



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 196**

51 Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00904922 .2**
86 Fecha de presentación : **17.01.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1154766**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

54 Título: **Utilización de R-ácidos arilpropiónicos para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales, sobre las que se puede influir terapéuticamente mediante la inhibición de la activación de NF-κB.**

30 Prioridad: **24.02.1999 DE 199 07 895**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es:
**PAZ Arzneimittel- Entwicklungsgesellschaft mbH
In der Schildwacht 13
65933 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es: **Geisslinger, Gerd y
Brune, Kay**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 280 196 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

Utilización de R-ácidos arilpropiónicos para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales, sobre las que se pueden influir terapéuticamente mediante la inhibición de la activación de NF- κ B.

Es objeto del presente invento la utilización de R-ácidos arilpropiónicos para la preparación de medicamentos, destinados al tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales, sobre las que se puede influir terapéuticamente mediante la inhibición de la activación de NF- κ B.

Los ácidos arilpropiónicos y sus derivados se emplean desde hace mucho tiempo como medicamentos no esteroideos eficaces de manera antiinflamatoria y analgésica. Representantes conocidos de este conjunto de sustancias activas son ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico y fenoprofeno [Propionic acid derivatives (Derivados de ácidos propiónicos): Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics (La base farmacológica de la ciencia terapéutica), capítulo 27, página 637 (novena edición, 1996)].

A causa de la estructura molecular con un átomo de C asimétrico, los ácidos arilpropiónicos y sus derivados quirales se presentan, por lo tanto, como enantiómeros R y S. Normalmente, en el caso de la síntesis química, estas sustancias activas resultan en forma de un racemato. Exceptuando al S-naproxeno [Williams, Enantiomers in arthritic disorders (Enantiómeros en trastornos artríticos); Pharmac. Ther., tomo 46, páginas 273-295 (1990); y Evans: Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAID's] (Farmacodinámica y farmacocinética enantioselectivas de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, quirales). Eur J Clin Pharmacol 42: 237-256 (1992)] y más recientemente el dexibuprofeno [Symposium: Update on S(+)-ibuprofen [Simposio: Puesta al día del S(+)-ibuprofeno]; Going/Kitzbühl del 2 al 4 de febrero de 1996] y el dexketoprofeno [Scrip n° 1.831, 22 de junio de 1993 página 7; Scrip No 2144, 9 de julio de 1996 página 16], estas sustancias activas se emplean en medicamentos hasta ahora en forma de racematos.

Los efectos antiinflamatorio y analgésico, deseados terapéuticamente, de los ácidos arilpropiónicos y de sus derivados, se atribuyen esencialmente a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas [Vane y Botting: Overview - mechanism of action of antiinflammatory drugs (Recopilación - mecanismo de acción de fármacos antiinflamatorios). En: Improved nonsteroidal antiinflammatory drugs - COX-2 enzyme inhibitors (Mejorados fármacos antiinflamatorios, no esteroideos - agentes inhibidores de la enzima COX-2), páginas 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers (1996)]. Ésta se efectúa a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2 o respectivamente PGHS-1 y PGHS-2), que participan en la formación de las prostaglandinas. Por medio de la formación reducida de prostaglandinas, se atenúan los síntomas inflamatorios, tales como dolor, hinchamiento, rubefacción, formación de edemas, calentamiento y limitación de la funcionalidad, que se encuentran en conexión con estos mediadores de inflamaciones. Se supone que la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas es una característica común del mecanismo del efecto antiinflamatorio y del analgésico. La inhibición, deseada terapéuticamente, de la producción de prostaglandinas en el tejido diana enfermo conduce a efectos indeseados de los medicamentos en otros sistemas de órganos, que dependen de la presencia de determinadas concentraciones de prostaglandinas. El tracto gastro-intestinal, los riñones, los pulmones y las plaquetas sanguíneas se afectan particularmente por los efectos indeseados.

