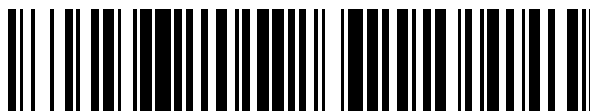


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 766**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 08725395 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2121000**

54 Título: **Efectos terapéuticos de las briostatinas, briólogos y otras sustancias relacionadas en alteraciones de la memoria inducidas por trauma craneal y por lesiones cerebrales**

30 Prioridad:

09.02.2007 US 900338 P
24.05.2007 US 924663 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

73 Titular/es:

**BLANCHETTE ROCKEFELLER NEUROSCIENCES
INSTITUTE (100.0%)
8 Medical Center Drive
Morgantown, WV 26505-3409, US**

72 Inventor/es:

**ZOHAR, OFER y
ALKON, DANIEL L.**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 548 766 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

Efectos terapéuticos de las briostatinas, briólogos y otras sustancias relacionadas en alteraciones de la memoria inducidas por trauma craneal y por lesiones cerebrales.

SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento de trauma craneal con compuestos que activan la proteína quinasa C (PKC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A. Trauma craneal

Las lesiones en la cabeza constituyen trauma craneal que puede incluir, o no, lesiones en el cerebro (ver también lesiones cerebrales). La incidencia (número de casos) de lesiones en la cabeza es de 300 entre 100.000 personas por año (0,3% de la población), con una mortalidad del 25 por 100.000 en América del Norte y 9 por 100.000 en Inglaterra. El trauma craneal es una causa habitual de hospitalización infantil.

Las lesiones en la cabeza comprenden tanto lesiones en el cerebro como lesiones en otras partes de la cabeza, tales como el cuero cabelludo y el cráneo. Las lesiones en la cabeza pueden ser de tipo cerrado o abierto. Una herida en la cabeza de tipo cerrado ("non missile") es una herida en la que no hay rotura del cráneo. Una herida penetrante en la cabeza tiene lugar cuando un objeto rompe el cráneo y fractura la duramadre. Las lesiones en el cerebro pueden ser difusas, teniendo lugar sobre un área amplia o focales, situadas en una pequeña área específica. Una herida en la cabeza puede provocar una fractura del cráneo, lo que puede estar asociado, o no, con lesiones en el cerebro. Algunos pacientes tienen fracturas de cráneo lineales o hundidas. Si existe hemorragia intracraneal o sangrado dentro del cerebro, un hematoma dentro del cráneo puede aplicar presión sobre el cerebro. Ciertos tipos de hematoma intracraneal incluyen hematoma subdural, subaracnoide, extradural e intraparenquimal. Se utilizan cirugías de craneotomía en estos casos para reducir la presión drenando sangre. El trauma craneal es provocado por un evento de concusión.

Las lesiones en el cerebro pueden encontrarse en el lugar del impacto, pero también se pueden encontrar en el lado opuesto del cráneo debido al efecto de contragolpe (el impacto en la cabeza puede provocar que el cerebro se desplace dentro del cráneo, provocando que el cerebro impacte en el interior del cráneo en lugar opuesto al impacto de la cabeza). Si el impacto provoca el movimiento de la cabeza, la herida puede ser peor, porque el cerebro puede rebotar dentro del cráneo (provocando impactos adicionales), o el cerebro puede permanecer relativamente inmóvil (debido a la inercia), pero puede ser alcanzado por el cráneo en movimiento.

B. Proteína quinasa C

Se ha identificado la PKC como una de las mayores familias de genes de quinasas de proteínas no receptoras de serina-treonina. Desde el descubrimiento de PKC a principios de los años 80 por Nishizuka y sus colaboradores (Kikkawa y otros, (1982) J. Biol. Chem. 257: 13341), y su identificación como receptor principal para los ésteres de forbol (Ashendel y otros (1983) Cancer Res., 43: 4333), se han asignado a esta enzima múltiples mecanismos de señalización fisiológica. El intenso interés en PKC procede de su habilidad única para ser activada in vitro por calcio y diacilglicerol (y sus miméticos de éster de forbol), un efector cuya formación está apareada a la producción de fosfolípidos por la acción de factores de crecimiento y diferenciación.

