

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 250**

51 Int. Cl.:

C08G 73/06 (2006.01)

C08L 79/06 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2012 PCT/IB2012/052483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2012 E 12785811 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2716684**

54 Título: **Compuestos para la profilaxis y tratamiento del proceso de adherencia**

30 Prioridad:

17.05.2011 RU 2011119848 U
26.12.2011 RU 2011053043 U

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2020

73 Titular/es:

JOINT STOCK COMPANY (100.0%)
Office 3 Dom 23 ul. Krasnogvardeyskaya
Irkutsk 664007, RU

72 Inventor/es:

SHURYGIN, MIKHAIL GENNADIEVICH y
SHURYGINA, IRINA ALEKSANDROVNA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 746 250 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

Compuestos para la profilaxis y tratamiento del proceso de adherencia

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a los campos de farmacia, medicina clínica y experimental y ciencia veterinaria. En particular, se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento y la prevención de adherencias, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a un método para el tratamiento y la prevención de la formación de adherencias. Los compuestos descritos en esta invención muestran efectos inhibidores en la MAP-cinasa p38.

Antecedentes de la invención

- 10 La formación de adherencias es un problema típico de la medicina clínica. Puesto que la adherencia con frecuencia inhibe especialmente el movimiento normal de los tejidos, incluyendo los órganos, se considera como una grave complicación después de la cirugía. La frecuencia de adherencias intraperitoneales varía del 67 % al 93 % después de operaciones quirúrgicas abdominales generales y hasta el 97 % después de intervenciones pélvicas ginecológicas abiertas.

- 15 Se ha estimado que en los Estados Unidos hay 117 hospitalizaciones por problemas relacionados con adherencias por cada 100 000 personas y el coste total del gasto hospitalario y quirúrgico es de aproximadamente 1,3 millones de dólares [«Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994» N. F. Ray, W. G. Denton, M. Tamer et al.// *J. Am. Coll. Surg.*-1998.- Vol. 186. P. 1-9].

- 20 Las principales propuestas en la prevención de adherencias incluyen adaptar las técnicas quirúrgicas, limitar el traumatismo para estructuras intraabdominales y aplicar adyuvantes para disminuir la formación de adherencias [«Risberg B. O. Adhesions: Preventive strategies»/ B. O. Risberg// *Eur. J. Surg. Suppl.*- 1997.- Vol. 577.- pp. 32-39].

Sin embargo, el uso de algunas preparaciones medicinales para la prevención de adherencias está limitado por los siguientes factores:

- 25 1) las zonas isquémicas tienen riesgo de formación de adherencias, pero están alejadas del flujo sanguíneo y, así, de los efectos farmacológicos de los medicamentos administrados por las vías comunes (por boca, por vía intravenosa, por vía intramuscular, etc.);

2) un mecanismo de absorción extremadamente rápido que es típico para la membrana peritoneal afecta a la semivida de eliminación y a la eficacia de muchos agentes medicinales administrados por vía intraperitoneal;

3) cualquier agente antiadherencia debería mostrar su actividad específica contra la formación de adherencias, pero no la reparación normal de heridas que es necesaria para un tratamiento quirúrgico adecuado.

- 30 La trombocinasa, la fibrinolisisina, la estreptocinasa, la urocinasa, la hialuronidasa, la quimiotripsina, la tripsina, la papaína y la pepsina intraperitoneales actúan directamente por ruptura de la masa fibrinógena e indirectamente por estimulación de la actividad del activador del plasminógeno. El uso de estos agentes todavía está a la espera de pruebas clínicas apropiadas en seres humanos [«Alpay Z. Postoperative adhesions: from formation to prevention»/ Z. Alpay, G. M. Saed, M. P. Diamond// *Semin. Reprod. Med.*- 2008.- Vol. 26, N 4.- P. 313-321].

- 35 El uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y antihistaminas, progesterona/estrógeno, anticoagulantes, fibrinolíticos y antibióticos no se ha encontrado muy eficaz a la hora de reducir las adherencias y se ha asociado al inadecuado perfil de seguridad y a una alta frecuencia de diversos efectos secundarios [«Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynaecologic surgery»/ Practice committee of the American society for reproductive medicine, The society of reproductive surgeons// *Fertil. Steril.*- 2008.- Vol. 90, Supl. 5.- S. 144-149].

- 40 Una propuesta patológicamente justificada para la prevención de adherencias es el uso de métodos y agentes que prevengan la aproximación y la adherencia de superficies abdominales dañadas [Davey A. K. «Surgical adhesions: A timely update, a great challenge for the future»/ A. K. Davey, P. J. Maher// *J. of Minimally Invasive Gynecology.*- 2007.- Vol. 14.- P. 15-22].

- 45 Una barrera ideal que muestra un perfil alto de seguridad y eficacia no debería ser inflamatoria, ni inmunogénica y debería persistir durante la fase crítica de remesotelización, permaneciendo en el sitio sin suturas o grapas y permaneciendo, por otra parte, activa en presencia de sangre y ser completamente degradable. Además, no debería ni interferir con la curación, ni promover infección o proceso oncológico ni causar adherencias [Yeo Y. «Polymers in the prevention of peritoneal adhesions»/ Y. Yeo, D. S. Kohane// *European. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*- 2008.- Vol. 68.- P. 57-66].

50 Hoy en día, las soluciones poliméricas [Falabella C. A. «Cross-linked hyaluronic acid films to reduce intra-abdominal postsurgical adhesions in an experimental model» C. A. Falabella, W. Chen// *Dig. Surg.*- 2009.- Vol. 26, N 6.- P. 476-481], las membranas sólidas [«Hyaluronan derivatives in postsurgical adhesion prevention» D. Pressato, E. Bigon,

M. Dona et al. // en: *Hyaluronan: proceedings of an international meeting*, septiembre de 2000, Instituto del Noreste de Gales, R. U., Woodhead Publishing, Cambridge, Inglaterra, 2002. - P. 491-499], el prefundido [«A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model» P. A. D. Laco, M. Stefanetti, D. Pressato et al.// *Fertil. Steril.*- 1998. Vol. 69.- P. 318-323] o hidrogeles *in situ* [«Next-generation hydrogel films as tissue sealants and adhesion barriers» S. L. Bennett, D. A. Melanson, D. F. Torchiana et al.// *J. Card. Surg.*- 2003.- Vol. 18.- P. 494-499] se usan como barreras que previenen la formación de adherencia.

En la Solicitud de Patente Estadounidense US2010/0291055 ('055) se hace referencia a un hidrogel que puede aplicarse a heridas quirúrgicas y a otras. Hidrogel que comprende polímero de quitosán reticulado a polímero de dextrano. En esta solicitud el hidrogel ayuda a que curen las cicatrices. El hidrogel puede usarse en las heridas. La Solicitud '055 tiene por objeto crear la cicatriz posoperatoria apropiada.

En la Solicitud de Patente Internacional WO2004/060405 ('405) se hace referencia a composiciones de polímeros con grupos activados (véase el resumen y el campo de la invención en la Patente '405). Dichas composiciones de polímeros se usan en medicina. La composición de polímeros puede incluir fármaco o no (página 2, líneas 29-30). La composición de polímeros puede usarse en el tratamiento de adherencias. En la Solicitud '405 no se describe la síntesis ni el uso del compuesto SB203580 con polímeros específicos.

El uso de soluciones cristaloides para la separación a largo plazo de capas abdominales se ha encontrado inapropiado debido a la rápida absorción de agua y electrolitos de la cavidad peritoneal con hasta 500 ml de cloruro de sodio isoosmolar absorbido en menos de 24 horas en seres humanos [«Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man» L. Shear, C. Swartz, J. Shinaberger et al.// *N. Engl. J. Med.*- 1965.- Vol. 272.- P. 123-127]. Debido a que la remesotelialización lleva de 5 a 8 días para superficies peritoneales, una solución cristaloides debería absorberse bien antes de que el proceso de deposición de fibrina y formación de adherencias se complete. Los estudios clínicos mostraron una tasa de reformación de adherencias de aproximadamente el 80 % en pacientes tratados con soluciones cristaloides [De Cherney A. H. «Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers» A. H. De Cherney, G. S di Zerega// *Surg. Clin. Nort. Am.*-1997.- Vol. 77.- P. 671-688].

Se han intentado usar diferentes materiales poliméricos, en particular polímeros de glucosa (dextrano 70, isodextrina), carboximetilcelulosa y ácido hialurónico.

Una solución usada frecuentemente es dextrano 70 (dextrano 70 al 32 % (Hyskon, Pharmacia, Suecia)) para prevención de adherencias. Sus principales características son las siguientes: el dextrano se absorbe lentamente y drena el fluido a la cavidad abdominal. También disminuye la formación de coágulos [Gutmann J. N. «Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention» J. N. Gutmann, M. P. Diamond// en: *Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy*: Ed. Azziz R., Murphy A. A.- Nueva York: Springer, 1992.- P. 55-64]. Los estudios de seguimiento de la observación inicial no mostraron una reducción en las adherencias. Además, se observaron efectos secundarios significativos tales como ascitis, ganancia de peso, efusión pleural, edema labial, anomalías de la función hepática y, aunque raras, coagulación intravascular diseminada y anafilaxis, y se usa solución de dextrano muy raras veces ahora. [di Zerega G. S. «Contemporary adhesion prevention»/ G. S. di Zerega// *Fertil. Steril.* - 1994.- Vol. 61.- P. 219-235]. Los resultados han sido inconsistentes [Tulandi T. «Intraperitoneal instillates» T. Tulandi// *Infertil. Reprod. Med. Clin. Nort. Am.*- 1994.- Vol. 5.- P. 479-483].

Se han encontrado dificultades en el uso de membranas porosas de politetrafluoroetileno como barreras locales debido a la formación de pseudocápsulas [«The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicentre clinical investigation»// *Fertil. Steril.*- 1992.- Vol. 57.- P. 921-923]. Además, ha sido técnicamente difícil usar este material en cirugía laparoscópica [Tulandi T. «Adhesion prevention in laparoscopic surgery»/ T. Tulandi// *Int. J. Fertil. Menopausal. Stud.*-1996.- Vol. 41.- P. 452-457]. Se requiere una fijación física y no es degradable. Por lo tanto, debería dejarse o retirarse quirúrgicamente más tarde. Los procedimientos de retirada pueden causar traumatismos quirúrgicos y conducir a la formación de adherencias. Estas dificultades técnicas y los problemas de usabilidad han hecho impopular el medicamento y ahora se usa muy raras veces.

La celulosa regenerada oxidada (ORC, en inglés) (Interceed) es el único adyuvante autorizado para los fines específicos de prevención de adherencia posquirúrgica. La ORC parece disminuir la formación-reformación de adherencias más allá de la conseguida con una técnica quirúrgica meticulosa. La ORC reduce tanto la superficie abierta como la existencia de formación-reformación de adherencia por un margen del 20 % [«Interceed (TC7) Adhesions Barrier Study Group: Prevention of postsurgical adhesions by Interceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study»//*Fertil. Steril.*- 1989.- Vol. 51.- P. 933-938]. Cuando se aplica a una superficie peritoneal abierta se convierte en gel en 8 horas [«Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model»/M. P. Diamond, C. B. Linsky, T. Cunningham et al.//*Fertil. Steril.*- 1991.- Vol. 55.- P. 389-394]. La ORC puede aplicarse fácilmente por laparoscopia y no requiere sutura. Sin embargo, la observación clínica indica que pequeñas pérdidas de sangre en el momento en que se aplica ORC dan como resultado permeación de sangre en la trama del material. Los fibroblastos crecen a lo largo de las hebras de sangre coagulada con la deposición de colágeno y la proliferación vascular posteriores, [Frankfurter D. «Pelvic adhesive disease»/D. Frankfurter, A. H. De Cherney//*Postgrade Obstet. Gynecol.*- 1996.- Vol. 16.- P. 1-5]. Esto

significa que la presencia de sangre intraperitoneal invalida cualquier efecto beneficioso [«Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine horn model»/C. B. Linsky, M. P. Diamond., G. S. di Zerega et al.//*Infertility*.- 1988.- Vol. 11.- P. 273-280].