Es sabido que, en relación con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, existen diferencias esenciales entre las formas enantioméricas de los ácidos arilpropiónicos [Williams (véase más arriba); Evans (véase más arriba); Brooks y Day: New nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Nuevos fármacos antiinflamatorios no esteroideos), editorial Birkhauser, Basilea, páginas 119-126 (1985)]. Mientras que todos los enantiómeros S de estas sustancias presentan una inhibición pronunciada de la síntesis de prostaglandinas, en el caso de los enantiómeros R ésta no es hallada en el intervalo terapéuticamente relevante de concentraciones. Como consecuencia de esto, en concentraciones terapéuticas, a los R-ácidos arilpropiónicos y a sus derivados no se les atribuyen ni los efectos medicamentosos deseados ni los indeseados, que están en conexión con la inhibición de la producción de las prostaglandinas. Independientemente de la falta de estos efectos indeseados, que son específicos para el mecanismo de acción, los enantiómeros R de esta clase de sustancias activas pueden tener efectos indeseados específicos para las sustancias.

A causa de la importancia terapéutica y económica actual de los ácidos arilpropiónicos empleados en forma de racematos, se intenta justificar la existencia de un sentido para la utilización de las sustancias activas racémicas. En el caso del ibuprofeno, se justifica la utilización del racemato esencialmente por el hecho de que en el organismo humano o animal tiene lugar una inversión más o menos pronunciada del R-ibuprofeno para dar el S-ibuprofeno [Caldwell y colaboradores: The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences (La inversión quiral metabólica y la enantioselectividad de disposición de los ácidos 2-arilpropiónicos y sus consecuencias biológicas); Biochemical Pharmacology, tomo 37, n° 1, páginas 105-114 (1988)], de tal manera que también una parte de la forma R, después de una inversión para dar la forma S, puede ser eficaz como inhibidora de la síntesis de las prostaglandinas. Además, para el R-ibuprofeno se describe una inhibición *in vitro* de los leucocitos polimorfonucleares, que se podría manifestar como ventajosa en el caso de enfermedades inflamatorias [Villanueva y colaboradores: Equipotent inhibition by R(-), S(+)- and racemic ibuprofen of human polymorphonuclear cell function *in vitro* (Inhibición equipotente *in vitro* por R(-), S(+)-ibuprofeno e ibuprofeno racémico de la función celular polimorfonuclear humana); Br. J. clin. Pharmac., 35, 235-242 (1993)]. No obstante, no se pudo mostrar la relevancia terapéutica de este mecanismo en el caso de utilizarse ibuprofeno racémico. Para el R-flurbiprofeno, la inversión se puede despreciar.

El hecho de que el efecto terapéutico de los ácidos arilpropiónicos se ha de atribuir esencialmente a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, ha conducido al reconocimiento de que sería conveniente la utilización de los enantiómeros S puros, y eventualmente también la de los compuestos racémicos, pero no la de los enantiómeros R puros. Tan sólo con el descubrimiento sorprendente de que el R-flurbiprofeno tiene un efecto antinociceptivo, que no está en conexión con la inhibición de la biosíntesis periférica de las prostaglandinas, se inició el desarrollo de medicamentos sobre la base del R-flurbiprofeno [véanse el documento de patente alemana DE 40.28.906 C2; el documento de patente europea EP 0.607.128 B; y los documentos de patentes de los EE.UU US-A 5.206.029 y 5.200.198] como agentes analgésicos sin ningún componente de acción antiinflamatoria. Más tarde se describió un efecto analgésico también para el R-ketoprofeno [véanse el documento DE 43.19.438 C1 y el documento de solicitud de patente internacional WO 93/17667].

