(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 614 813**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2010 PCT/US2010/032942**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO2010127096**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10770318 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2424529**

(54) Título: **Nuevos tratamientos terapéuticos usando centaquina**

(30) Prioridad:

30.04.2009 US 174257 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

(73) Titular/es:

MIDWESTERN UNIVERSITY (100.0%)
555 31st St.
Downers Grove, IL 60515, US

(72) Inventor/es:

GULATI, ANIL

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Nuevos tratamientos terapéuticos usando centaquina

Los analgésicos son agentes que alivian el dolor actuando a nivel central para elevar el umbral de dolor, preferiblemente sin perturbar la consciencia o alterar otras funciones sensoriales. Se ha formulado un mecanismo por el que los medicamentos analgésicos alivian el dolor (es decir, elevan el umbral de dolor).

El Centro Nacional de Estadística Sanitaria (2006) estima que más de una cuarta parte de los americanos (26%) de más de 20 años, y más de 76,5 millones de americanos informan de que han tenido un problema de dolor de algún tipo que duró más de 24 horas, y se produjeron más de 191 millones de eventos de dolor agudo en Estados Unidos. Los opiodes son los analgésicos de uso más común para la gestión clínica del dolor agudo y crónico. Son varios los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo de opiodes incluyendo el desarrollo de tolerancia, que da lugar a alivio inadecuado del dolor. Hay varios regímenes diseñados para mejorar la analgesia y gestionar efectivamente dolor, incluyendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), opiodes adicionales, y no opiodes en combinación con terapia con opioides. Aunque estos acercamientos proporcionan un alivio sintomático, tienen poco efecto en los mecanismos subyacentes que contribuyen al desarrollo de tolerancia y suponen un riesgo significativo de toxicidad, dependencia y adicción. GULATI y colaboradores.: “Central sertonergic uptake mechanism in hypertensive rats: effects of clonidine and centaquine”, European Journal of Pharmacology, Elsevier Science, NL, vol. 231, número 2, 9 Febrero 1993 demuestra que la centaquina actúa en lugares de transportador de 5-HT en la corteza cerebral y el tallo cerebral de ratones mientras que la clonidina no tiene ningún efecto. BERTOLINI A. Y colaboradores: “The adenocorticotropic hormone (ACTH)-induced reversal of hemorrhagic shock”, Resuscitation, ELSEVIER, IE, Vol. 18, número 2-3, 1 Diciembre 1989, reporta que la inversión inducida por ACTH del choque hemorrágico se evita completamente con guanetidina, reserpina y clonidina.

Ninguno de los documentos anteriores resuelve el problema de proporcionar un agente para tratar el choque hemorrágico en reanimación o el choque debido a fallo circulatorio.

La técnica tiene que identificar agentes, o combinaciones de agentes que reduzcan la tolerancia a analgésicos opioides y reduzcan los síntomas de dolor, y que puedan actuar como analgésicos no opiodes efectivos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a la centaquina para uso como el definido en la reivindicación 1.

Breve descripción de las figuras

La figura 1A contiene una inmunotransferencia que representa la expresión de receptor ET_A en cerebro de ratón después de 1 hora de tratamiento con centaquina.

La figura 1B contiene gráficos de barras del cambio múltiplo en la expresión de receptor ET_A normalizado a β-actina, evaluado por densitometría.

La figura 2 contiene gráficos de lactato en sangre (mmol/l) en función del tiempo (min) en ratones reanimados con lactato de Ringer solo o con centaquina en el modelo de choque hemorrágico.

La figura 3 contiene gráficos de déficit base estándar (mEq/l) en función del tiempo (min) en ratones reanimados con lactato de Ringer solo o con centaquina en el modelo de choque hemorrágico.

La figura 4 contiene gráficos de barras que representan el tiempo de supervivencia (min) en ratones reanimados con lactato de Ringer solo o con centaquina en el modelo de choque hemorrágico.