5 Resumiendo, las propuestas actuales para la prevención de adherencias posoperatorias en la cavidad peritoneal, Burlev V. A. et al. (2009) [Burlev V. A. «Peritoneal adhesions: pathogenesis and prophylaxis. V. A. Burlev, E. D. Dubinskaya, A. S. Gasparov//*Reproductive disorders*.- 2009.- N.º 3.- P. 36-44] desgraciadamente indican que todos los métodos actuales para la prevención de adherencias son insuficientemente eficaces (y bastante caros también) y que se requieren más estudios para mejorar la eficacia de las medidas antiadherencia.

10 Lo más parecido a la presente invención en términos técnicos es un método para la prevención de adherencias que consiste en la inyección de una combinación de gel Lintex-Mesogel estéril y derinate en la bolsa serosa [«Method for the prevention of postoperative adhesions: Patent 2363476 of the Russian Federation: МкП51: А61К31/711, А61К31/717, А61Р41/00»/ Gomon M. S., Lipatov V. A., Konoplya A. I., Bezhin A. I., Loktionov A. L., Kasyanova M. A., Sukovatykh B. S., Godova A.Yu.; solicitante/titular de la patente Gomon M. S., Lipatov V. A.- N.º 2007147670/14; presentada el 20 de diciembre de 2007; publicada el 10 de agosto de 2009, *Newsletter* N.º 22.- 6 páginas].

15 Este método para la prevención de adherencias consiste en lo siguiente. Durante la operación abdominal, por ejemplo, laparotomía o laparoscopia, o antes de cubrir la bolsa serosa en la fase final de la intervención quirúrgica, las áreas con alta probabilidad de desarrollo de adherencia primaria o recurrente (por ejemplo, áreas deseronizadas, áreas anastomóticas, áreas con inflamación aguda o posible, zonas con traumatismo después de la disección de adherencias, áreas de secado abdominal, etc.) se tratan con gel Lintex-Mesogel estéril y medicamento de liberación
20 lenta derinate. El volumen de derinate es del 1 % al 25 % del volumen total de mezcla. La combinación del derinate y gel polimérico se consigue cuando se prepara una mezcla de manera extemporánea inmediatamente antes de su uso, con las proporciones correctas de los componentes. La relación de volúmenes en solución de gel a derinate (basándose en 1,5 mg de derinate en 1 kg) debería ser tal que la solución inyectada no exceda del 25 % del volumen total, debido a que más fluido puede reducir la viscosidad del gel y su actividad antiadherencia. Para fines de
25 prevención de adherencias, se aplica una porción de gel a la superficie serosa usando una jeringa o por estrujado del envase donde se ha preparado la mezcla por parte del cirujano y se aplica mediante movimientos suaves sobre la superficie abdominal abierta, las áreas deseronizadas y las áreas donde tienen lugar adherencias (áreas con signos de inflamación o isquemia: edema, hiperemia, vasos dilatados, decoloración, peristalsis, pulso disminuido de vasos abdominales, etc.). Cuando tienen lugar procedimientos de difusión (por ejemplo, después de la curación abdominal en pacientes con peritonitis generalizada), la combinación de gel y derinate se aplica en una dosis calculada de acuerdo con la tabla mencionada por G. DiZerega (1999 r.), que es 2,4 ml/kg para seres humanos y 10,7 ml/kg para animales (ratas). Cuando se realizan procedimientos laparoscópicos, se usan inyectores específicos para aplicar el gel con medicamento de liberación lenta, derinate.

35 Las desventajas de este método incluyen la necesidad de preparar la solución estéril durante la operación, que puede complicar más el proceso quirúrgico. Otras desventajas incluyen dificultades para conseguir homogeneidad, dificultades en la dosificación de derinate (es necesario pesarlo), la necesidad de usar inyectores/manipuladores específicos en procedimientos laparoscópicos y ausencia de componentes que inhiban la actividad de los fibroblastos - células cuya actividad sintética estimula la formación de adherencias.

40 En la Solicitud de Patente Internacional WO2002/014285 se describen derivados de imidazol que contienen sustituyentes aminoalquílicos y de ácido carboxílico. Estos derivados inhiben TAFIA (inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina activado, por sus siglas en inglés) y son eficaces en la prevención de la formación de adherencias.

45 Se sabe que el inhibidor SB203580 de la MAP-cinasa p38 es un inhibidor de la producción de citocinas proinflamatorias [Badger A. M., Bradbeer J. N., Votta B. et al. «Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function»// *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1996.- Vol. 279.- P. 1453 - 1461].

Sin embargo, los autores no obtuvieron datos y no se encontraron referencias en la literatura referentes al uso de inhibidor de la MAP-cinasa p38 como agente que presente actividad antiadherencia.

Descripción detallada de la invención

50 El fin de la presente invención es desarrollar compuestos para la prevención y el tratamiento de adherencias y desarrollar composiciones farmacéuticas que contengan una cantidad suficiente de uno o varios de los compuestos descritos anteriormente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

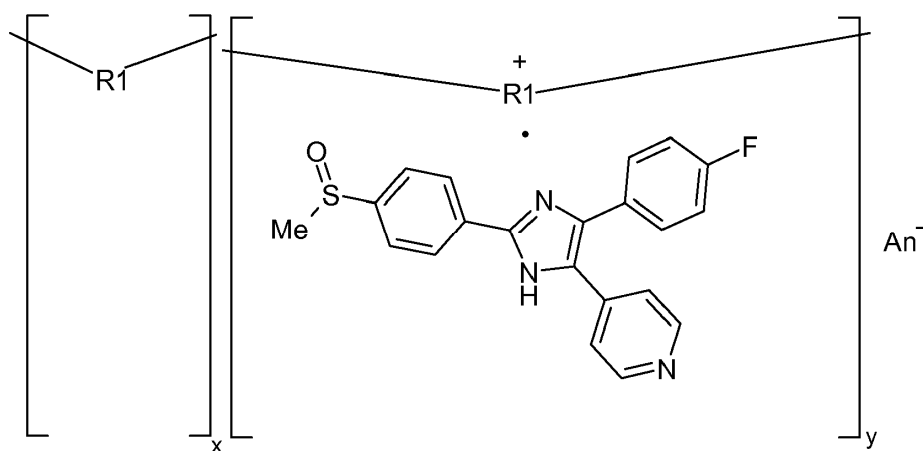
Otro fin de la invención es desarrollar un método para la prevención de adherencias que permita evitar la administración adicional de medicamentos en el periodo posoperatorio.

55 Los autores de la presente invención encontraron que los inhibidores de la MAP-cinasa p38 pueden usarse para el tratamiento y la prevención de formación de adherencias. En particular, un compuesto [4-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil-fenil)-5-(4-piridil)-1H-imidazol], también conocido como SB203580 (la fórmula química se muestra en A. Cuenda et. al, *FEBS Letters* 364(1995), 229-233) y otros compuestos nuevos de tipo (I)-(VII) (descritos más adelante),

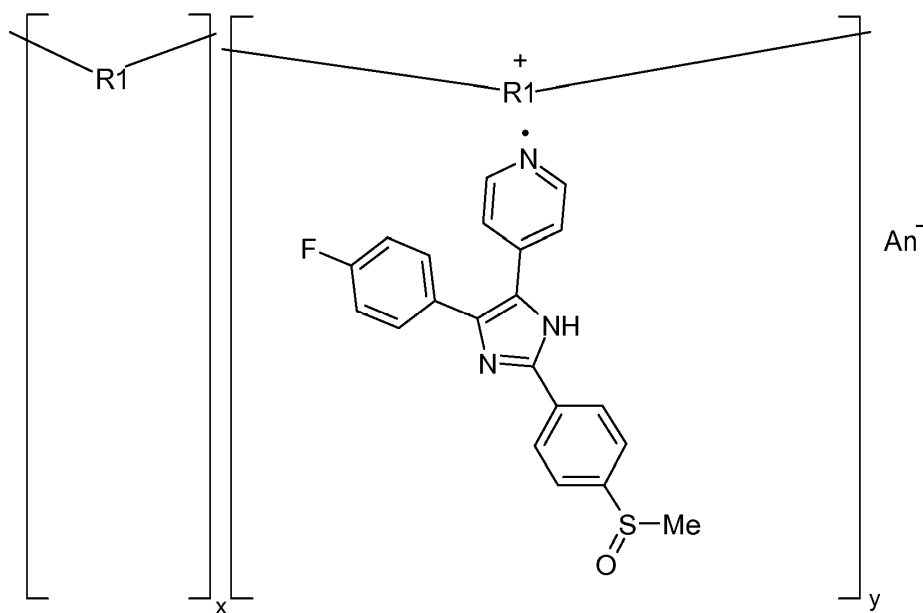
preparados según la presente invención en la concentración de 0,1 µg/ml a 100 µg/ml (sobre la base de sustancia activa que presenta actividad de la MAP-cinasa p38) y en la cantidad de 0,1 ml a 500 ml (dependiendo de la superficie de la bolsa serosa) suficiente para humedecer la superficie de la bolsa serosa, proporcionan una barrera a la formación de adherencias en la bolsa serosa dañada (figura 1).

- 5 La presente invención se caracteriza por el desarrollo de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de adherencias que muestran actividad inhibitoria fijada como objetivo en respuesta a la proliferación excesiva cuando están implicadas en procesos patológicos de superficies serosas y por el desarrollo de composiciones farmacéuticas que contengan una cantidad suficiente de uno o varios compuestos para la prevención de adherencias, junto con un método para la prevención y el tratamiento de las adherencias usando estos compuestos.
- 10 El grupo de compuestos descritos anteriormente puede caracterizarse por las siguientes fórmulas estructurales.

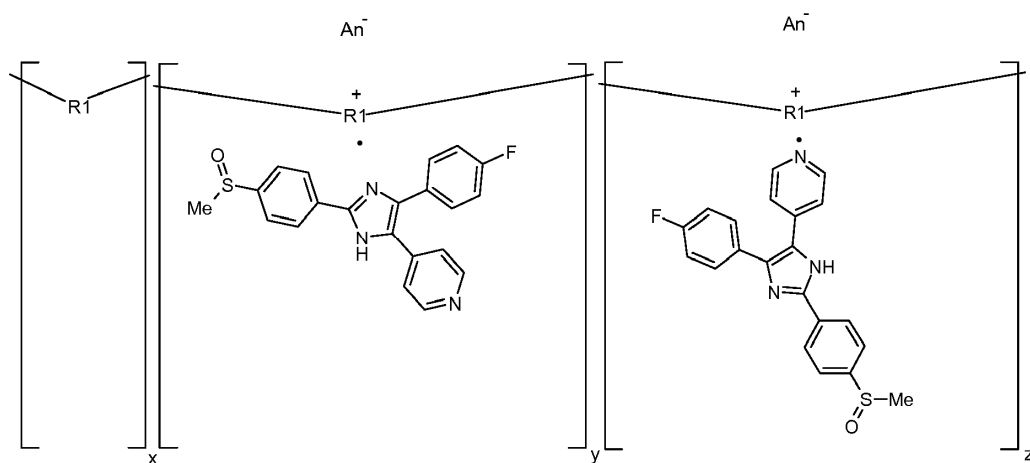
Tipo (I):