La activación de PKC se ha demostrado que mejora el aprendizaje y la memoria (Solicitudes de Patentes USA Nº de serie PTC/US02/13784; PTC/US03/07102; 60/287.721; 60/362.081; 10/172.005 y 10/476.459). Antes de la presente invención, no obstante, no se ha reconocido la mejora mediada por PKC en el aprendizaje y en la memoria como mecanismo para el tratamiento de déficits de memoria posteriores a trauma craneal y a lesiones en el cerebro. Asimismo, los activadores de PKC que se dan a conocer, específicamente los compuestos que mejoran el aprendizaje y la memoria, no se habían reconocido como poseedores de actividad para el restablecimiento de las funciones cerebrales después del trauma craneal.

El documento WO2006/031337 A se refiere a composiciones que comprenden una combinación de activadores de PKC e inhibidores de PKC, así como procedimientos para modular la actividad de α -secretasa; mejorar o favorecer la capacidad cognitiva y/o reducir la neurodegeneración en individuos afectados de enfermedades que dificultan la actividad cognitiva, particularmente la enfermedad de Alzheimer. El documento WO2006/031337 A se refiere también a procedimientos para la mejora o para favorecer la capacidad cognitiva. El documento WO2006/031337 A facilita también procedimientos para mejorar la generación de APP (sAPP) soluble no amiloidogénica, que comprende la activación de la proteína quinasa C (PKC) en el cerebro y la inhibición de PKC en tejidos periféricos. Las lactonas macrocíclicas (por ejemplo, de la clase de la briostatina y de la clase de la neristatina) son activadores preferentes de PKC y la vitamina E es un inhibidor preferente de PKC para su utilización en la composición de la invención.

El documento WO2004/004641 A se refiere a composiciones y procedimientos para modular la habilidad cognitiva. El documento WO2004/004641 A se refiere además a la mejora/fomento de la habilidad cognitiva en individuos afectados por enfermedad, en particular, pacientes de la enfermedad de Alzheimer, y su tratamiento mediante una producción incrementada de sAPP. Las lactonas macrocíclicas (es decir, de la clase de la briostatina y de la clase de la neristatina) son compuestos preferentes a utilizar en la presente composición. La presente invención da a conocer también procedimientos para incrementar la generación de APP soluble no amiloidogénica, que comprende la activación de proteína quinasa C (PKC) administrando una cantidad efectiva de activador(es) de PKC.

La terapia del trauma craneal ha estado históricamente limitada a unas pocas opciones de tratamiento disponibles. Si bien se han comprobado muchos tipos de neuroprotectores potenciales en pruebas clínicas, ninguno ha sido aprobado para uso clínico a causa de su ineffectividad, especialmente cuando se utiliza después del trauma craneal o por la toxicidad asociada al mismo. Los compuestos presentados en la presente invención han sido efectivos cuando se ha empezado el tratamiento una hora después del trauma craneal en el modelo animal, en dosis que se han demostrado ya como toleradas satisfactoriamente en humanos (las dosis de briostatina-1). Los compuestos que se dirigen a la proteína quinasa C (PKC), tal como briostatina-1, un activador directo de PKC, se ha descubierto que tienen valor terapéutico con respecto a las lesiones cerebrales y a la alteración de la memoria inducidas por el trauma craneal. El desarrollo de estas sustancias como terapéuticas en el tratamiento del trauma craneal es el objetivo de la presente invención.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un activador de proteína quinasa C (PKC) y un portador farmacéuticamente aceptable para su utilización en un medicamento efectivo para el tratamiento de, como mínimo, un síntoma de trauma craneal, en el que una cantidad de dicha composición farmacéutica efectiva para el tratamiento de, como mínimo, un síntoma de trauma craneal es administrada a un paciente, iniciándose la administración en un periodo de tiempo escogido entre 1 día, 2 días, 3 días, entre 1 y 2 días, y entre 1 y 3 días de trauma craneal, de manera que el activador de PKC es seleccionado del grupo que consiste en briostatina-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y neristatina-1.

Preferentemente, la briostatina es briostatina-1.

En una realización, la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención se inicia dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 días de dicho trauma craneal. En otra realización, dicha administración es iniciada entre 1 y 2 días, 1 y 3 días, 1 y 4 días, 1 y 5 días o 1 y 7 días de dicho trauma craneal. En otra realización, la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se inicia dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24 horas de dicho trauma craneal. En otra realización, la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se inicia entre 1 y 3, 1 y 5, 1 y 10, 1 y 24, 3 y 5, 3 y 10, 3 y 24, 5 y 10, 5 y 24 ó 10 y 24 horas después de dicho trauma craneal. En otra realización adicional, la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención después de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24 horas después de dicho trauma craneal. En otra realización adicional, se inicia la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se inicia después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ó 21 días después de dicho trauma craneal.