Las figuras 5 y 6 contienen bucles de presión-volumen para ratones reanimados con lactato de Ringer. Y

La figura 7 contiene bucles de presión-volumen para ratones reanimados con lactato de Ringer y centaquina.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente descripción describe la administración de centaquina para tratar choque hemorrágico en reanimación.

A los efectos de la invención aquí descrita, el término “tratamiento” incluye disminuir, mejorar o eliminar el dolor, la hipertensión o el choque hemorrágico en reanimación, y síntomas asociados de cada trastorno. Como tal, el término “tratamiento” incluye administración terapéutica médica y, en el tratamiento de dolor, una administración profiláctica.

El término “recipiente” significa cualquier recipiente y cierre del mismo adecuado para almacenar, transportar, dispensar y/o manejar un producto farmacéutico.

El término “prospecto” significa información que acompaña a un producto y que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para que el médico, farmacéutico y paciente tomen una decisión informada relativa al uso del producto. El prospecto se considera en general como la “etiqueta” de un producto farmacéutico.

El término “agente adrenérgico” significa un compuesto que estimula el sistema nervioso simpático, por ejemplo, que imita los efectos de norepinefrina y epinefrina. En el sentido en que se usa aquí, el término “agente adrenérgico” es singular o plural.

Métodos para tratar el choque hemorrágico en reanimación

La presente descripción también describe métodos de tratar el choque hemorrágico en reanimación incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de centaquina a un individuo que la necesite.

En general, el choque hemorrágico va marcado por una reducción crítica de la perfusión de tejido, que da lugar a acidosis y hipoxia de tejido, poniendo en peligro la actividad metabólica celular, y la función celular y de órganos. Se ha documentado la hiporrespuesta a vasoconstrictores durante el choque hemorrágico. Los estados de choque hemorrágico que van desde suaves a severos abarcan varios procesos patofisiológicos, inmunológicos y metabólicos. Un aumento del déficit base durante el choque traumático se correlaciona bien con fallo multiorgánico y un estado de descompensación seguido de mortalidad en humanos. El déficit base es paralelo a las variables hemodinámicas incluyendo presión arterial media, frecuencia cardíaca y gasto cardiaco. Los cambios en la administración y el consumo de oxígeno durante la reanimación que mejoraron la compensación de choque se reflejan exactamente en alteraciones del déficit base. Mientras que el déficit base es un indicador de esfuerzo metabólico con inicio y progreso de choque, las células endoteliales y de músculo liso en los vasos sanguíneos pueden liberar un número de vasomediadores con lesión e inicio de pérdida de sangre.

Sin embargo, se dispone de información limitada para definir el papel de los vasomediadores en el estado de descompensación vascular durante el choque hemorrágico. Se ha observado una elevación en la concentración de plasma circulante ET-1. No es claro si la duración de choque hemorrágico se correlaciona con los niveles de ET-1 sistémicos o regionales (locales) durante los diferentes estados de choque hemorrágico. Es posible que la necesidad de una rápida compensación del volumen de pérdida de sangre durante el choque hemorrágico estimule la producción de ET-1, que, a su vez, puede modular los receptores adrenérgicos. Por lo tanto, se usó centaquina como un agente adrenérgico como un componente principal de una solución reanimadora para el tratamiento de trastornos asociados con los estados compensatorios y descompensatorios del choque hemorrágico. El método no se limitará al choque hemorrágico, sino que puede ser usado para tratar cualquier choque debido a fallo circulatorio.

La figura 1 representa el cambio múltiplo en la expresión de receptores ET_A normalizados a β-actina evaluada por densitometría. Los valores se expresan como media ± SEM. *p<0,05 comparado con un vehículo controlado. Más en particular, la figura 14 es una inmunotransferencia que representa la expresión ET_Ar en cerebro de ratón (Carril-2 a Carril-4) y aorta abdominal (Carril-5 a carril-7) después de 1 h de tratamiento con clonidina. Carril-1: marcador de proteína; Carril-2: tratamiento con vehículo; Carril-3: tratamiento con clonidina (10 $\mu g.ml^{-1}$); Carril-4: tratamiento con clonidina (90 $\mu g.ml^{-1}$); Carril-5: tratamiento con vehículo; Carril-6: tratamiento con clonidina (10 $\mu g.ml^{-1}$); Carril-7: tratamiento con clonidina (90 $\mu g.ml^{-1}$). El blot es representativo de cuatro experimentos diferentes con resultados similares (A). El gráfico de barras representa el cambio múltiplo en la expresión de ET_Ar en cerebro de ratón y aorta abdominal normalizada a β-actina evaluada por densitometría. Los valores se expresan como media ± SEM, con n=4 ratones en cada grupo. *p<0,05 comparado con tratamiento con vehículo.