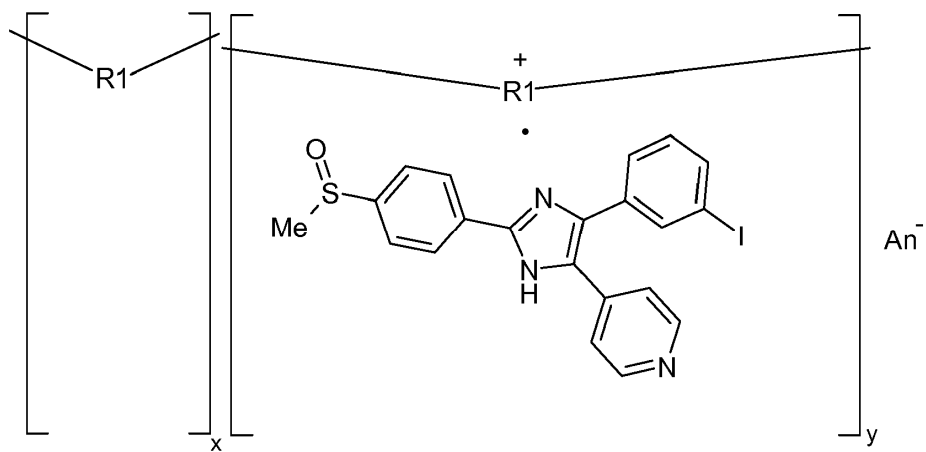
- 15 o tipo (II):



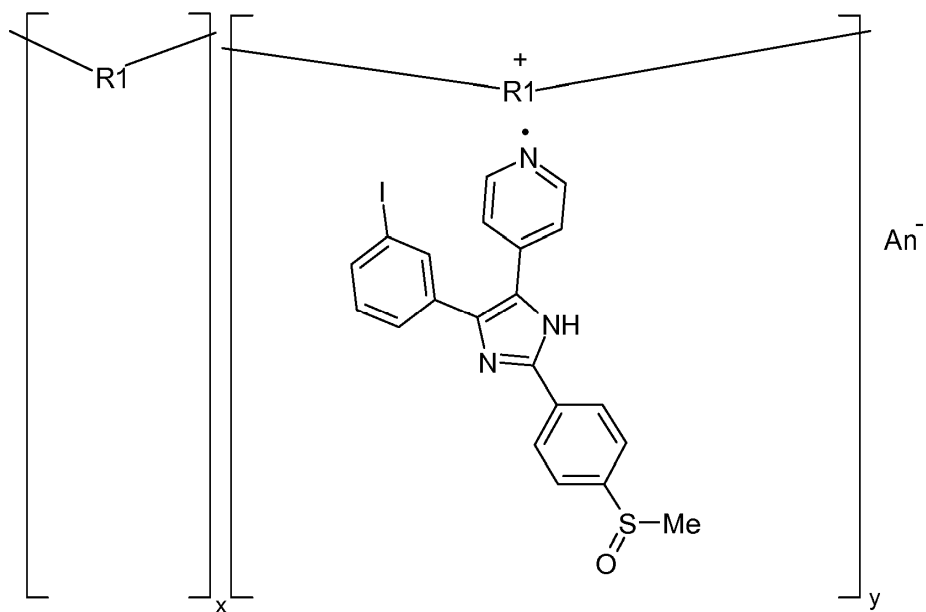
o tipo (III):



o tipo (IV):

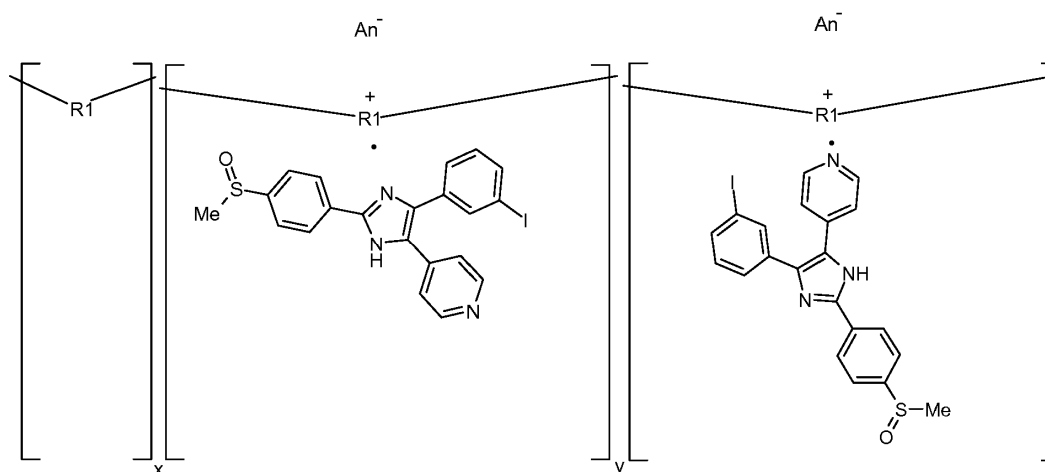


o tipo (V):

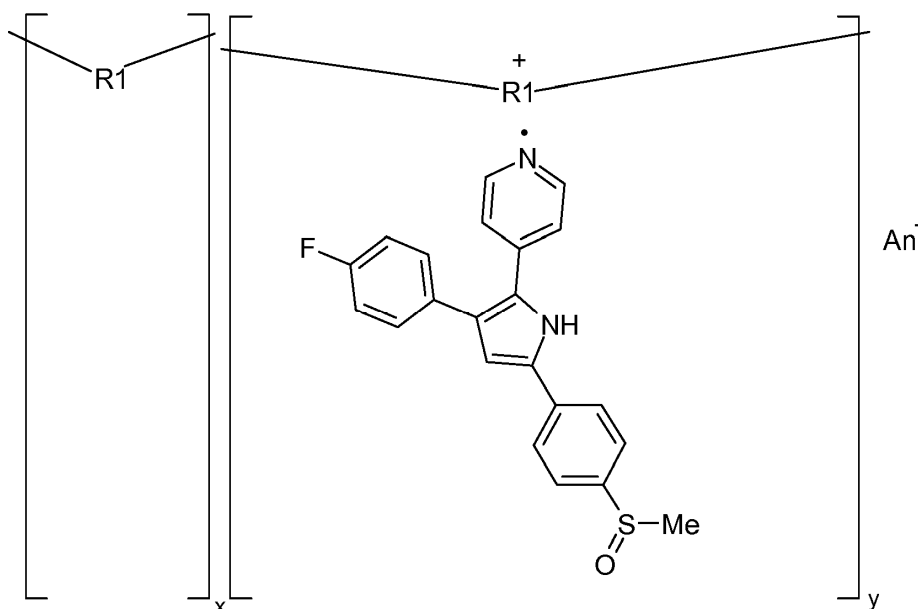


5

o tipo (VI):



o tipo (VII):



donde R_1 es una unidad base de polímeros solubles en agua de origen natural o sintético; x , y y z - valores en números enteros, donde x , y y $z \neq 0$. Los valores X , Y y Z dependen del número de unidades de monómero en una molécula de polímero. De hecho, cada molécula tiene n monómeros. Algunos de estos monómeros se unen al inhibidor de MAP-cinasa p38, el resto de la molécula queda sin ligar. Así, $(X + Y) = n$ (o en algunos casos $X + Y + Z = n$), donde n puede ser cualquier número entero. En una realización de la presente invención, $x + y + z > 10$.

La presente invención se refiere al uso de SB203580 para nuevas indicaciones, es decir, como compuesto que presenta actividad antiadherencia.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que están caracterizadas por una cantidad suficiente de cualquiera de los compuestos descritos de tipo (I)-(VII), o sus combinaciones, o compuesto SB203580, o sus combinaciones con cualquiera de los compuestos de tipo (I)-(VII) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad del principio activo en la composición farmacéutica, es decir, la cantidad del compuesto de tipo (I)-(VII) o compuesto SB203580 o sus combinaciones, suficiente para conseguir efectos terapéuticos, puede variar dependiendo tanto del compuesto usado o la vía de administración como del área de la superficie de la bolsa serosa en un paciente tratado.

La dosis aceptable del compuesto de tipo (I)-(VII) o compuesto SB203580 usado para el tratamiento de la superficie de la bolsa serosa es de aproximadamente 0,01 μg a 50 mg sobre la base de un compuesto que inhibe la actividad de la MAP-cinasa p38.

Aunque el principio activo puede administrarse por separado como sustancia química bruta, es preferible incluirlo en

la composición farmacéutica. También es preferible que la cantidad del principio activo sea del 0,00001 % al 99,99999 % del volumen total de composición farmacéutica.

5 Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades posológicas estándar o dosis individuales o pueden prepararse usando cualquiera de los métodos farmacéuticos conocidos. Pueden usarse los métodos descritos en A. I. Tikhonov, T. G. Yarnykh «*Medication technology*», publicado por NPU 2002, páginas 228, 229, 242, como una de las alternativas para preparar la composición farmacéutica. Todos los métodos incluyen la fase de interacción del principio activo con el portador, que consiste en uno o más excipientes. Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente por contacto continuado e íntimo (del principio activo con el portador líquido).

10 La composición farmacéutica según la presente invención puede prepararse y administrarse en forma líquida por sistemas de perfusión, en forma de atomización, solución para atomizado y vaporización, aerosol espumoso, gel o suspensión o en cualquier otra forma líquida.

En cuanto a la vía de administración, es apropiado aplicar la solución sobre la superficie de la bolsa serosa, incluyendo heridas y órganos o atomizar la solución para la prevención de adherencias usando un atomizador especial inmediatamente después de su preparación.

15 Una vez preparada, la solución de prevención de adherencia puede atomizarse sobre las áreas necesarias y la solución usada para la prevención de adherencias en las áreas de las heridas también puede atomizarse uniformemente sobre las áreas necesarias. Las áreas de potencial formación de adherencia también pueden atomizarse cuidadosamente.

20 Para la atomización de la solución, puede usarse un atomizador con pulverizadores de dos presiones, en los que se transfieren las gotas de la solución por el aire o por dióxido de carbono, o un atomizador con un pulverizador de una presión, en el que la solución se convierte en pequeñas partículas.

25 El resultado técnico de la invención se encuentra en el hecho de que los compuestos de tipo (I)-(VII) se generan por conjugación del polímero base y un derivado protonado de piridina-imidazol o piridina-pirrol y que se ha preparado la composición farmacéutica que contiene una cantidad suficiente del compuesto de tipo (I)-(VII) o el compuesto SB203580 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Puede usarse cualquier polímero base apropiado para generar compuestos de tipo (I)-(VII). Es preferible que se use como polímeros base polietilenimina y sus copolímeros, polivinilpiridinas y sus copolímeros, polivinilimidazol y sus copolímeros, poliviniltriazol y sus copolímeros, quitosán y sus derivados, sales de carboximetilcelulosa, poli(ácido acrílico) y sus copolímeros, poli(ácido metacrílico) y sus copolímeros o poli(ácido metilmetacrílico) y sus copolímeros.

30 La invención también requiere que la composición farmacéutica se administre por vía intraperitoneal durante procedimientos quirúrgicos, mínimamente invasivos o de diagnóstico para la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad o afección asociada a la formación o al desarrollo de adherencias.

El método para la prevención de adherencias consiste en lo siguiente: Se inyecta un inhibidor apropiado de la MAP-cinasa p38 en la bolsa serosa inmediatamente después de los procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico.

35 Como una variante para la prevención de adherencias, los inhibidores de la MAP-cinasa p38, en particular SB203580 o uno de los compuestos de tipo (I)-(VII) o sus combinaciones se inyectan en forma de solución estéril en la concentración de 0,1 µg/ml a 100 µg/ml (sobre la base de sustancia activa que inhibe la actividad de la MAP-cinasa p38) y en cantidad suficiente como para humedecer la superficie de la bolsa serosa. La solución se administra una vez en una dosis que pueda inhibir al menos el 50 % de la actividad de la MAP-cinasa p38 en las áreas dañadas.

40 Un rasgo específico del método es que con la enfermedad o afección asociada a trastornos de la bolsa serosa la composición farmacéutica que contiene SB203580 o uno de los compuestos de tipo (I)-(VII) o su combinación la administra el paciente quirúrgico.

El método puede usarse para el tratamiento de enfermedades o afecciones acompañadas de exudación o sangrado en el saco seroso o de lesión de la membrana serosa.

