



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 148 057**

⑫ Número de solicitud: 009800004

⑬ Int. Cl.⁷: A61K 31/5513

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **05.01.1998**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2000**

Fecha de concesión: **09.04.2001**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.05.2001**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.05.2001

⑲ Titular/es: **UNIVERSIDAD DE MURCIA**
Avda. Teniente Flomesta, s/n
Edif. Convalecencia, 3ª Planta
30003 Murcia, ES

⑳ Inventor/es: **Hernández Cascales, Jesús**

㉑ Agente: **Ungría López, Javier**

㉒ Título: **Nuevo uso del diacepam como potenciador del efecto de los inhibidores PDE 3.**

㉓ Resumen:
Nuevo uso del diacepam como potenciador del efecto de los inhibidores PDE3.
El diacepam es útil en la fabricación de fármacos potenciadores del efecto de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE3). También es útil en la fabricación de fármacos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

ES 2 148 057 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 – 28036 Madrid

DESCRIPCION

Nuevo uso de diacepam como potenciador del efecto de los inhibidores PDE3.

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del sector farmacéutico y más específicamente de las nuevas aplicaciones del diacepam, fármaco sobradamente conocido y de gran interés terapéutico.

Estado de la técnica anterior a la invención

En trabajos de investigación anteriores, el solicitante ha demostrado que el diacepam potencia el efecto inotrópico positivo de fármacos simpaticomiméticos, tanto directos [(1) Martínez E. y col., Eur. J. Pharmacol, 282;169-175], como indirectos [(2) Martínez E. y col., Br. J. Pharmacol, 114,248P].

Por otra parte, es conocido que los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE3) se utilizan en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca [(3) Rettig y col. Cardiovascular Drugs Ther. 2, 401-406 (1988)].

Asimismo, existen situaciones clínicas en las que se puede producir una asociación de inhibidores de PDE3 y el diacepam, lo que podría resultar de gran interés terapéutico.

El solicitante ha encaminado sus esfuerzos investigadores en esta línea los cuales han concluido en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en enunciado, se refiere a un nuevo uso del diacepam como potenciador del efecto de los inhibidores PDE3.

Para el desarrollo de la presente invención, el solicitante ha investigado con tiras de tejido muscular de corazón de cobaya, concretamente tiras de ventrículo derecho, de 1,5 mm de ancho aproximadamente.

Todo el proceso se lleva a cabo a 34°C manteniendo las tiras en una solución de Tyrode con la siguiente composición:

Componente	Concentración (mM)
NaCl	136,9
KCl	5,0
CaCl ₂	1,8
MgCl ₂	1,5
NaH ₂ PO ₄	0,4
NaHCO ₃	11,9
Dextrosa	5,0

La preparación se somete a una tensión de 1 g y se estimula eléctricamente con impulsos que tienen una intensidad superior al nivel umbral en un 50 %, una frecuencia de 1,5 Hz y una duración de 1ms.

Las contracciones experimentadas por las tiras en estas condiciones se recogen mediante un transductor fuerza-desplazamiento (Grass FT-03) y se registran en un polígrafo Dynograf Beckman. Estas condiciones se mantienen durante un determinado período de estabilización antes de comenzar el experimento propiamente dicho.

Se ha estudiado la interacción del diacepam con los inhibidores típicos de PDE3 : milrinona y

SK&F 94120, y con el inhibidor de PDE4 : rolipram.

Los resultados se representan como una fracción del incremento de la contractilidad cardíaca producido por una dosis máxima del agonista (media + e.e). La comparación estadística de los valores se realiza mediante la t de Student.

Dichos resultados ponen de manifiesto que el diacepam a concentraciones de 5-100 μ M, carece de efecto inotrópico positivo. Sin embargo aumenta significativamente la contractilidad del músculo en presencia de una concentración 1 μ M de los inhibidores de PDE3. Por el contrario tampoco produce ningún efecto inotrópico en presencia de una concentración 1 μ M del inhibidor de PDE4.

Estos resultados demuestran que el diacepam produce un claro efecto inotrópico positivo en presencia de los inhibidores de PDE3, pero no en presencia del inhibidor de PDE4.

Como es conocida [(4) Nicholson C.D. y col., Trends Pharmacol. Sci., 12:19,27 (1991)] la sinergia de potenciación existente entre los inhibidores de PDE3 y PDE4, a nivel de contractilidad cardíaca, el efecto aquí descrito se considera una consecuencia de que el diacepam inhibe la PDE4.