La figura 2 representa los niveles de lactato en ratones reanimados con lactato de Ringer y centaquina en un modelo de choque hemorrágico. Los valores para lactato se expresan como media ± SEM. Con n=5 ratones/grupo. #p<0,05 comparado con base y *p<0,05 comparado con LR-100 y nivel de lactato base después de la inducción de choque. LR-100 no es efectivo al invertir los niveles de lactato en sangre. LR-300 es efectivo al reducir los niveles de lactato en sangre. Los gráficos muestran una disminución de lactato (mmol/l) con la administración de 0,05-0,45 mg/kg de centaquina. Las dosis más bajas de centaquina fueron más efectivas que las dosis más altas.

La figura 3 representa el déficit base estándar (mEq/l) en el tiempo para ratones reanimados con lactato de Ringer y centaquina en modelo de choque hemorrágico. Los valores para déficit base se expresan como media ± SEM con n=5 ratones/grupo. #p<0,05 comparado con base. ↑, ↓ p<0,05 comparado con línea base después de choque hemorrágico (déficit base alto ↑, déficit base bajo ↓).

La figura 4 representa la mejora en tiempo de supervivencia para ratones reanimados con lactato de Ringer y centaquina en el modelo de choque hemorrágico. Los valores se expresan como media ± SEM con n>5 ratones/grupo. *p<0,05 comparado con LR-100. #p<0,05 comparado con LR-300. Los datos muestran un aumento del tiempo de supervivencia cuando se administra centaquina con LR-100.

Las figuras 5 y 6 son bucles de presión-volumen para reanimación de ratones con LR-100 y LR-300 en el tiempo,

respectivamente. La figura 20 contiene bucles de presión-volumen que muestran el efecto de reanimación con LR-100 y centaquina (0,05 mg/kg). La mejora por administración de centaquina además de LR-100 se observa comparando los bucles de presión-volumen de la figura 20 con los bucles de la figura 18.

REIVINDICACIONES

1. Centaquina para uso en el tratamiento de choque hemorrágico en reanimación o choque debido a fallo circulatorio administrando a un mamífero que la necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de centaquina.

