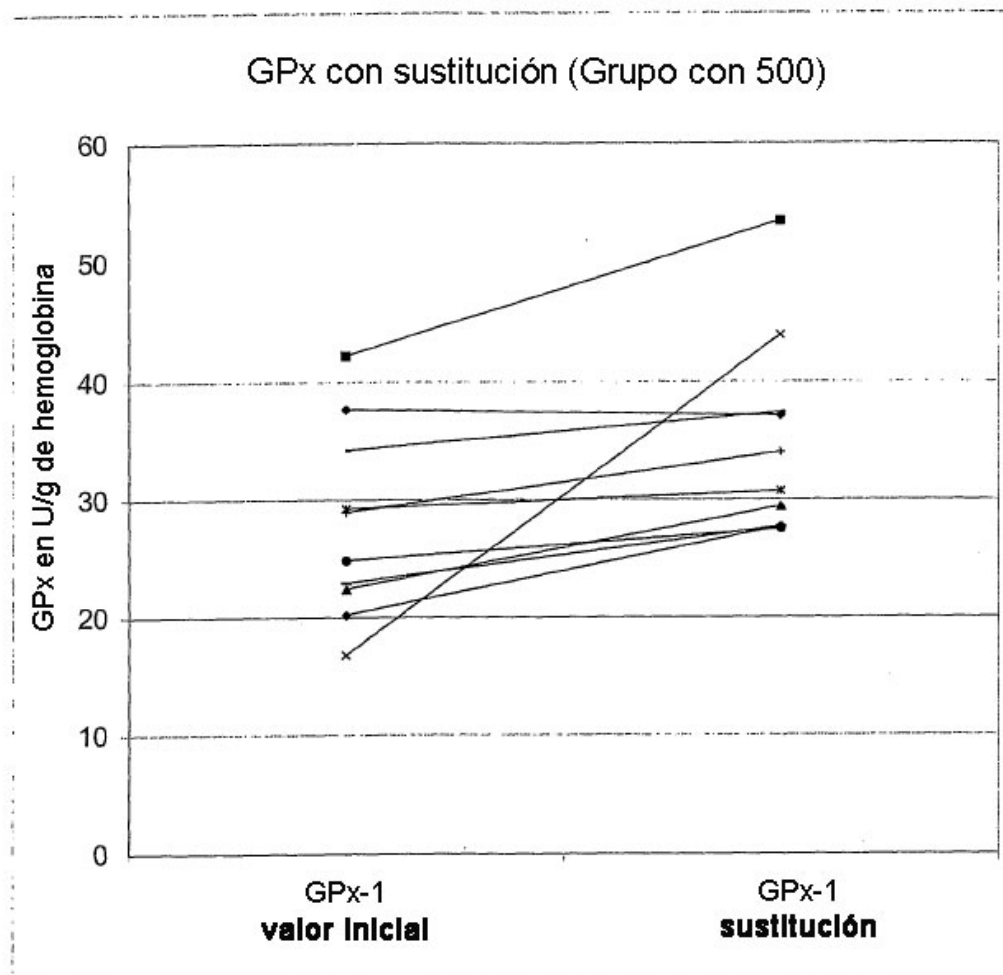


FIG 4