En una realización, el tratamiento que comprende la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención se continúa en una duración aproximada de 1, 2, 3, 4 ó 6 semanas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra las latencias de escape en ratones después de lesiones cerebrales traumáticas mínimas (TBI) (30 g) seguidas por 20 µg/kg de inyección intraperitoneal de briostatina.

La figura 2 muestra las latencias de escape de ratones después de lesiones cerebrales traumáticas mínimas (TBI) (30 g) seguidas por 30 µg/kg de inyección intraperitoneal de briostatina.

La figura 3 muestra la retención de memoria en ratones después de lesiones cerebrales traumáticas mínimas (TBI) (30 g) seguidas por 20 µg/kg de inyección intraperitoneal de briostatina.

Descripción detallada de la invención

A. Definiciones

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "administración de una composición" incluye cualquier ruta de administración, incluyendo oral, subcutánea, intraperitoneal e intramuscular.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “una cantidad efectiva” es una cantidad suficiente para reducir uno o varios síntomas asociados con un trauma craneal.

Tal como se utiliza en esta descripción, los términos “activador de proteína quinasa C” o “activador PKC” significan una sustancia que aumenta la tasa de reacción catalizada por proteína quinasa C al unirse a la proteína quinasa C.

Tal como se indica en esta descripción, el término “individuo” significa un mamífero.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “portador farmacéuticamente aceptable” significa una composición química con la que se puede combinar el ingrediente activo y que siguiendo la combinación se puede utilizar para administrar el ingrediente activo a un individuo. Tal como se utiliza en esta descripción, los términos éster o sal “fisiológicamente aceptable” significa un éster o una sal del ingrediente activo que es compatible con cualesquiera otros ingredientes de la composición farmacéutica, que no es perjudicial para el individuo al que se tiene que administrar la composición.

Tal como se utiliza en esta descripción, los términos “portador farmacéuticamente aceptable” incluyen también, si bien ello no es limitativo, uno o varios de los siguientes: excipientes, agentes tensioactivos, agentes dispersantes, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes colorantes, conservantes, composiciones fisiológicamente degradables, tales como gelatina, vehículos y disolventes acuosos, vehículos y disolventes aceitosos, agentes de suspensión, agentes de dispersión o humectantes, agentes emulsionantes, desemulsionantes, tampones, sales, agentes espesantes, cargas, agentes emulsionantes, antioxidantes, antibióticos, agentes anti-fúngicos, agentes estabilizantes y materiales polímeros o hidrofóbicos farmacéuticamente aceptables. Otros “ingredientes adicionales” que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención, son conocidos en esta técnica y se describe, por ejemplo, en Genaro, ed, 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas que se describen se pueden preparar por cualquier método conocido o que se desarrolle más adelante en la técnica de la farmacología. En general, estos métodos preparatorios incluyen la etapa de llevar al ingrediente activo a formar asociación con un portador o uno o varios ingredientes accesorios y a continuación, si ello es necesario o deseable, conformar o envasar el producto en una dosis única o dosis múltiple, según deseo.

Si bien las descripciones de composiciones farmacéuticas que se facilitan en esta descripción están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas adecuadas para administración ética a los humanos, se comprenderá por los expertos en la materia que estas composiciones son adecuadas en general para su administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a humanos, a efectos de hacer las composiciones adecuadas para administración a varios animales se comprende fácilmente y los farmacólogos veterinarios expertos ordinarios podrán diseñar y llevar a cabo dichas modificaciones con experimentación, en caso de que sea necesaria, simplemente de tipo ordinario. Los individuos a los que se prevé la administración de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin que ello sea limitativo, humanos u otros primates y otros animales.

A pesar de los avances hacia el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y la disponibilidad de varios modelos animales existe todavía una clara necesidad de modelos animales mejorados a efecto de cribado.