45 Los compuestos destinados a la prevención de adherencias, las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y el método para la prevención y el tratamiento de las adherencias descritos en la presente invención pueden usarse en los campos de la medicina experimental y clínica o la práctica veterinaria. Su funcionalidad se ha confirmado por las características y los rasgos distintivos descritos anteriormente.

50 Así, los autores han demostrado evidencia convincente de que pueden usarse inhibidores de la MAP-cinasa p38 como medicamentos con actividad antiadherencia.

Además, los autores han conseguido el objetivo de generar compuestos que sean eficaces en el tratamiento o la prevención de adherencias y han desarrollado composiciones farmacéuticas usando estos compuestos con una cantidad suficiente de uno de los compuestos o su combinación y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, los autores han desarrollado un método eficaz para la prevención de las

adherencias que permite evitar la administración adicional de medicamentos en el periodo posoperatorio.

Breve descripción de los dibujos

Dibujo 1 (eficacia terapéutica del compuesto SB203580, un inhibidor de la MAP-cinasa p38)

5 El dibujo 1 muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de la formación de adherencias. No se presentan signos de adherencias en el animal del grupo experimental, ni incluso en la zona del traumatismo abdominal ni en el área de sutura posoperatoria (posición C), tinción de van Gieson.

Dibujo 2 (eficacia terapéutica del compuesto SB203580, un inhibidor de la MAP-cinasa p38)

10 El dibujo 2 muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de formación de adherencias en un animal del grupo de control (tinción de van Gieson). Las adherencias observadas están caracterizadas por longitud, densidad del tejido conjuntivo (posición A) y signos de vascularización (posición B) mayores.

Dibujo 3 (eficacia terapéutica del inhibidor de la MAP-cinasa p38 - compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de polivinilimidazol)

15 El dibujo 3 muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de formación de adherencias (posición A) en un animal del grupo de control 30 días después de modelado (tinción de van Gieson). Se muestran adherencias de la pared intestinal (posición A) y adherencias bien vascularizadas (posición B).

Dibujo 4 (eficacia terapéutica de inhibidor de la MAP-cinasa p38 - compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de polivinilimidazol)

20 El dibujo 4 muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de formación de adherencias. No hay signos evidentes de adherencias en el animal del grupo experimental, ni incluso en la zona del traumatismo abdominal ni en el área de sutura posoperatoria (posición C), 30 días después de modelado (tinción de van Gieson).

Dibujo 5 (eficacia terapéutica de inhibidor de la MAP-cinasa p38 - compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de polivinilimidazol)

El dibujo 5 muestra la importancia de la formación de adherencias los días 7, 14 y 28 en el grupo de control comparado con la del grupo experimental.

25 Dibujo 6

El espectro UV-VIS de la solución acuosa de sal protonada de compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de polivinilimidazol. Línea 1 - agua, línea 2 - solución acuosa de polivinilimidazol, línea 3 - compuesto (I), línea 4 - compuesto (I) + polivinilimidazol de polímero.

Dibujo 7

30 El espectro UV-VIS de la solución acuosa de sal protonada de compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de carboximetilcelulosa. Línea 1 - agua, línea 2 - solución acuosa de polivinilimidazol, línea 3 - compuesto (I), línea 4 - compuesto (I) + carboximetilcelulosa de polímero.

Dibujo 8

35 El espectro UV-VIS de la solución acuosa de sal protonada de compuesto de tipo (I), donde R1 es una unidad base de poliviniltriazol. Línea 1 - agua, línea 2 - solución acuosa de polivinilimidazol, línea 3 - compuesto (I), línea 4 - compuesto (I) + poliviniltriazol de polímero.

Descripción detallada de la implementación preferida

Variantes de la invención

Los siguientes ejemplos se usan como ilustración, pero no para limitar el alcance de la presente invención.

40 Ejemplo 1

Preparación de los compuestos de tipo (I)-(VII) con actividad antiadherencia

Se preparan los compuestos de tipo (I)-(VII) durante el procedimiento de tres fases según los esquemas 1-3 proporcionados a continuación.

45 Durante la primera fase, se prepara una solución de polímero con base acuosa, por ejemplo, polivinilimidazol, según el esquema 1 para la síntesis de los compuestos de tipo (I)-(VII) con actividad antiadherencia.

Durante la segunda fase, se preparan soluciones acuosas protonadas de los compuestos de tipo (I)-(VII) disolviéndolos en la solución acuosa de cualquier ácido (HAn) orgánico o no según el esquema 2. Se registran los espectros UV-VIS de soluciones acuosas de los compuestos de tipo (I)-(VII).

- 5 Durante la tercera fase, se mezcla la solución acuosa de polímero obtenida con la solución acuosa de los compuestos de tipo (I)-(VII), se deja durante 1 hora a temperatura ambiente hasta la degradación completa de las sales protonadas (degradación de las sales expuestas al medio altamente alcalino de las soluciones acuosas de polímero) que forman el compuesto de tipo (I)-(VII) como conjugado del polímero base y el principio activo (esquema 3).

Se registran los espectros UV-VIS de nuevo y según su transformación (comparado con sales protonadas) indican la formación del compuesto de tipo (I)-(VII) con polímeros.

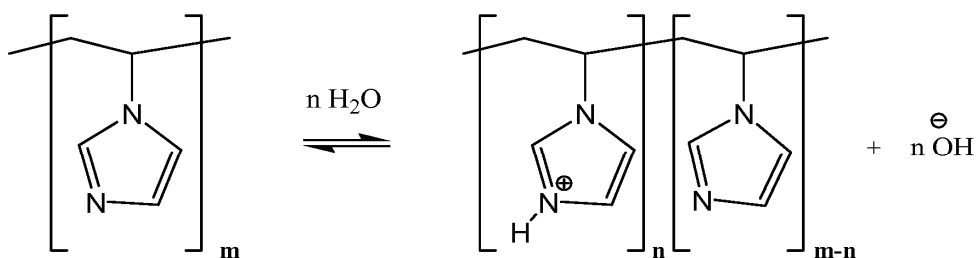
- 10 Pueden usarse estos compuestos de tipo (I)-(VII), en oposición a los compuestos precursores sin polímeros, para el tratamiento y la prevención de formación de adherencias.

Esquema 1

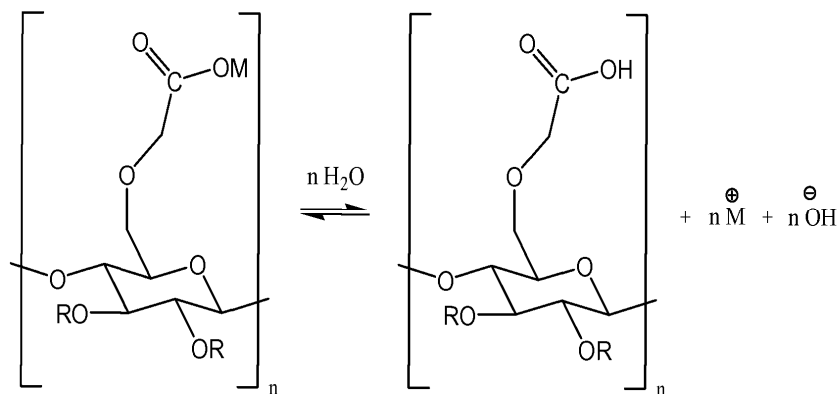
Preparación de solución acuosa de polímero



- 15 Preparación de solución acuosa de polivinilimidazol



Preparación de solución acuosa de carboximetilcelulosa

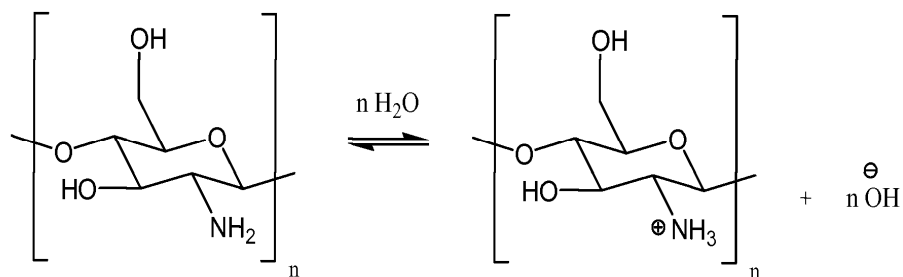


R = H, CH₂C(O)OM;

20

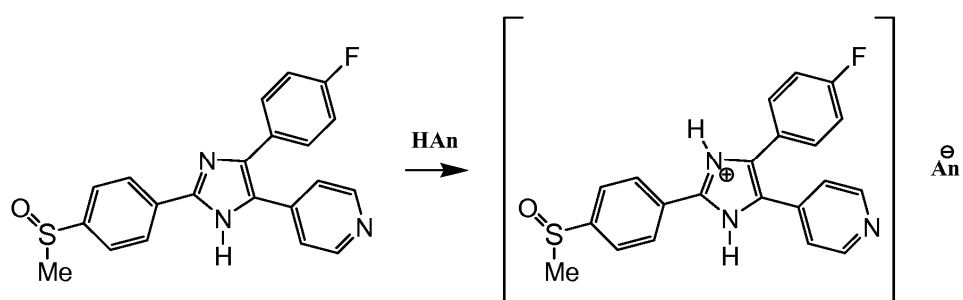
M = Na⁺, K⁺, NH₄⁺, etc.

Preparación de solución acuosa de quitosán



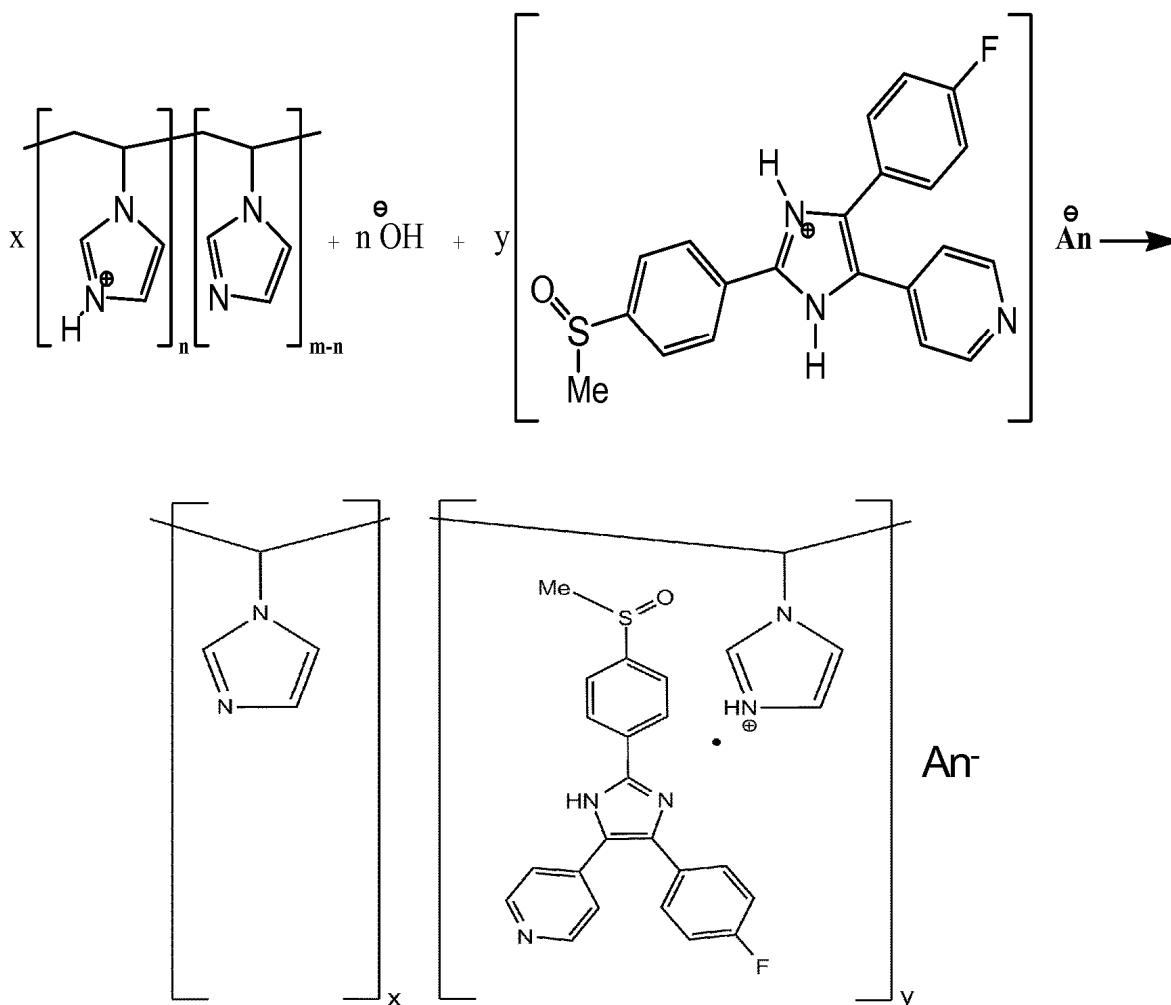
Esquema 2

Preparación de compuestos protonados solubles en agua de tipo (I)-(VII)