Unas publicaciones más recientes confirman el efecto antinociceptivo del R-flurbiprofeno [Geisslinger, Schaible: New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers (Nuevas experiencias sobre el lugar y el modo de acción antinociceptiva de enantiómeros del flurbiprofeno), J Clin Pharmacol, 36, 513-520 (1996); Buritova, Besson: Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord (Efectos periféricos y/o centrales de flurbiprofeno S(+), R(-) y racémico sobre procesos inflamatorios nociceptivos: un estudio con la proteína C-Fos en la médula espinal de ratas; British J. Pharmacology, 125, 87-101 (1998)]. En estudios clínicos con pacientes se pudo detectar el efecto analgésico del R-flurbiprofeno [véase la Fig. 1] y del R-ketoprofeno [Cooper y colaboradores: Analgesic efficacy and safety of R-Ketoprofen in postoperative dental pain (Eficacia analgésica y seguridad de R-ketoprofeno en el caso de dolores dentales postoperatorios); J Clin Pharmacol, 38, 11S-18S (1998)].

Fig. 1

Estudio doble ciego controlado con un placebo en 180 mujeres con dolor agudo después de una episiotomía (curvas de valores medios)

Las pacientes hospitalizadas se distribuyeron aleatoriamente en tres conjuntos de medicación, en cada caso con 50 pacientes, y en un conjunto tratado con un placebo (de 30 pacientes). Cada una de las pacientes recibió en el transcurso de 48 horas después del parto, que por lo demás había transcurrido normalmente, una dosis individual de la medicación sometida a estudio, que se ha de investigar (25 mg de R(-)-flurbiprofeno o 100 mg de R(-)-flurbiprofeno o 1.000 mg de paracetamol), o se le administró un placebo por vía oral. Poco antes de la administración por vía oral de las formulaciones de ensayo o respectivamente del placebo, y en momentos de la investigación exactamente establecidos (15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos), las pacientes fueron consultadas en lo referente a su sensación de dolor. La actividad de las formulaciones individuales se valoró con ayuda de una escala de sensación de dolor (0 = ninguna, 1 = débil, 2 = moderada, 3 = fuerte). Las evoluciones en el tiempo se han recopilado en las curvas de valores medios de los conjuntos individuales de pacientes, que se reproducen en la Figura 1.

Unos estudios experimentales con animales demuestran que el efecto del R-flurbiprofeno se puede explicar a través de un efecto antiinflamatorio y otro antinociceptivo en el sistema nervioso central [Buritova (véase más arriba); Neugebauer y colaboradores: Antinociceptive effects of R(-)- and S(+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation (Efectos antinociceptivos de los R(-) y S(+)-flurbiprofenos sobre neuronas de cuernos dorsales de la médula espinal, que se volvieron hiperexcitables debido a una inflamación aguda de una articulación de rodilla); J. Pharmacol Exp Ther, 275, 618-628 (1995)]. Por el contrario, los conocidos efectos antinociceptivo y antiinflamatorio periférico del flurbiprofeno se pudieron encontrar exclusivamente en el caso del enantiómero S [Buritova (véase más arriba) y Neugebauer (véase más arriba)]. Según el estado actual de los conocimientos, a partir de esto se deduce la importante consecuencia de que para el tratamiento óptimo de las enfermedades inflamatorias periféricas se deberían de emplear como agentes a elegir S-ácidos arilpropiónicos. A fin de disminuir los efectos indeseados sobre el tracto gastro-intestinal, etc., que están en conexión con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, p.ej. el S-flurbiprofeno no se debería ingerir por vía oral, sino por vía local en el sitio inflamado o respectivamente dolorido. El R-flurbiprofeno se debería aplicar, no obstante, por vía sistémica, p.ej. por vía oral, intramuscular o intravenosa, a causa de su efecto central [Buritova (véase más arriba)].

En contraposición a este reconocimiento recientísimo acerca del efecto central, prácticamente exclusivo, del R-flurbiprofeno, se encontró por fin, sorprendentemente conforme al invento, que el R-flurbiprofeno es en determinadas concentraciones un agente inhibidor potente y específico de la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B. El NF- κ B es un factor ubicuo de transcripción, que desempeña un cometido primordial en células en los casos de reacciones inmunológicas e inflamatorias, así como en el caso de la expresión de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular, factores del crecimiento, inmunorreceptores, proteínas de fase aguda, diversas enzimas y otros factores de transcripción [Lee, Burckart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target (El factor nuclear kappa B, un factor de transcripción y una diana terapéutica importantes), J. Clin. Pharm., 38, 981-993 (1998)].