2. Centaquina para uso según la reivindicación 1, donde la centaquina se administra con lactato de Ringer.

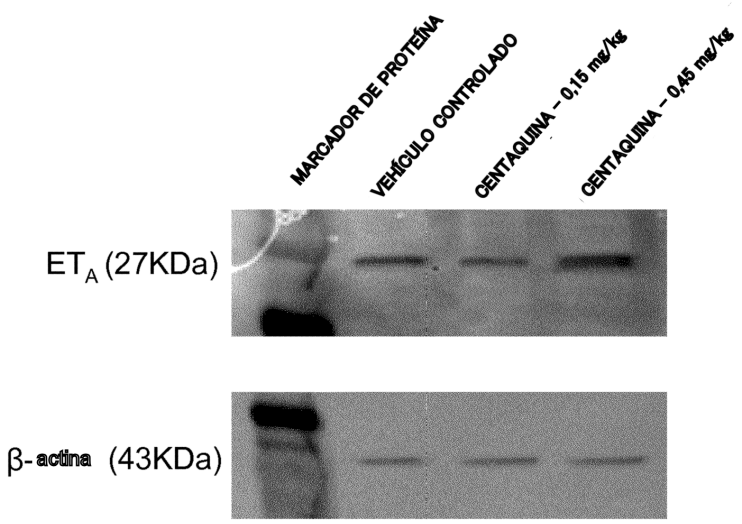


FIGURA 1A

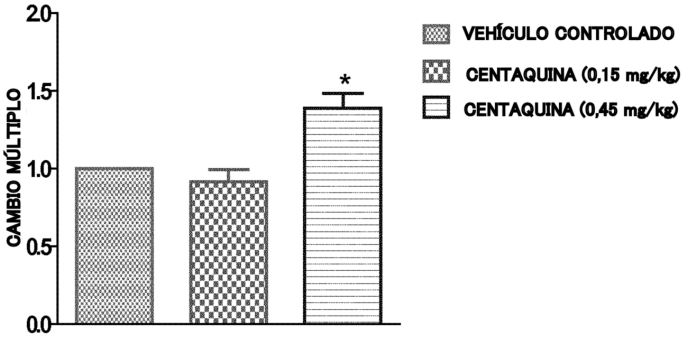
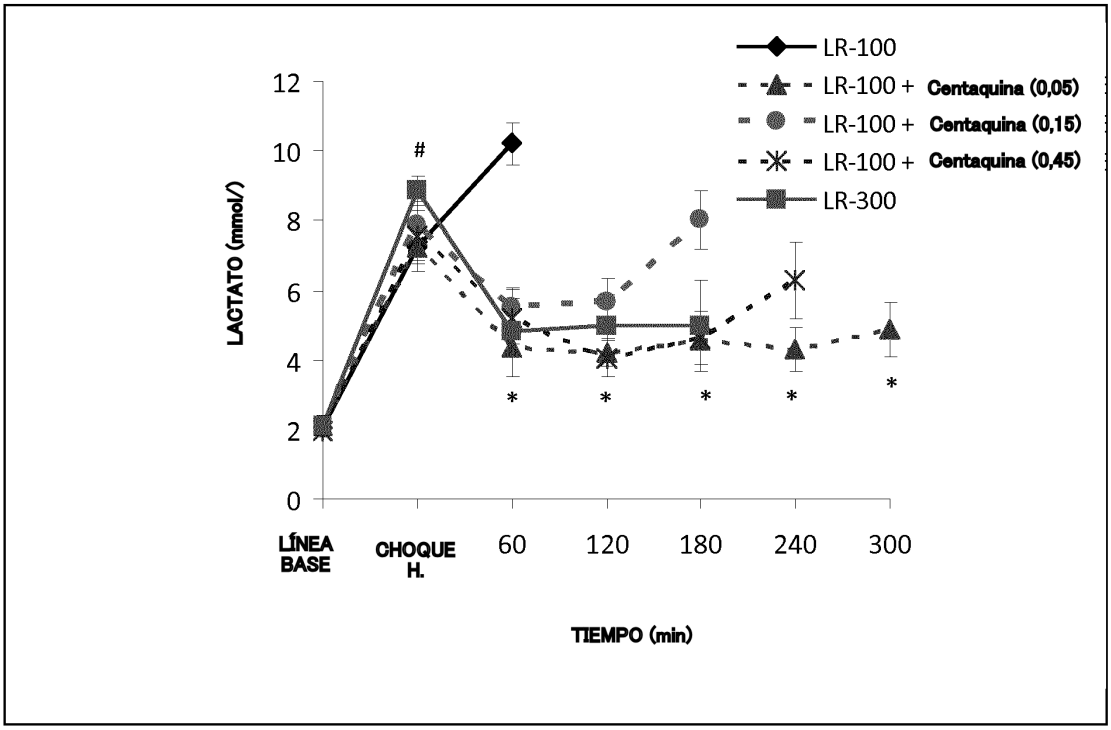