5 Esquema 3

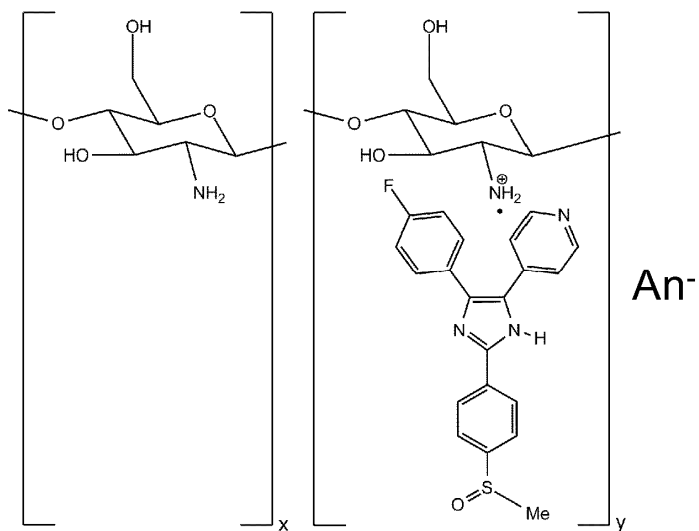
Preparación de los compuestos de tipo (I)-(VII)



Ejemplo 2

Según los esquemas 1-3 dados en el ejemplo 1 (véase anteriormente), se generó un compuesto de tipo (I) sobre la base de quitosán, un polímero de origen natural:

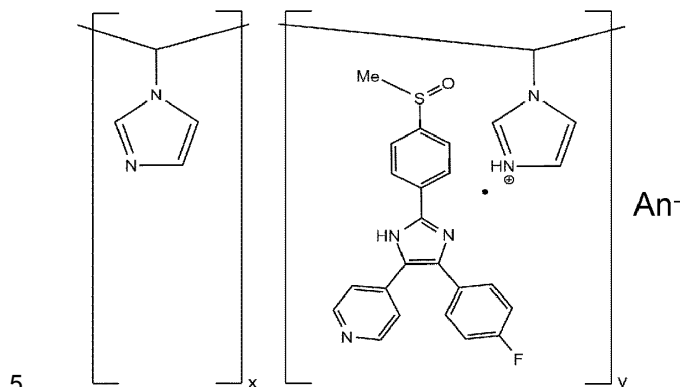
5



donde x e y - valores enteros, x, y $\neq$ 0.

Ejemplo 3

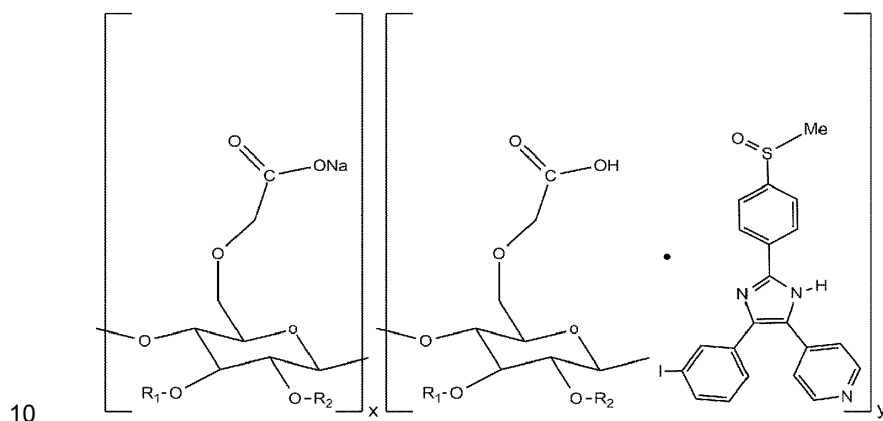
Según los esquemas 1-3 dados en el ejemplo 1 (véase anteriormente), se generó un compuesto de tipo (I) sobre la base de polivinilimidazol, un polímero de origen sintético:



donde x e y - valores enteros, x, y $\neq$ 0.

Ejemplo 4

Según los esquemas 1-3 dados en el ejemplo 1 (véase anteriormente), se generó un compuesto de tipo (I) sobre la base de carboximetilcelulosa, un polímero de origen sintético:



donde x e y - valores enteros, x, y $\neq$ 0.

Ejemplo 5

15 Se generaron adherencias en la cavidad peritoneal en animales de laboratorio (ratas Wistar, de 9 meses, de 220 g a 250 g de peso) dañando la superficie del ciego y mediante escarificación de la pared abdominal en el área dañada. El estudio se realizó cumpliendo los principios del Convenio Europeo sobre la protección de los animales vertebrados usados para fines experimentales y otros fines científicos (Estrasburgo, Francia, 1986), así como con regulaciones para el tratamiento humano especificado en la Guía de conducta apropiada en los experimentos con animales (Anexo a la Orden número 755 del Ministerio de Sanidad de la URSS, fechado el 12 de agosto de 1977).

20 Se usaron diez animales de laboratorio en este estudio. Se dividieron en 2 grupos: el grupo experimental y el grupo de control.

25 Antes de celiorrafía, se inyectaron 3 ml de solución estéril de SB203580, inhibidor de la MAP-cinasa p38, con la concentración de 10 μ g/ml una vez en los animales experimentales. El cálculo se basó en el volumen mínimo de solución requerido para humedecer la superficie peritoneal (diZerega G. S. «Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation»/ G. S. diZerega// en: *Peritoneal surgery*. Ed. G. S. diZerega.- Berlín-Heidelberg-Nueva York: Springer, 2006.- P. 3-38) y se calculó la concentración sobre la base de IC50 en la capa límite de las células. A los animales de control se les suministró la cantidad correspondiente de solución salina normal.

El día 28 después de que se dañara la cavidad abdominal, se practicó la autopsia a todos los animales para el examen de los órganos de la cavidad abdominal y la valoración de la importancia y la frecuencia de las adherencias, la

deformación de los órganos de la cavidad abdominal y las estructuras de distribución de diferentes tipos de adherencias. Se puntuó la importancia de las adherencias según escalas de adherencias micro- y macroscópicas [«Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats»// H. G. Yilmaz, I. H. Tacyildiz, C. Keles et al.// *Fertil. Steril.*- 2005.- Vol. 84, Supl. 2.- P 1083-1087].

- 5 Se examinaron histológicamente los órganos del peritoneo visceral y del abdomen implicados en la formación de adherencias después de la fijación en solución FineFIX (Milestone), relleno de parafina, tinción con hematoxilina-eosina y tinción de van Gieson.

Se observaron adherencias en la cavidad peritoneal en el 100 % de los animales de control y adherencias de la pared intestinal en el 100 % de los casos. Así, en la fig. 2 se muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de formación de adherencia (posición A) en el animal del grupo de control (tinción de van Gieson). Se caracterizaron las adherencias observadas por una longitud y una densidad del tejido conjuntivo y signos de vascularización mayores (posición B).

No se observaron casos de adherencias de la pared intestinal en los animales experimentales. En la fig. 1 (Anexo a la Solicitud) no se muestran signos de adherencias en el animal del grupo experimental, incluso en la zona de traumatismo abdominal y en el área de la sutura posoperatoria (posición C), tinción de van Gieson.

La importancia de la formación de adherencia se puntuó con un 7 en el grupo de control y con un 2 en el grupo experimental ($p < 0,01$).

Los resultados del estudio sugieren que el método descrito puede usarse para la prevención de adherencias en la bolsa serosa después de intervenciones quirúrgicas.

20 Así, se considera que el método descrito es eficaz en la prevención de formación de adherencias cuando se inyecta el medicamento especificado una vez inmediatamente después de los procedimientos quirúrgicos y da como resultado daños mínimos y se simplifica la prevención de las adherencias, al tiempo que disminuye el riesgo de daños a órganos y el riesgo de infecciones en la bolsa serosa.

Ejemplo 6

25 Se generaron adherencias en la cavidad peritoneal en animales de laboratorio (ratas Wistar, de 9 meses, de 220 g a 250 g de peso) dañando la superficie del ciego y mediante escarificación de la pared abdominal en el área dañada. El estudio se realizó cumpliendo con los principios del Convenio Europeo sobre la protección de los animales vertebrados usados para fines experimentales y otros fines científicos (Estrasburgo, Francia, 1986), así como con regulaciones para el tratamiento humano especificado en la Guía de conducta apropiada en experimentos con animales (Anexo a la Orden número 755 del Ministerio de Sanidad de la URSS, fechado el 12 de agosto de 1977).

Se usaron treinta animales de laboratorio en este estudio. Se dividieron en 2 grupos: el grupo experimental y el grupo de control.

35 Antes de celiorrafia, se inyectó una composición farmacéutica (3 ml) que contenía el compuesto según el ejemplo 2, con la concentración 2×10^{-3} mol/l una vez en los animales experimentales. El cálculo se basó en el volumen mínimo de solución requerido para humedecer la superficie peritoneal (diZerega G. S. «Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation»/ G. S. diZerega// en: *Peritoneal surgery*. Ed. G. S. diZerega.- Berlín-Heidelberg-Nueva York: Springer, 2006.- P. 3-38]). A los animales de control se les suministró la cantidad correspondiente de solución salina.

40 Los días 7, 14 y 28 después de que se dañara la cavidad abdominal, se practicó la autopsia a todos los animales para el examen de los órganos de la cavidad abdominal y la valoración de la gravedad y la frecuencia de las adherencias, la deformación de los órganos de la cavidad abdominal y las estructuras de distribución de diferentes tipos de adherencias. Se examinaron histológicamente los órganos del peritoneo visceral y del abdomen implicados en la formación de adherencias después de fijación en solución FineFIX (Milestone), relleno de parafina, tinción con hematoxilina-eosina y tinción de van Gieson.

45 Se observaron adherencias en la cavidad peritoneal en el 100 % de los animales de control y adherencias de la pared intestinal en el 100 % de los casos. Se caracterizaron las adherencias observadas por una longitud y una densidad del tejido conjuntivo y signos de vascularización mayores (Anexo a la Solicitud, fig. 3). También, en la figura 3 se muestra una sección histológica de la pared intestinal en el área de la formación de adherencias (posición A) en el animal del grupo de control 30 días después de modelado (tinción de van Gieson). Se mostraron las adherencias en la pared intestinal (posición A) y las adherencias bien vascularizadas (posición B).

50 No se observaron casos de adherencias de la pared intestinal en los animales experimentales. En la fig. 4 no se muestran signos de adherencias en el animal del grupo experimental, incluso en la zona de traumatismo abdominal y en el área de la sutura posoperatoria (posición C), 30 días después de modelado (tinción de van Gieson).