La activación del NF- κ B puede ser inhibida en diferentes etapas de la cascada de activación por medio de diferentes sustancias activas. Así, los glucocorticoides inhiben al NF- κ B por medio de una asociación directa o por medio de un reforzamiento de la expresión. Las ciclosporinas y los tacrolimus impiden la activación del NF- κ B mediante una inhibición del efecto de las fosfatasas sobre la calcineurina, que induce indirectamente la descomposición de la I- κ B. La desoxiespergualina inhibe al NF- κ B mediante un bloqueo de su desplazamiento hacia el núcleo. La aspirina y los

salicilatos inhiben sucesos antepuestos, que inducen la fosforilación de la I- κ B. La tepoxalina y los agentes antioxidantes inhiben la activación del NF- κ B mediante una modificación del estado redox de la célula. Unas investigaciones adicionales son necesarias a fin de desarrollar inhibidores específicos para el tratamiento de enfermedades, que son influidas por el NF- κ B [Lee, Burckart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J. Clin. Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Es conocido que el R-ibuprofeno y el S-ibuprofeno inhiben la activación del factor de transcripción NF- κ B, lo que se atribuye a un efecto del tioéster de CoA, formado en el cuerpo [N. Scheuren y colaboradores "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" (Modulación de factores de transcripción por fármacos antiinflamatorios no esteroideos), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., tomo 354, n° 4 suplemento 1, 1996; N. Scheuren y colaboradores "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa, beta (Los enantiómeros del fármaco antiinflamatorio no esteroide ibuprofeno son unos inhibidores potentes y específicos del factor de transcripción NF-kappa, beta)", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., tomo 357, n° 4 suplemento, 1998; N. Scheuren y colaboradores "Modulation of transcription factor NF-Kappa, beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen" (Modulación del factor de transcripción NF-kappa, beta por enantiómeros del fármaco no esteroide ibuprofeno), Br. J. Pharmacol., tomo 123, n° 4, 1998; N. Scheuren y colaboradores "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effects of modulation of transcription factors" (Inhibidores débiles de ciclooxigenasas podrían ejercer sus efectos antinociceptivos de la modulación de factores de transcripción), Adv. Exp. Med. Biol., tomo 433, 1997].

El documento WO 98/47502 propone tioésteres de CoA de ácidos arilpropiónicos, ácidos arilacéticos o salicilatos de acetilo, así como R-ibuprofeno o racematos de ibuprofeno con hasta 49% de S-ibuprofeno como medicamentos analgésicos y/o antiinflamatorios.

El invento se ha establecido ahora como misión la de encontrar otras sustancias activas que inhiban la activación del NF- κ B.

Sorprendentemente, se ha encontrado, por fin, que otros R-ácidos arilpropiónicos, que no son metabolizados para dar tioésteres de CoA, pueden intervenir en el episodio morboso a través de la inhibición específica de etapas dentro de la cascada de activación del NF- κ B. A causa de la función ubicua del factor de transcripción NF- κ B en el caso de la regulación génica, los medicamentos con tales R-ácidos arilpropiónicos o derivados de éstos se adecuan no sólo para el conocido alivio del dolor a través del efecto antinociceptivo en el sistema nervioso central (véase el documento de patente alemana DE 40.28.906 C2), sino que en el caso de una aplicación y una dosis adecuadas se puede emplear también en todas las enfermedades, en las que se puede aprovechar terapéuticamente de manera ventajosa una inhibición de la activación del NF- κ B. Conforme al invento, estos medicamentos no sólo se pueden emplear en el caso del reuma, sino también, de acuerdo con la reivindicación 1, en los casos de asma, choque, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), daños por radiaciones, arteriosclerosis, y en el caso del tratamiento de reacciones de rechazo después de trasplantes de tejidos u órganos, en una dosis y una formulación farmacéutica que en cada caso están adaptadas.