B. Modelos Animales de aprendizaje y memoria

El área de las alteraciones de la memoria y del aprendizaje cuenta con múltiples modelos de animales capaces de demostrar diferentes características de los procesos de la memoria y del aprendizaje (ver, por ejemplo, Hollister, L.E., 1990, *Pharmacopsychiat.*, 23, (Suppl II) 33-36). Los modelos animales disponibles para alteraciones de memoria y aprendizaje comportan la medición de la capacidad de los animales en recordar un evento determinado. Estas pruebas incluyen el proceso Morris de Laberinto de Agua y el proceso de evitación pasiva. En el proceso Morris de Laberinto de Agua, los animales pueden nadar en un depósito dividido en cuatro cuadrantes, de los que solamente uno tiene una plataforma de seguridad debajo del agua. La plataforma es retirada y se hacen pruebas en los animales para determinar durante cuánto tiempo buscan el cuadrante correcto con respecto a los cuadrantes incorrectos. En el proceso de evitación pasiva el animal recuerda el entorno distintivo en el que se facilita una sacudida eléctrica suave y lo evita en una segunda ocasión. Una variante del proceso de evitación pasiva utiliza la preferencia de un roedor para ambientes cerrados y oscuros con respecto a los espacios abiertos y con luz. Se puede encontrar una explicación adicional en Crawley, J. N., 1981, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15, 695-699; Costall, B. y otros, 1987, *Neuropharmacol.*, 26, 195-200; Costall, B. y otros, 1989, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32, 777-785; Barnes, J. M. y otros, 1989, *Br. J. Pharmacol.*, 98 (Suppl) 693P; Barnes, J.M. y otros, 1990, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35, 955-962.

C. Proteína quinasa C (PKC)

La familia de genes PKC consiste actualmente en 11 genes que están divididos en cuatro subgrupos: 1) los clásicos PKC α , β_1 , β_2 (β_1 y β_2 son formas alternativamente de "corta y pega" del mismo gen) y γ , 2) los nuevos PKC δ , ϵ , η y θ , 3) atípicos PKC ζ , λ , η y ι y 4) PKC μ . El PKC μ se parece a las nuevas isoformas de PKC pero difiere por tener un dominio de transmembrana putativa (revisada por Blohe y otros (1994) Cancer Metast. Rev. 13: 411; Ilug y otros (1993) Biochem J. 291: 329; Kikkawa y otros (1989) Ann. Rev. Biochem. 58: 31). Las isoformas α , β_1 , β_2 y γ son C²⁺, fosfolípidas y dependientes de diacilglicerol y representan las isoformas clásicas de PKC, mientras que las otras isoformas son activadas por fosfolípidos y diacil glicerol, pero no dependen de Ca²⁺. Todas las isoformas comprenden 5 regiones variables (V1-V5) y las isoformas α , β y γ contienen cuatro dominios estructurales (C1-C4) que son altamente conservados. Todas las isoformas excepto PKC α , β y γ carecen del dominio C2, las λ , η y las isoformas carecen también de nueve de los dos dominios de dedo de zinc ricos en cisteína en C1 a los que se une el diacil glicerol. El dominio C1 contiene también la secuencia de pseudosustrato altamente conservada entre todas las isoformas y que sirve para una función autorreguladora al bloquear el lugar de unión del sustrato para producir una conformación inactiva de la enzima (House y otros (1987) Science 238, 1726).

A causa de estas características estructurales, se cree que diferentes isoformas PKC tienen papeles altamente especializados en la transducción de señal como respuesta a estímulos fisiológicos (Nishizuka (1989) Cancer 10: 1892), y también en la transformación y diferenciación neoplásica (Glazer (1994) Protein Kinase C, J. F. Kuo, ed., Oxford U. Press en las páginas 171-198). En cuanto a la explicación de moduladores de PKC conocidos consultar PCT/US97/08141, patentes U.S. Nos. 5.652.232; 6.080.784; 5.891.906; 5.962.498; 5.955.501; 5.891.870 y 5.962.504.

Existe evidencia creciente de que las isozimas de PKC juegan diferentes papeles en algunos casos opuestos en procesos biológicos proporcionando dos direcciones para explotación farmacológica. Uno es el diseño de inhibidores específicos de PKC (preferentemente específicos de isozima). Este enfoque se ve complicado por el hecho de que el dominio catalítico no es el dominio principalmente responsable para la especificidad de isotipo de PKC. El otro enfoque consiste en desarrollar activadores selectivos de isozima, activadores de PKC reguladores dirigidos a lugar. Estos pueden proporcionar una forma de superar el efecto de otras rutas de transducción de señal con efectos biológicos opuestos. De manera alternativa, al inducir la regulación descendente de PKC después de activación aguda, los activadores de PKC pueden provocar antagonismo a largo plazo. La briostatina se encuentra actualmente en pruebas clínicas como agente anticanceroso. Las briostatinas son conocidas por unirse al dominio regulador de PKC y por activar la enzima. Las briostatinas son ejemplos de activadores de PKC selectivos de isozima (ver, por ejemplo WO 97/43268). En cuanto a una explicación de moduladores de PKC conocidos consultar PCT/US97/08141, patentes U.S. Nos. 5.652.232; 6.043.270; 6.080.784; 5.891.906; 5.962.498; 5.955.501; 5.891.870 y 5.962.504