FIGURA 1B



NIVEL DE LACTATO EN SANGRE

FIGURA 2

DÉFICIT BASE

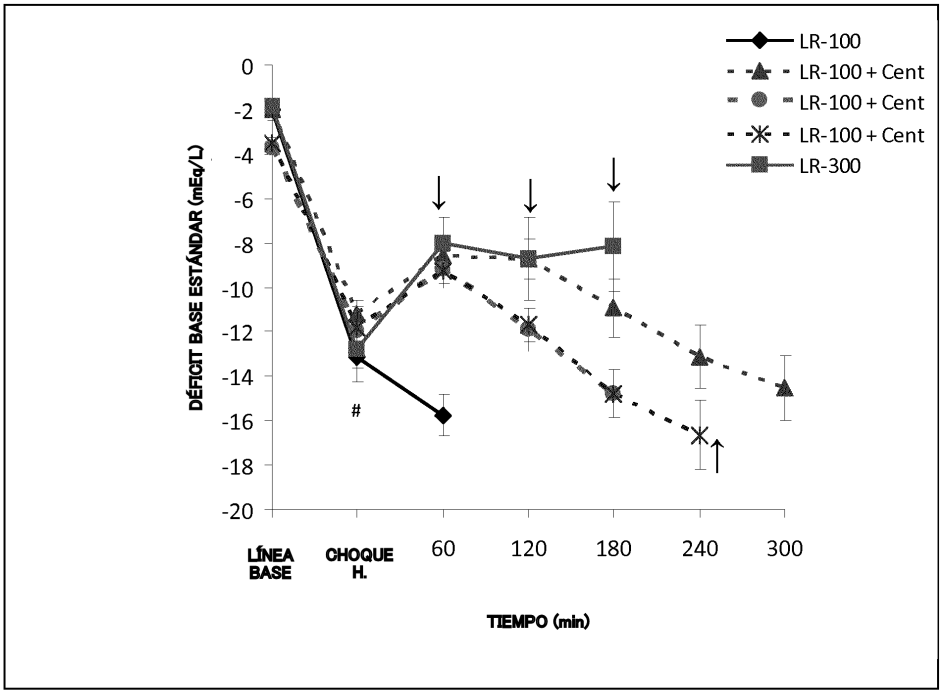


FIGURA 3

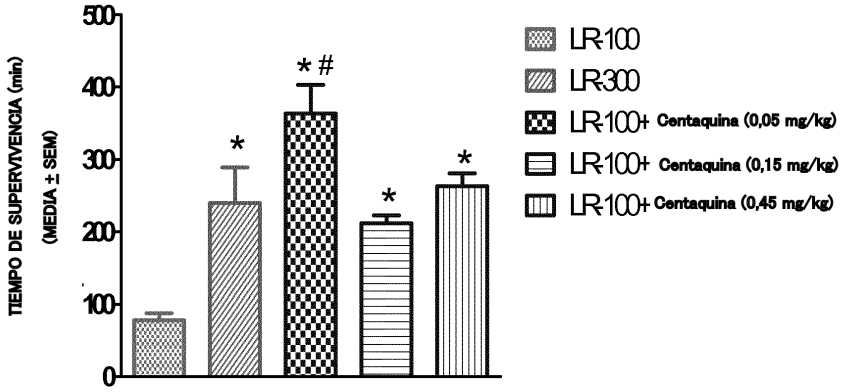


FIGURA 4

LÍNEA BASE

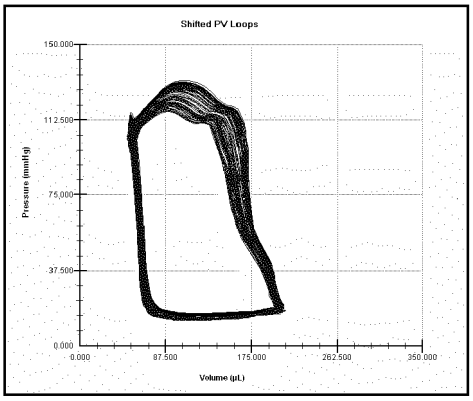


Fig. 5A

CHOQUE HEMORRÁGICO

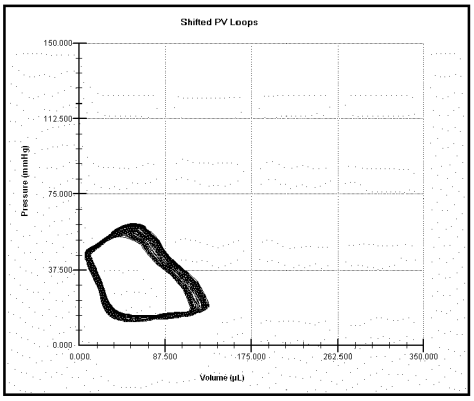


Fig. 5B

30 MIN DESPUÉS DE REANIMACIÓN

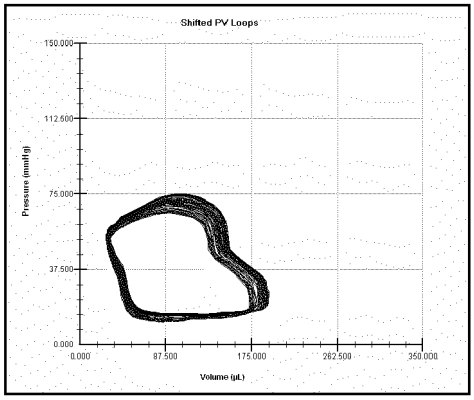