Los días 7, 14 y 28, la importancia de la formación de adherencias fue significativamente mayor en el grupo de control que en el grupo experimental (figura 5).

Ejemplo 7

5 Se generaron adherencias en la cavidad peritoneal en animales de laboratorio divididos en 8 grupos experimentales, cada uno constituido por 25 individuos (ratas Wistar macho, de 9 meses, de 180 g a 200 g de peso) para evaluar los efectos de los compuestos de tipo (I)-(VII) sobre la base de quitosán, carboximetilcelulosa, poliviniltetrazol, polietilenimina, poliviniltriazol y poli(ácido acrílico) en la prevención y el curso de las adherencias. El estudio se realizó de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos 5 y 6 de la presente invención.

10 Los compuestos de tipo (I)-(VII) sobre la base de quitosán, carboximetilcelulosa, poliviniltetrazol, polietilenimina, poliviniltriazol y poli(ácido acrílico) (en una dosis de 10 mg/kg basada en el compuesto que inhibe la actividad de la MAP-cinasa p38) se inyectaron en forma de solución estéril a los animales de todos los grupos experimentales (una vez, después de la intervención quirúrgica) después de modelado de formación de adherencias.

A los animales de control se les inyectó una cantidad correspondiente de solución salina.

15 Los días 7, 14 y 28 después de que se dañara la cavidad abdominal, se practicó la autopsia a todos los animales para el examen de los órganos de la cavidad abdominal y la valoración de la importancia y la frecuencia de las adherencias, la deformación de los órganos de la cavidad abdominal y las estructuras de distribución de diferentes tipos de adherencias. Se examinaron histológicamente los órganos del peritoneo visceral y del abdomen implicados en la formación de adherencias después de fijación en solución FineFIX (Milestone), relleno de parafina, tinción con hematoxilina-eosina y tinción de van Gieson.

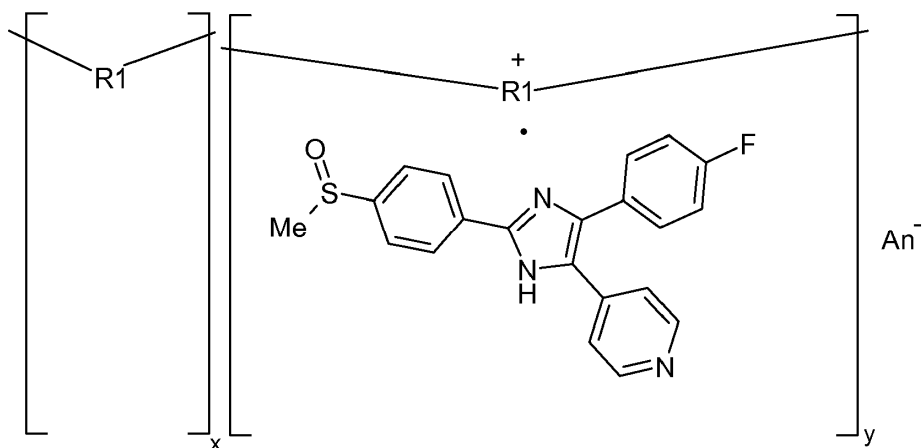
Se observaron adherencias en la cavidad peritoneal en el 100 % de los animales de control y se detectaron adherencias de la pared intestinal en el 100 % de los casos.

20 No se observaron casos de adherencias de la pared intestinal en ninguno de los 6 grupos experimentales.

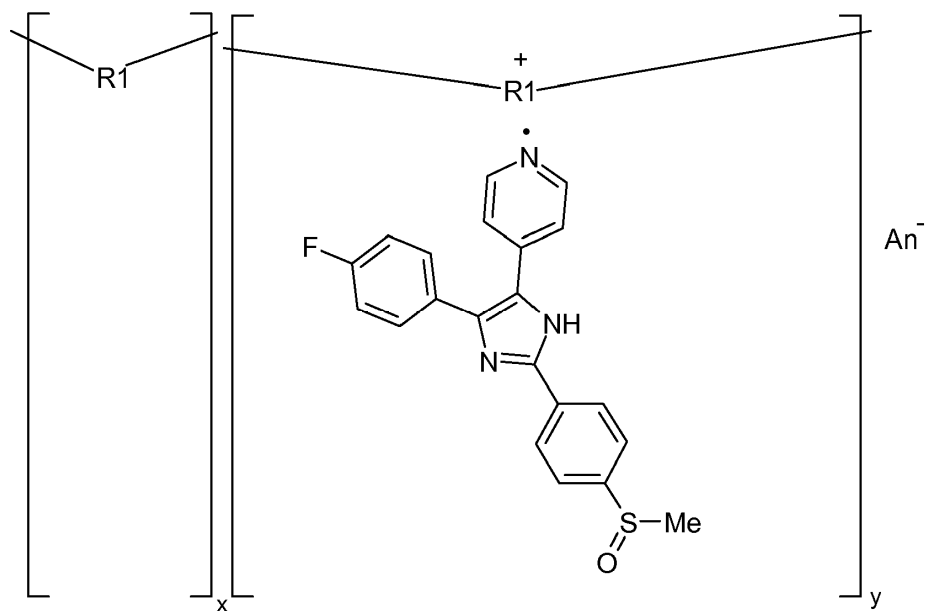
Los días 7, 14 y 30, la importancia de la formación de adherencias fue significativamente mayor en el grupo de control que en el grupo experimental.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en un método de inhibición de la MAP-kinasa p38, que es tipo (I):

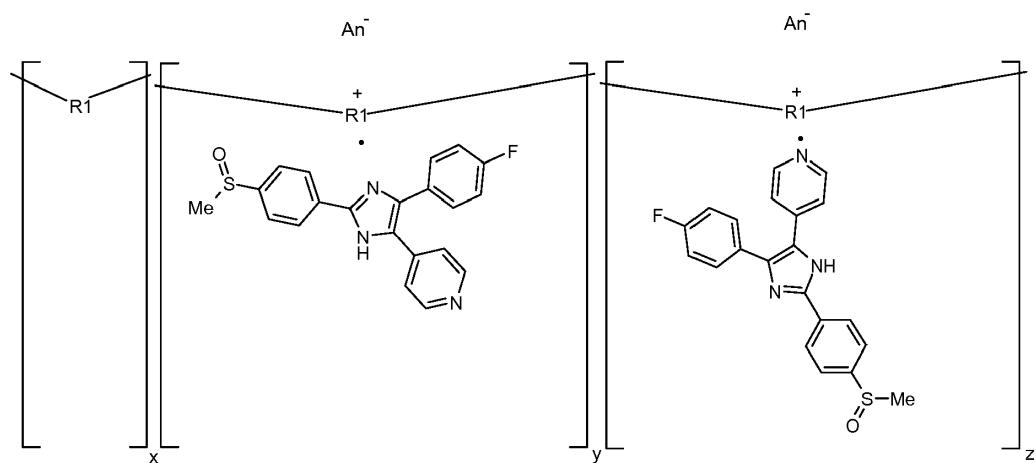


o (II):

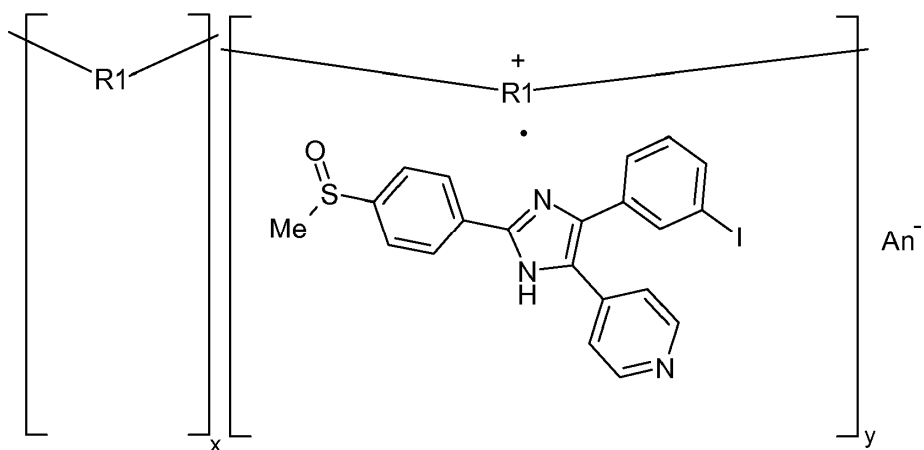


5

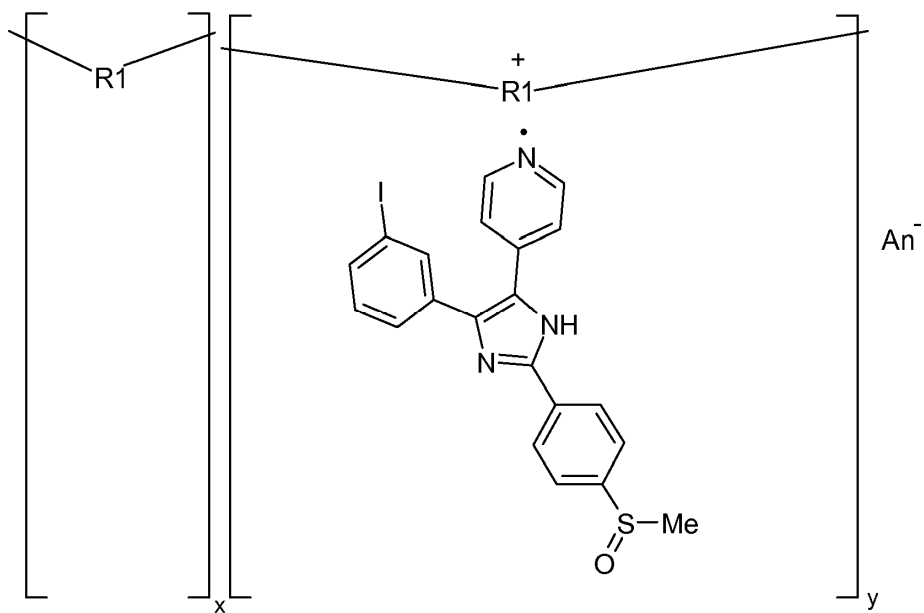
o (III):



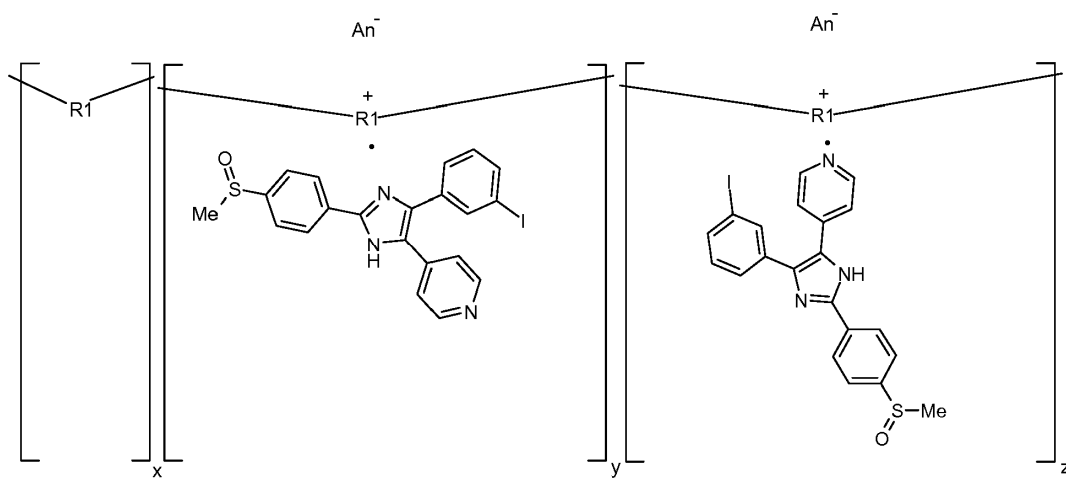
o (IV):