De los compuestos de clase briostatina se ha sabido que la briostatina-1 activa PKC y se ha demostrado que carece de actividad promotora de tumores. La briostatina-1 como activador de PKC es asimismo especialmente útil, dado que la curva de respuesta a la dosis de briostatina-1 es bifásica. Adicionalmente, la briostatina-1 demuestra regulación adicionalmente, la briostatina-1 demuestra regulación diferencial de isozimas de PKC incluyendo PKC α , PKC δ y PKC ϵ . La briostatina-1 ha sido sometida a estudios de toxicidad y seguridad en animales y humanos y está siendo investigada activamente como agente anticanceroso. La utilización de briostatina-1 en los estudios ha determinado que la reacción adversa más importante en los humanos es la mialgia. Un ejemplo de dosis efectiva es de 20 o 30 μ g/kg por dosis por inyección intraperitoneal.

Se describen lactonas macrocíclicas y en particular briostatina-1 en la patente U.S. 4.560.774. Las lactonas macrocíclicas y sus derivados se describen en otros lugares en patente U.S. 6.187.568, patente U.S. 6.043.270, patente U.S. 5.393.897, patente U.S. 5.072.004, patente U.S. 5.196.447, patente U.S. 4.833.257 y patente U.S. 4.611.066. Las patentes mencionadas describen varios compuestos y varias utilizaciones para las lactonas macrocíclicas incluyendo su utilización como antiinflamatorio o agente antitumoral (Szallasi y otros (1994) Journal of Biological Chemistry 269(3): 2118-24; Zhang y otros (1996) Cancer Research 56: 802-808; Hennings y otros (1987) Carcinogenesis 8(9): 1343-1346; Varterasian y otros (2000) Clinical Cancer Research 6: 825-828; Mutter y otros (2000) Bioorganic & Medicinal Chemistry 8: 1841-1860).

Tal como se apreciará por un técnico ordinario en la materia, los compuestos macrocíclicos de lactonas y sus derivados, particularmente la clase de briostatina, se pueden llevar a técnicas sintéticas combinatorias y, por lo tanto, se pueden generar bibliotecas de compuestos para optimizar los parámetros farmacológicos, incluyendo, sin que sea limitativo, la eficacia y seguridad de las composiciones. Adicionalmente, estas bibliotecas pueden ser sometidas a ensayo para determinar los miembros que modulan preferentemente α -secretasa y/o PKC.

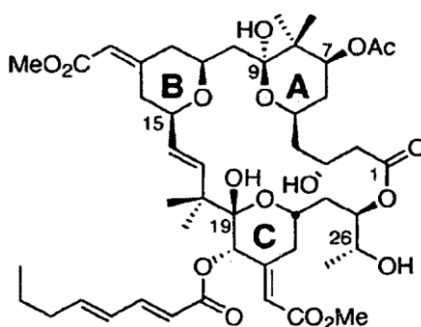
El elevado rendimiento de cribado de las bibliotecas combinatorias de productos naturales y caldos de fermentación ha tenido como resultado el descubrimiento de varios medicamentos nuevos. En la actualidad, la generación y cribado de la diversidad química se está utilizando de manera extensa como técnica principal para el descubrimiento de compuestos principales y ello es ciertamente un adelanto fundamental importante en el área de descubrimiento

de medicamentos. Además, incluso después de que se ha identificado un compuesto "principal" las técnicas combinatorias proporcionan una herramienta valiosa para la optimización de la actividad biológica deseada. Tal como se apreciará, las reacciones subjetivas se prestan fácilmente a la creación de bibliotecas combinatorias de compuestos para el cribado de actividades o características relacionadas a materiales con actividad farmacéutica u otras actividades biológicas o de mediación médica. Una biblioteca combinatoria para los objetivos de la presente invención es una mezcla de compuestos químicamente relacionados que pueden ser cribados conjuntamente en cuanto a una característica deseada; dichas bibliotecas pueden encontrarse en solución o ligadas de manera covalente a un soporte sólido. La preparación de muchos compuestos relacionados en una reacción única reduce notablemente y simplifica el número de procesos de cribado que se deben llevar a cabo. El cribado para la propiedad biológica apropiada puede ser realizado por métodos convencionales. De este modo, la presente materia de la invención proporciona también procedimientos para determinar la capacidad de uno o varios compuestos inventivos en unirse para modular de manera efectiva α -secretasa y/o PKC.