Este efecto del diacepam se produce a concentraciones comprendidas dentro del rango terapéutico, sobre todo cuando el diacepam se utiliza como tratamiento de crisis convulsivas [(5) Reynolds S.E.F. (1996) Martindale Extra Pharmacopoeia. Londres. The Pharmaceutical Press; (6) Samuelson P.N. y col. Anesth. Analg. 60:802-809 (1981)]. Esta aplicación podría tener utilidad clínica. De hecho, la administración de diacepam por vía intravenosa se utiliza para inducir la anestesia a pacientes que van a ser sometidos a una operación de cirugía cardíaca [(7) Inade y cols., 1995, Br. J. Anesth. 74: 283-286; y (8) Kansanaho y cols., 1997, J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 11: 58-61]. Los niveles plasmáticos de diacepam, alcanzados en este caso, son equiparables a las concentraciones utilizadas en nuestro estudio (6). La milrinona que es el fármaco inhibidor de PDE3 prototipo, también se utiliza para revertir la disfunción miocardiaca aguda consecuencia del "bypass" cardiopulmonar en cirugía cardíaca [(9) Butterworth y cols. 1995. Anesth. Analg; 81: 783-92; y (10) Kikura y cols. 1997, Anesth. Analg., 85: 16-22]. Por tanto, la asociación de estos dos compuestos puede mejorar la contractilidad cardíaca y la eyección ventricular que es un factor de crucial importancia en estos pacientes.

Breve descripción de la figura

La Figura 1 y única corresponde a las curvas dosis respuesta, de tipo acumulativo, representando el efecto inotrópico de diacepam solo y en presencia de una concentración 1 μ M de los inhibidores selectivos de PDE3, milrinona y SK&F 94120; el inhibidor de PDE4 rolipram o del disolvente dimetilsulfóxido. Las concentraciones representadas de dimetilsulfóxido son las mismas que las presentes en las distintas concentraciones de los fármacos utilizados. Los incrementos de inotropismo se representan como porcentajes del efecto máximo de un agonista puro (isoproterenol). Cada punto representa el valor medio $\pm$

error estandar (barras verticales) de cuatro experimentos.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo no limitativo de su alcance.

Ejemplo

1. Método

Se utilizaron cobayas de ambos sexos, de pesos comprendidos entre 400-600 g procedentes del estabulario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

El animal se sacrificaba mediante un golpe en la cabeza y, posteriormente era decapitado. El corazón se extraía rápidamente, practicando una esternotomía media y se sumergía en una solución de Tyrode saturada con gas carbógeno (95 % O₂ 5 % CO₂). Posteriormente se diseccionó la pared libre del ventrículo derecho comenzando por el extremo que queda libre después de seccionar la aurícula derecha, y siguiendo a lo largo del tabique interventricular. El tejido se cortó en tiras de aproximadamente 1,5 mm de ancho. Todos los procesos se realizaron con la preparación sumergida en una solución de Tyrode de la siguiente composición (mM):

NaCl 136,9, KCl 5,0, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1,5, NaH₂PO₄ 0,4, NaHCO₃ 11,9, Dextrosa 5,0.

Las tiras del ventrículo derecho fueron montadas longitudinalmente entre dos electrodos de platino y mantenidas en solución de Tyrode a 34°C. Se utilizó un baño de órganos de 30 ml de capacidad. La preparación fué sometida a una tensión de 1 g y se estimuló eléctricamente mediante un estimulador Grass SD-9. Los impulsos aplicados tenían una intensidad superior al nivel umbral en un 50 %, una frecuencia de 1,5 Hz y una duración de 1 ms. Las contracciones fueron recogidas mediante un transductor fuerza-desplazamiento (Grass FT-03) y registradas en un polígrafo Dynograf Beckman. En estas condiciones, se mantuvo la preparación durante un

período de estabilización de, al menos, 30 min antes de comenzar el experimento propiamente dicho.

Se realizaron curvas dosis-respuesta, de tipo acumulativo, de diacepam, milrinona o rolipram. Los compuestos se añadieron al baño de órganos (30ml de capacidad) en volúmenes iguales o menores de 0,1 ml. Las concentraciones de los fármacos se incrementaron una vez que la respuesta a la dosis previa se hubiese estabilizado o tras un período de 5 min sin obtener respuesta.

Se estudió la interacción de diacepam con los inhibidores típicos de fosfodiesterasa tipo 3 milrinona y SK&F 94120 y con el inhibidor selectivo de PDE tipo 4 rolipram. Para ello, cada inhibidor de PDE estuvo en contacto con el tejido durante 30 min antes de realizar la curva dosis respuesta de diacepam.

Una tira control, del mismo ventrículo, se utilizó también para confirmar la reproducibilidad de la respuesta a un único agente en ausencia o en presencia del disolvente.

Los resultados se representaron como fracción del incremento de la contractilidad cardiaca producido por una dosis máxima del agonista (media ± e.e). La comparación estadística de los valores se realizó mediante la t de Student.

2.- Resultados y discusión

El diacepam a concentraciones comprendidas entre 5-100 μ M, carece de efecto inotrópico positivo, en la preparación anteriormente descrita. Sin embargo, el diacepam incrementa significativamente la contractilidad de la preparación en presencia de una concentración 1 μ M de los inhibidores de PDE 3 milrinona (n=4) o SK&F 94120 (n=4). Estos inhibidores de PDE 3, carecen de efecto directo sobre la preparación, a la concentración utilizada. Por el contrario, el diacepam (5-100 μ M) no produce ningún efecto inotrópico en presencia de una concentración 1 μ M que carece "per se" de efecto, del inhibidor de PDE 4 rolipram (n=4) (Figura 1)

REIVINDICACIONES

1. Nuevo uso del diacepam en la fabricación de fármacos potenciadores del efecto de los inhi-

bidores de la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE 3).