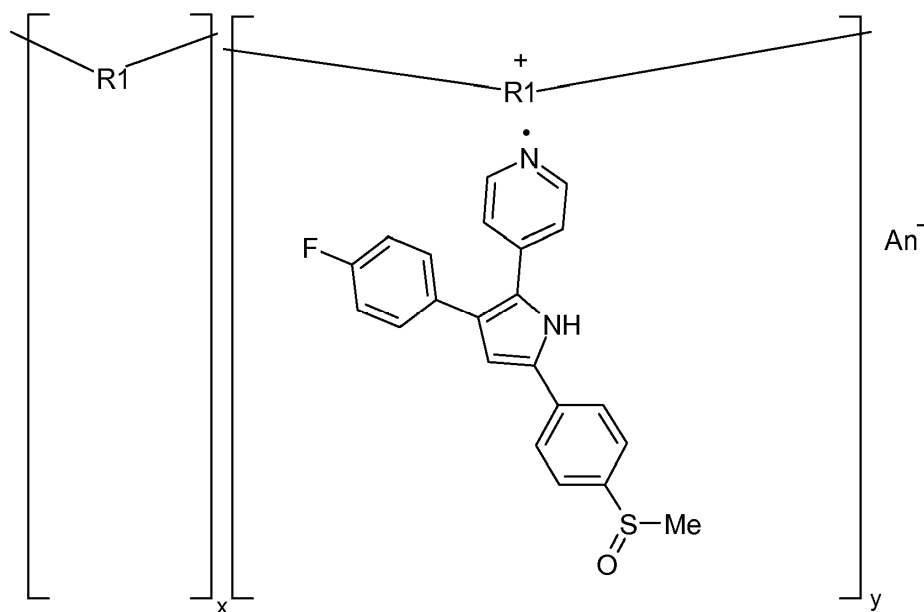
o (V):



o (VI):



o (VII):



donde R_1 es una unidad estructural de polímeros solubles en agua naturales o sintéticos seleccionados de quitosán o sus derivados, poliviniltetrazol o sus copolímeros, sales de carboximetilcelulosa, polivinilimidazol o sus copolímeros, polietilenimina o sus copolímeros, polivinilpiridinas o sus copolímeros, poliviniltriazoles o sus copolímeros, sales de poli(ácido acrílico) o sus copolímeros o sales de poli(ácido metacrílico) o sus copolímeros; An^- - ácido residual; x , y y z son números enteros, además $x \neq 0$ e $y \neq 0$.