Se dispone de una serie de técnicas en el sector para generar bibliotecas combinatorias que se describen más adelante, pero se comprenderá que la presente invención no se pretende que quede limitada por los anteriores ejemplos y descripciones (ver, por ejemplo, Blondelle y otros (1995) Trends Anal. Chem. 14: 83; patente U.S. 5.359.115; 5.362.899; U.S. 5.288.514; publicación PCT WO 94/08051; Chen y otros (1994) JACCS 1 6:266 1; Kerr y otros (1993) JACCS I 1 5:252; publicaciones PCT W092/10092, W093/09668; W091/07087 y W093/20242). De acuerdo con ello, se pueden sintetizar y cribar en cuanto a una actividad o propiedad específica una serie de bibliotecas del orden de aproximadamente 16 a 1.000.000 o más diversómeros.

La briostatina-1 tiene dos anillos de pirano y un acetal cíclico de 6 miembros.

Nombre	Afín de PKC (nM)	Peso molecular	Descripción
Briostatina 1	1,35	988	2 pirano + 1 acetal cíclico + macrociclo



Briostatina 1; $K_i = 1,35$ nM

La referencia a cualesquiera compuestos a considerar comprende el racemato y también los enantiómeros individuales.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención y no están previstos para limitar o interpretar su alcance en modo alguno.

EJEMPLO 1: MODELO ANIMAL DE TRAUMA CRANEAL

Se produjeron lesiones cerebrales traumáticas mínima (TBI) en ratones mediante un evento concusivo utilizando una masa de 30 g. Una hora post-trauma los ratones recibieron 20 o 30 μ g de briostatina por kg en dosis para inyección intraperitoneal. Las inyecciones se repitieron dos veces a la semana durante un total de 5 tratamientos. Los efectos en el aprendizaje y memoria del tratamiento de briostatina en animales tratados se comprobaron en el Laberinto de Agua de Morris.

EJEMPLO 2: LABERINTO DE AGUA DE MORRIS

En el Laberinto de Agua de Morris los animales podían nadar en un depósito dividido en cuatro cuadrantes, de los que solamente uno tenía una plataforma de seguridad por debajo del agua. La plataforma fue retirada y los animales fueron comprobados en cuanto al tiempo durante el que buscaban el cuadrante correcto con respecto a los cuadrantes incorrectos. En el proceso de evitación pasiva el animal recuerda el entorno distintivo en el que se le suministra una sacudida eléctrica suave y la evita en una segunda ocasión.

EJEMPLO 3: BRIOSTATINA (30 µG/KG) Y TRATAMIENTO DE TBI MÍNIMAS

Se produjeron lesiones cerebrales traumáticas mínima (TBI) en ratones mediante un evento concusivo utilizando una masa de 30 g. Una hora post-trauma los ratones recibieron 30 µg de briostatina por kg en dosis para inyección intraperitoneal. Las inyecciones se repitieron dos veces a la semana durante un total de 5 tratamientos. Las latencias de escape en un Laberinto de Agua de Morris de los ratones tratados con briostatina después de la TBI mínima se compararon con los animales de TBI mínima, animales de control que no recibieron TBI ni briostatina y animales que recibieron solamente briostatina. Los resultados se muestran en la figura 1.