2. Nuevo uso del diacepam, según la reivindicación 1, en la fabricación de fármacos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

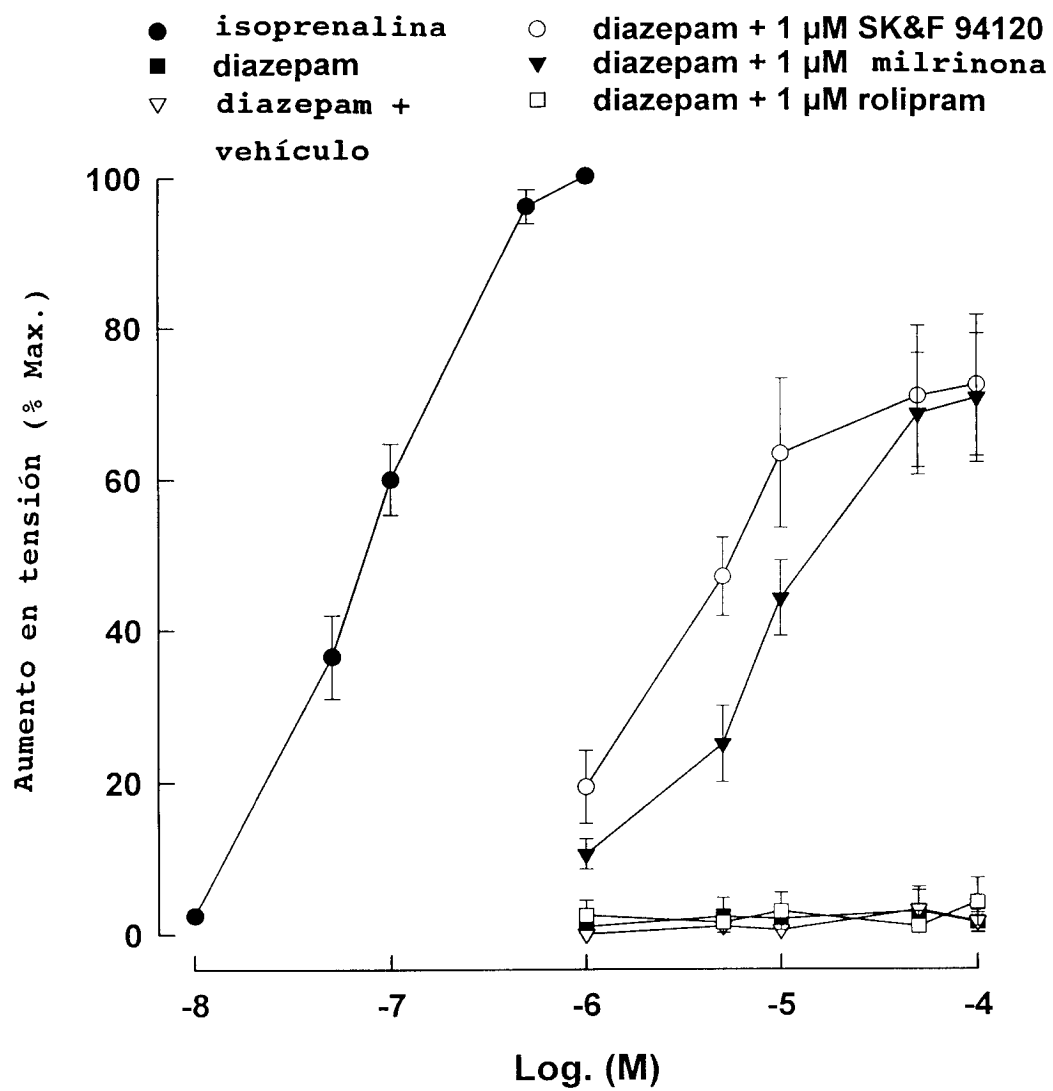


FIGURA 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 148 057
⑫ N.º solicitud: 009800004
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 05.01.1998
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: A61K 31/5513

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
E	US 5706829 A (KADRI) 13.01.1998, todo el documento.	1,2
A	WO 9605839 A (MERCK CO. INC.) 29.02.1996, reivindicaciones 7-14.	1,2
X	CAS on line, QUESTEL, AN 098-119358 & Acta Pharm. Jugosl., Vol. 32, páginas 275-280, 1982. "Central mechanism of the antiarrhythmic action of benzodiazepines".	1,2
X	CAS on line, QUESTEL, AN 083-157882 & Am. J. Vet. Res., Vol. 36, páginas 1203-1206, 1975. "Antiarrhythmic effects of diazepam during coronary artery occlusion in dogs".	1,2
A	Journal Pharm. Pharmacol., 1991, Vol. 43, páginas 879-881. J. HERNANDEZ. "The negative inotropic effect of diazepam in ret right ventricular strips".	1,2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
27.04.2000

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1