Figura 1

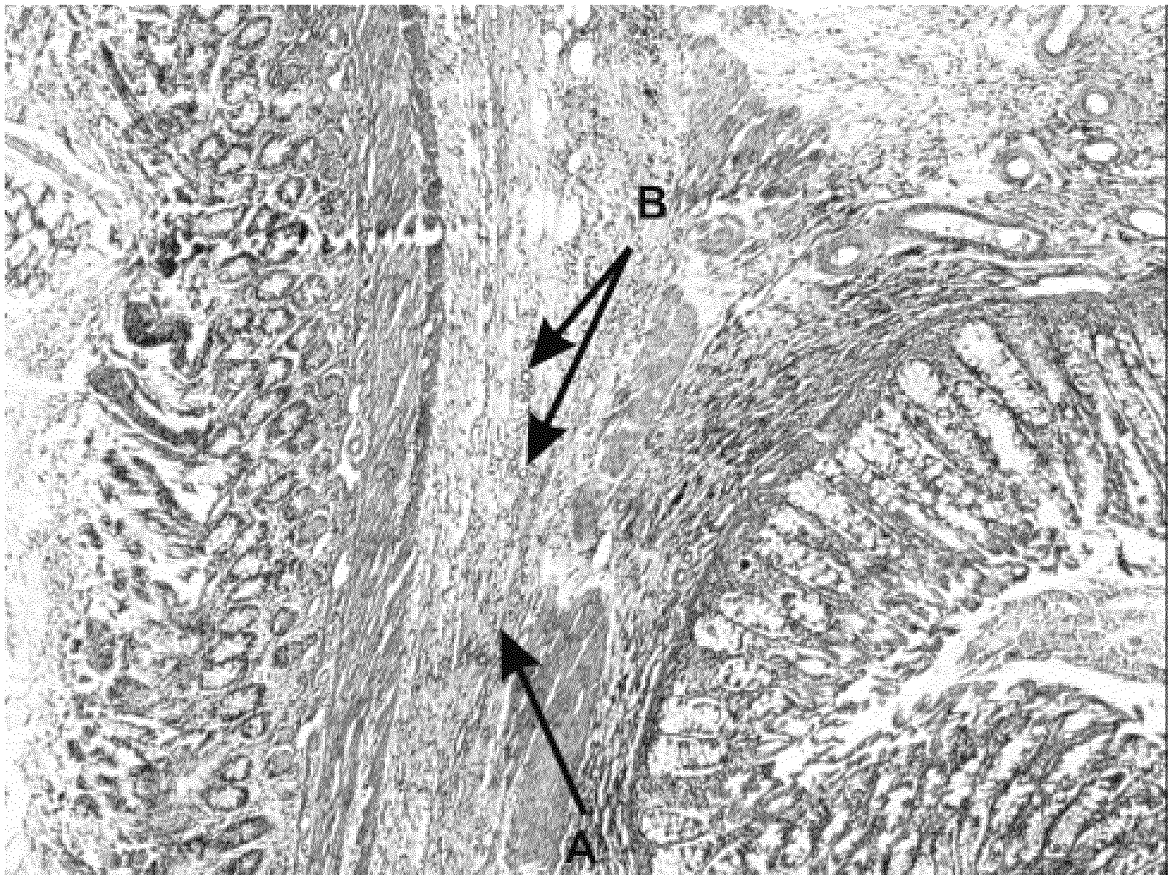


Figura 2

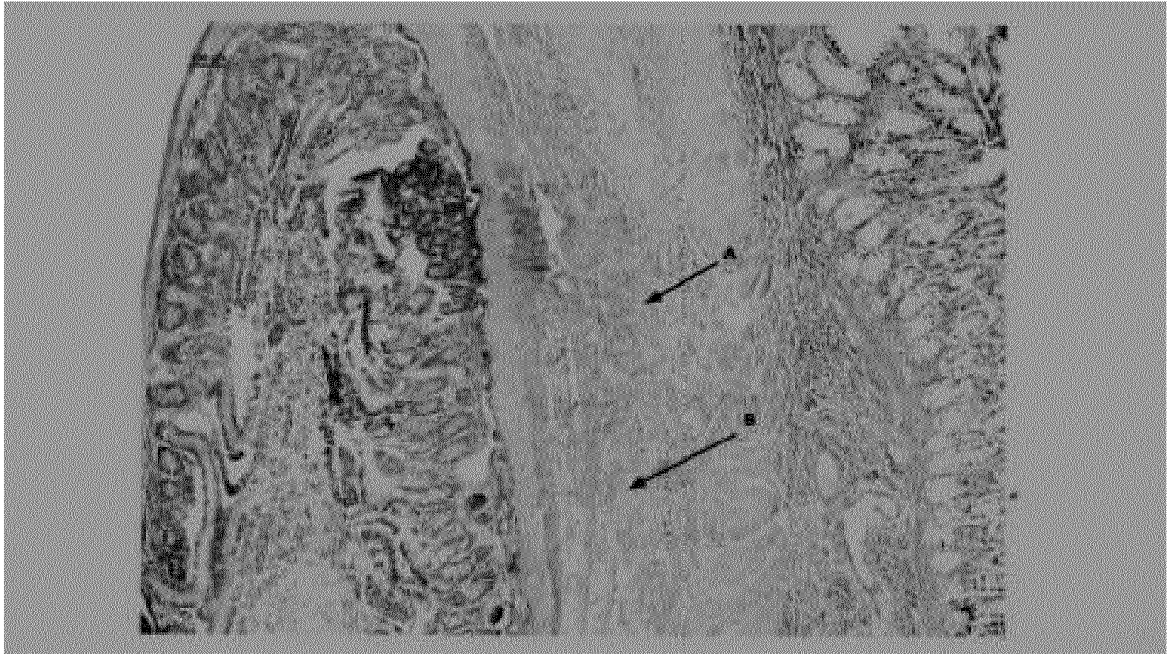


Figura 3

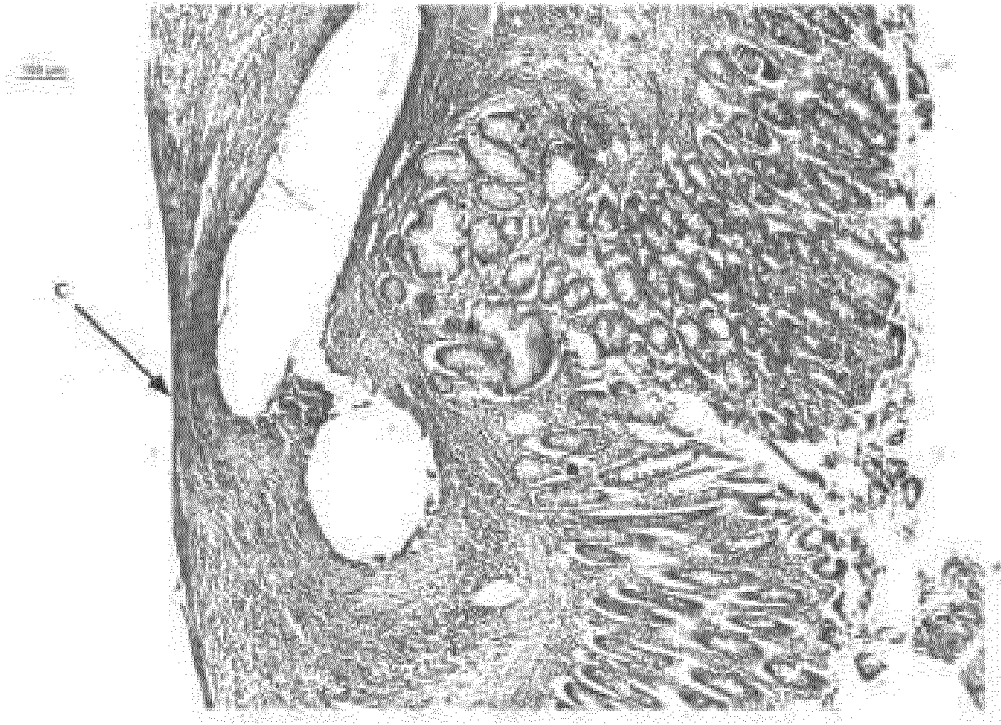


Figura 4

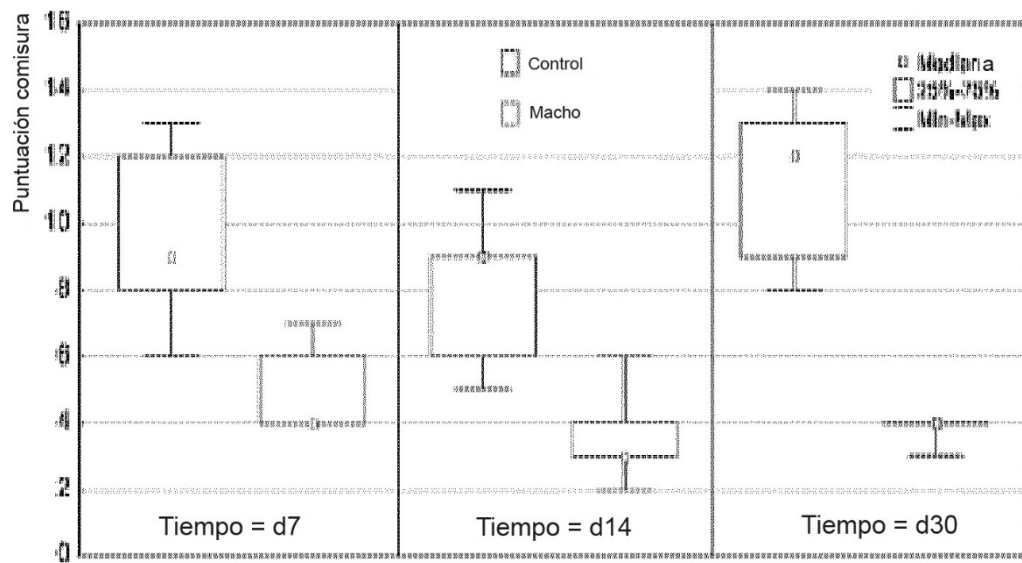


Figura 5

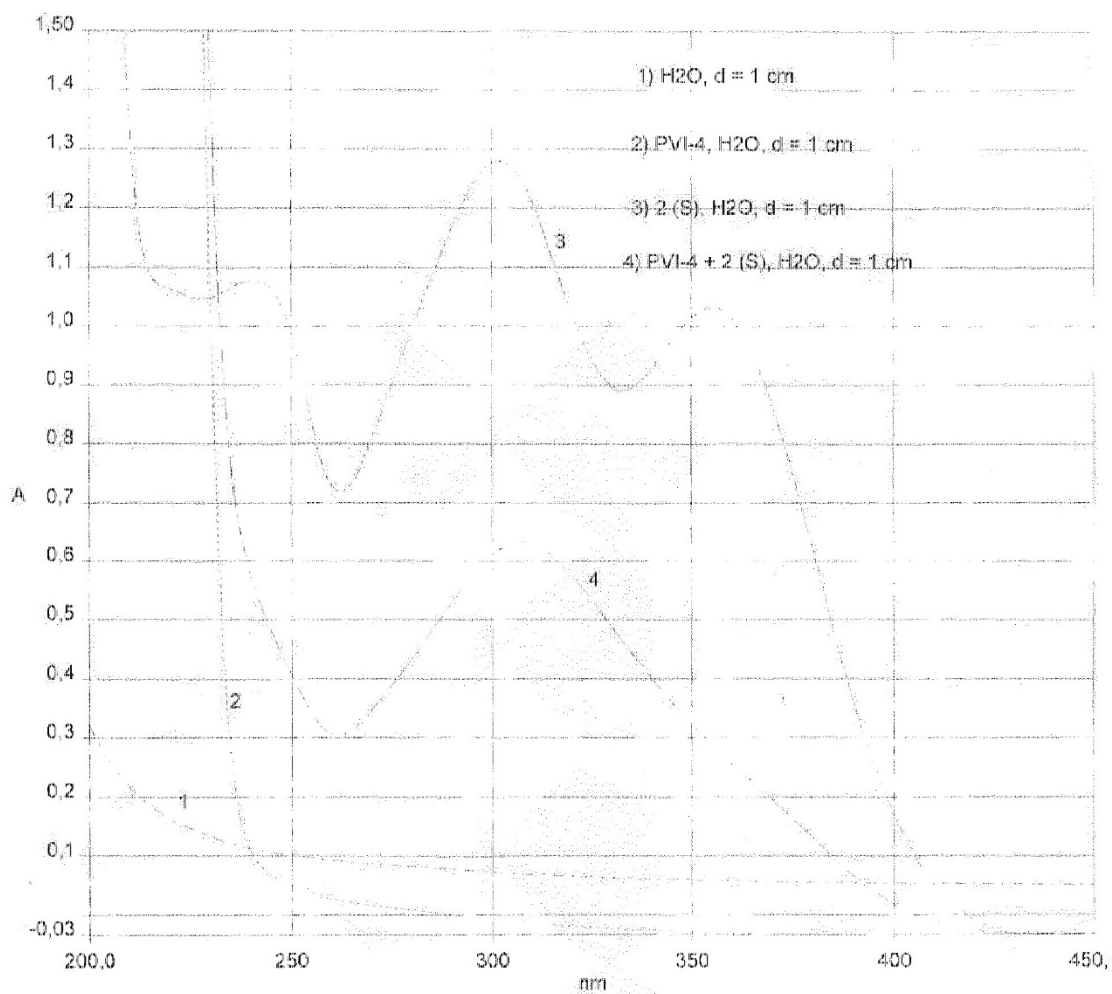


Figura 6

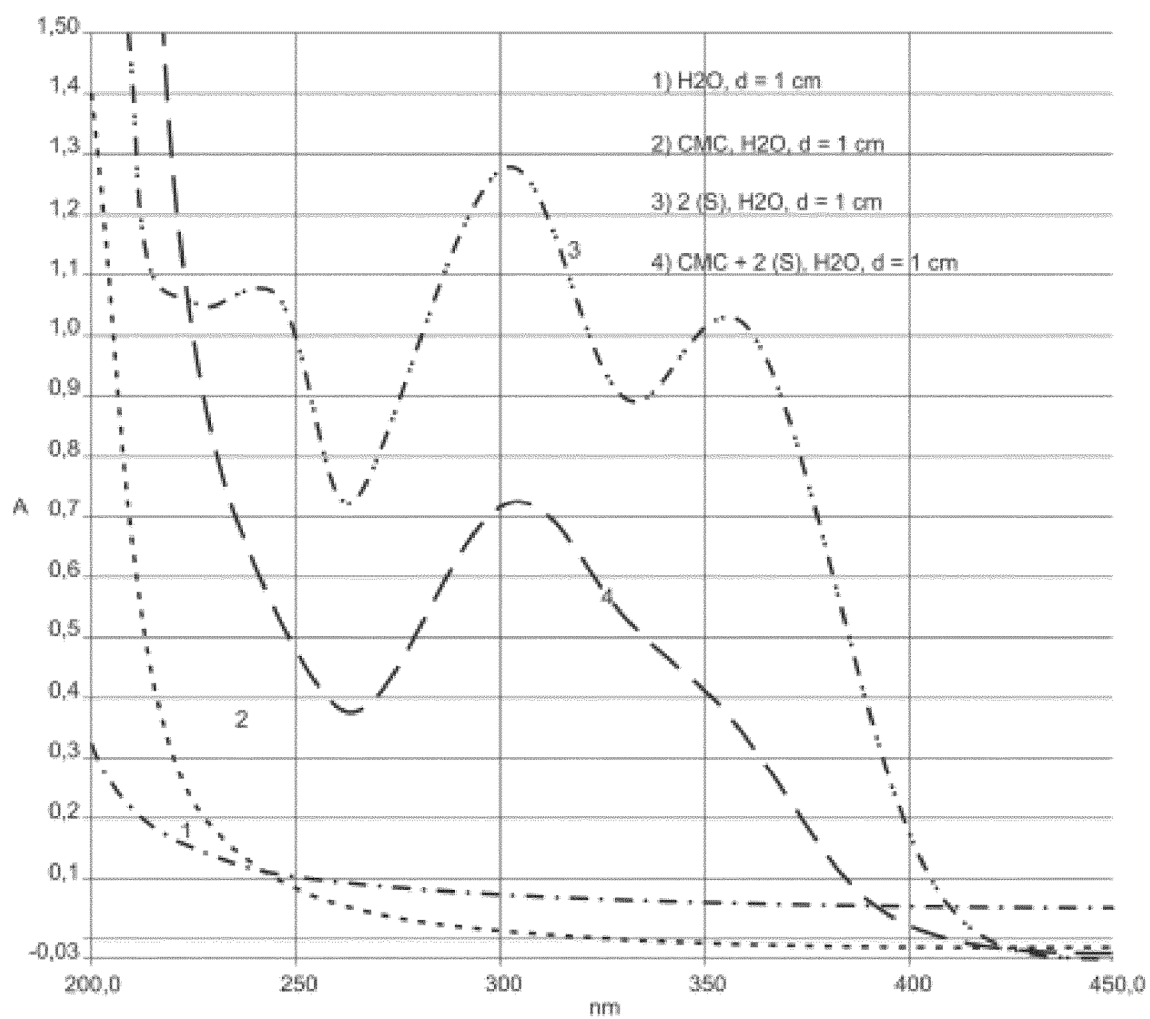


Figura 7

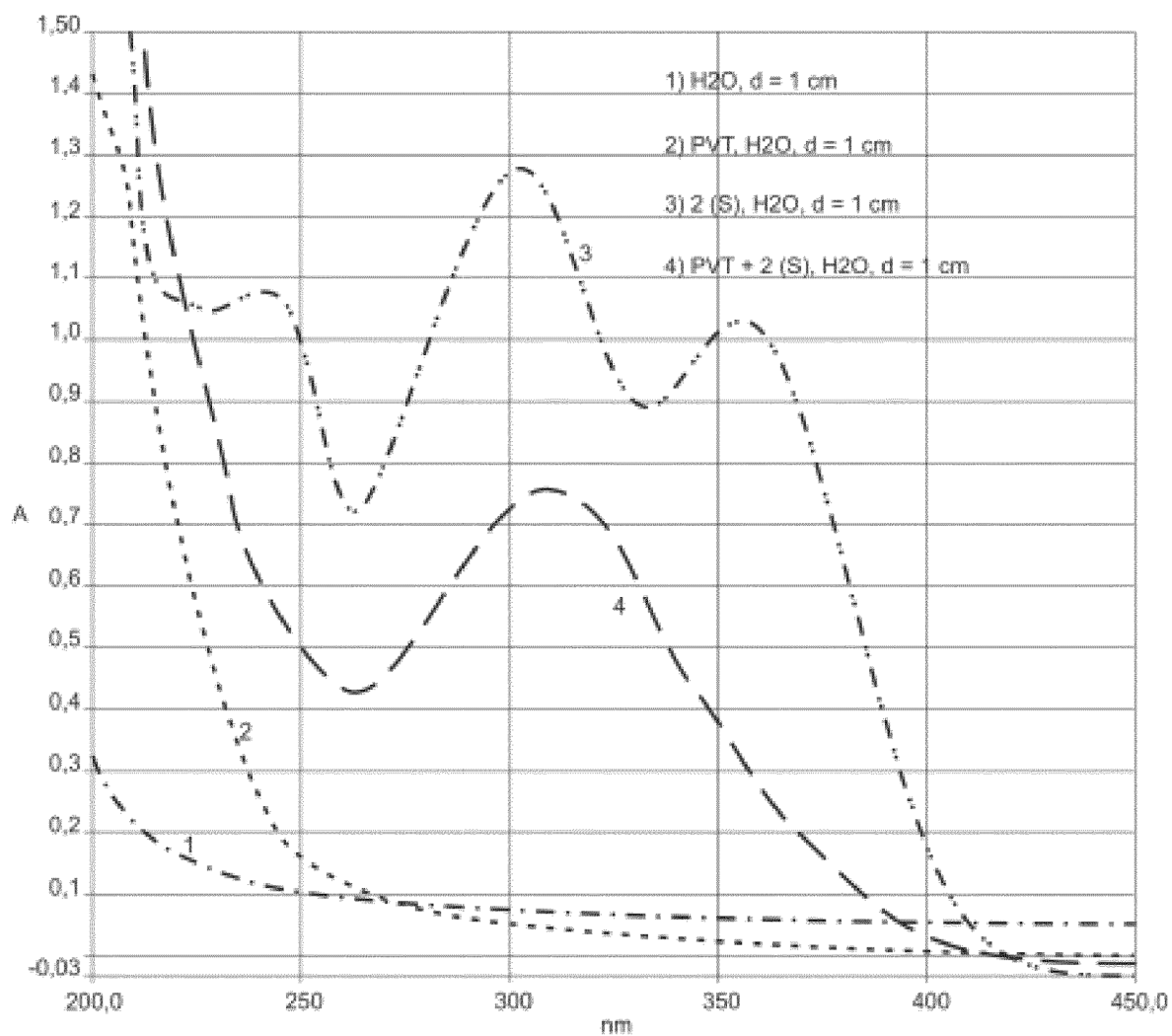


Figura 8