EJEMPLO 4: BRIOSTATINA (20 µG/KG) Y TRATAMIENTO DE TBI MÍNIMA

Se produjeron lesiones cerebrales traumáticas mínima (TBI) en ratones mediante un evento concusivo utilizando una masa de 30 g. Una hora post-trauma los ratones recibieron 20 µg de briostatina por kg en dosis para inyección intraperitoneal. Las inyecciones se repitieron dos veces a la semana durante un total de 5 tratamientos. Las latencias de escape en un Laberinto de Agua de Morris de los ratones tratados con briostatina después de la TBI mínima se compararon con los animales de TBI mínima, animales de control que no recibieron TBI ni briostatina y animales que recibieron solamente briostatina. Los resultados se muestran en la figura 2. La retención de memoria de cada tratamiento o grupo de control se ha tabulado en la figura 3.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende un activador de proteína quinasa C (PKC) y un portador farmacéuticamente aceptable para su utilización en un medicamento efectivo para tratar, como mínimo, un síntoma de trauma craneal, en el que una cantidad de dicha composición farmacéutica efectiva para el tratamiento de, como mínimo, un síntoma de trauma craneal, es administrada a un paciente, iniciándose la administración en un periodo de tiempo escogido entre: dentro 1 día, dentro de 2 días, dentro de 3 días, entre 1 y 2 días, y entre 1 y 3 días de trauma craneal, de manera que el activador de PKC es seleccionado del grupo que consiste en briostatina-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y neristatina-1.
- 10 2. Composición farmacéutica a utilizar según la reivindicación 1, en la que la briostatina es briostatina-1.
3. Composición farmacéutica a utilizar según la reivindicación 1, en la que el tratamiento es continuado durante un tiempo escogido entre 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas y 6 semanas.
- 15 4. Composición farmacéutica a utilizar según la reivindicación 1, en la que el tratamiento hace retroceder las lesiones cerebrales inducidas por trauma craneal.
- 20 5. Composición farmacéutica a utilizar según la reivindicación 1, en la que el tratamiento hace retroceder la alteración de la memoria inducida por trauma craneal.