Fig. 5C

60 MIN DESPUÉS DE REANIMACIÓN

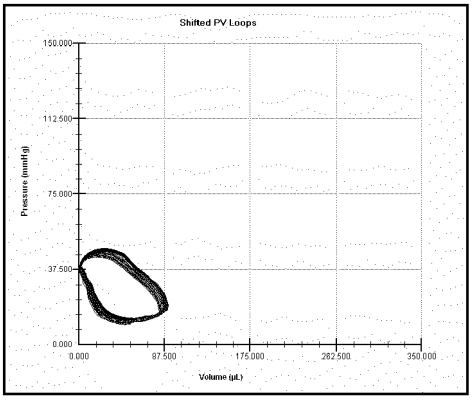


Fig. 5D

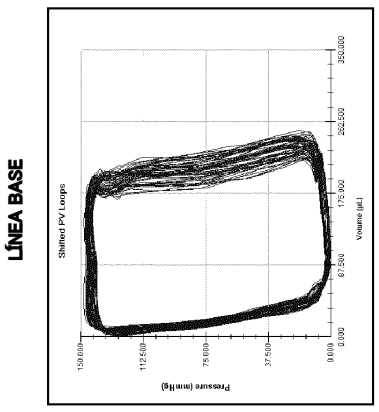


Fig. 6A

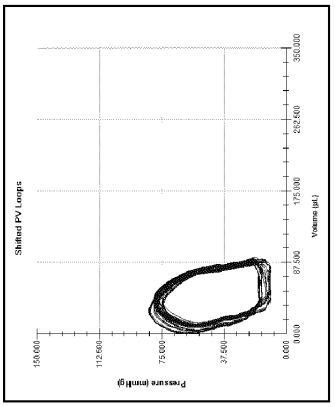


Fig. 6B

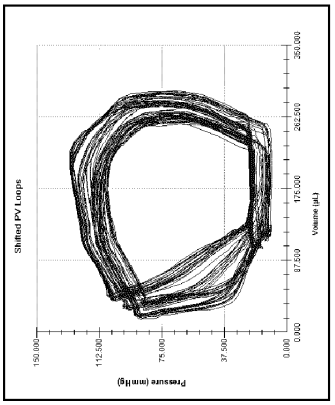


Fig. 6C

Fig. 6D

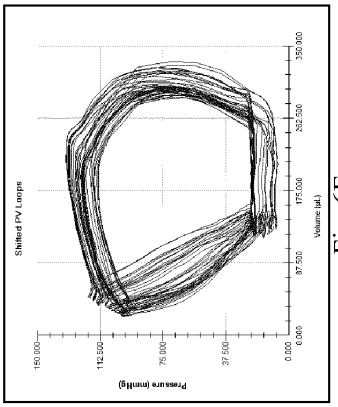


Fig. 6E

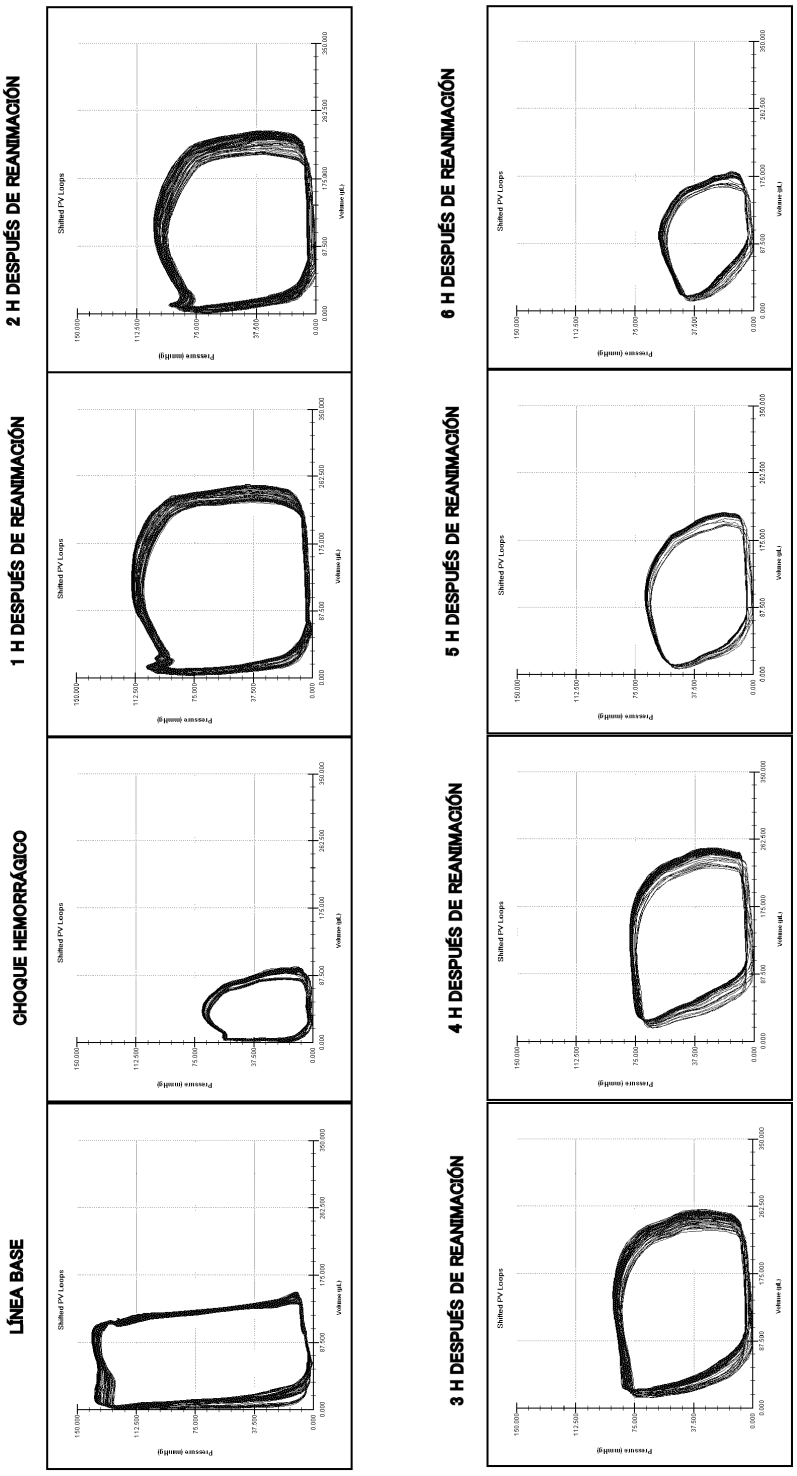

LÍNEA BASE
CHOQUE HEMORRÁGICO
1 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN
2 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN
3 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN
4 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN
5 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN
6 H DESPUÉS DE REANIMACIÓN

FIGURA 7