Figura 1

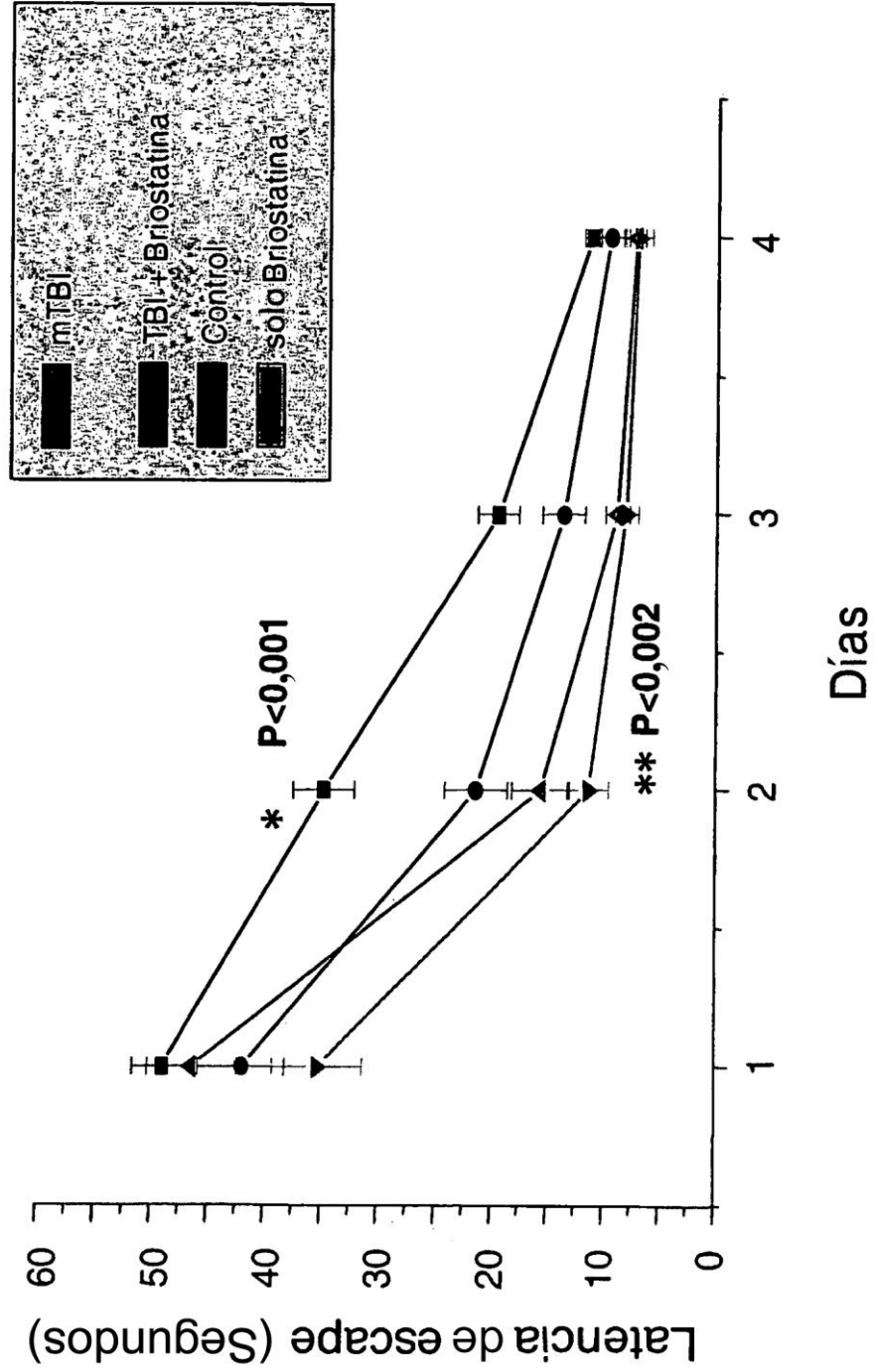


Figura 2

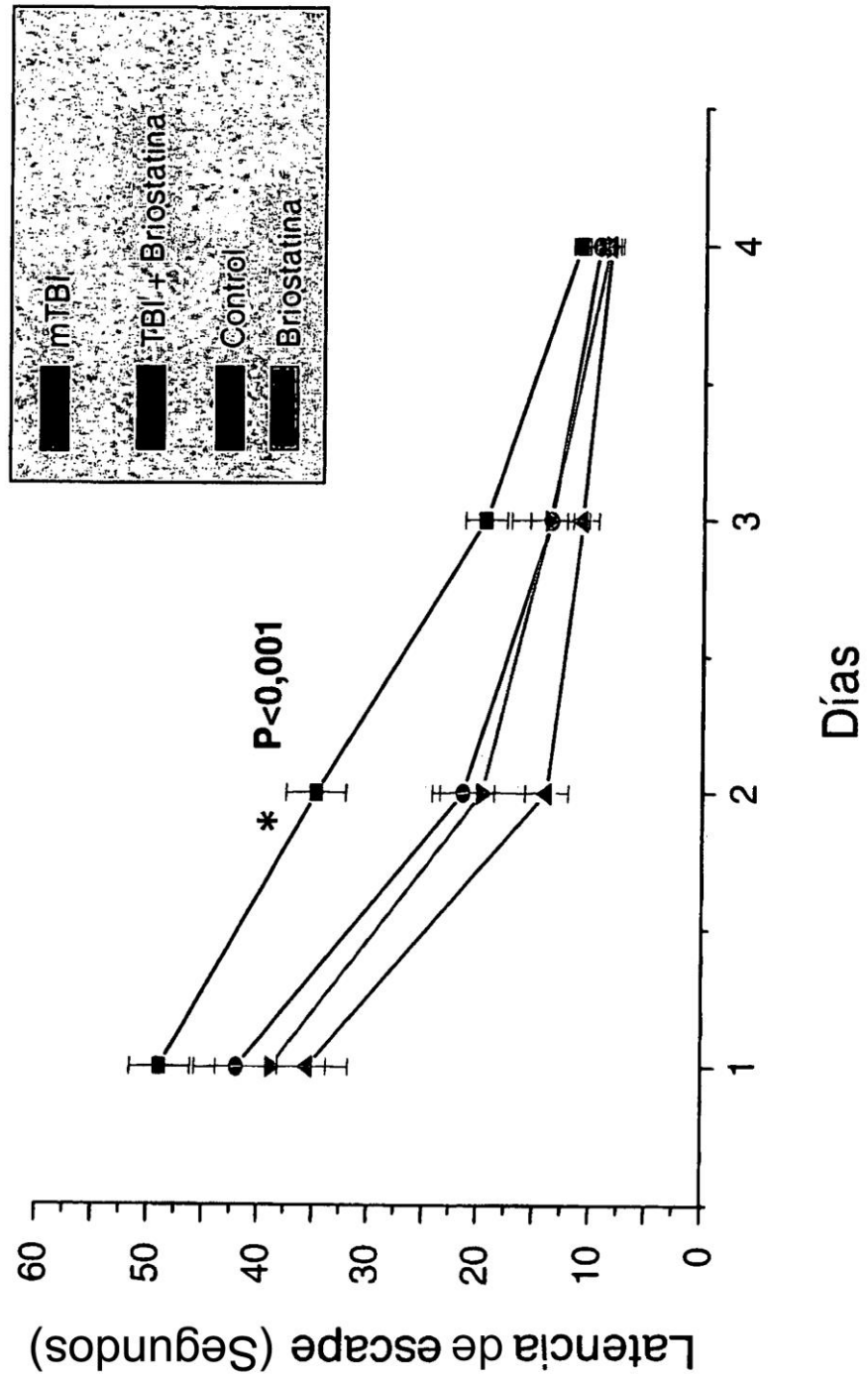


Figura 3