La observación, de la que aquí se informa, de la inhibición de la formación del NF- κ B es sorprendente, puesto que, de acuerdo con el estado de la técnica, los efectos farmacológicos de los ácidos arilpropiónicos fueron atribuidos a otros mecanismos. Esto ha conducido hasta ahora a la utilización de los racematos o de los enantiómeros S en los casos de dolores o inflamaciones, en una dosis más pequeña.

En el documento WO 98/09603 se describe además la posibilidad de utilizar los fármacos antiinflamatorios R no esteroideos, R-NSAID's, en el caso de enfermedades neoplásicas, en particular de cánceres del intestino grueso y de mama, de fibrosis cística y de la enfermedad de Alzheimer.

Sorprendentemente, se ha encontrado, por fin, que el R-flurbiprofeno y otros R-ácidos arilpropiónicos, que no son metabolizados para dar tioésteres de CoA, inhiben la activación del NF- κ B aproximadamente 100 veces más potentemente que los correspondientes enantiómeros S. A fin de conseguir un efecto suficiente, ellos se tienen que emplear no obstante en unas dosificaciones más altas que las que son usuales en la conocida aplicación terapéutica de ácidos arilpropiónicos racémicos. A causa de la buena compatibilidad, por causa del efecto prácticamente inexistente de estas dosificaciones de R-ácidos arilpropiónicos sobre la biosíntesis periférica de prostaglandinas, es posible, sin embargo, en el caso de utilizarse los enantiómeros R, establecer la dosis en un nivel tan alto, que se consiga el efecto inhibidor deseado sobre la activación del NF- κ B, sin que se tengan que temer los efectos indeseados que proceden de la forma S. Las sustancias activas se emplean, por lo tanto, de manera preferida predominantemente exentas de enantiómeros S, es decir, con una pureza óptica de más de 90%, en particular por encima de 99%, en el caso de que no se desee como "efecto secundario" también el conocido efecto analgésico y antiinflamatorio del enantiómero S. Al contrario que el R-ibuprofeno, no se han de esperar los efectos indeseados a este respecto a causa de la ausencia de la inversión R \rightarrow S en el caso de los R-ácidos arilpropiónicos, que no son metabolizados para dar tioésteres de CoA. Por consiguiente, los medicamentos conformes al invento permiten esperar una amplitud terapéutica mejorada en comparación con la utilización de los ácidos arilpropiónicos racémicos o respectivamente de sus enantiómeros S. Las investigaciones llevadas a cabo en seres humanos, demuestran la buena compatibilidad gastrointestinal del R-flurbiprofeno y de otros R-ácidos arilpropiónicos [Jerussi y colaboradores: Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to Ketoprofen, Flurbiprofen, Racemic Ketoprofen, and Paracetamol: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial (Evaluación endoscópica clínica de la tolerancia gastroduodenal al ketoprofeno, al flurbiprofeno, al ketoprofeno racé-

mico y al paracetamol: Un estudio aleatorizado, simple ciego, controlado por un placebo); J Clin Pharmacol, 38, 19S-24S (1998)], que ya se había apuntado en los experimentos en animales llevados a cabo con anterioridad [véase el documento DE 40 28 906 C2].

5 Desde el descubrimiento del factor de transcripción nuclear NF- κ B hace aproximadamente un decenio, se han llevado a cabo extensos trabajos de investigación acerca de la función biológica y del influjo sobre la formación del NF- κ B por medio de sustancias endógenas y exógenas. De las sustancias farmacológicas conocidas se describieron como eficaces en concentraciones terapéuticas sobre la activación de NF- κ B hasta ahora, entre otros, ciertos glucocorticoides tales como dexametasona y prednisona, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus y desoxiespergualina. Para el metabolito, que resulta de manera intermedia al realizar la inversión bioquímica del R-ibuprofeno para dar el S-ibuprofeno, a saber un tioéster de la coenzima A con R-ibuprofeno, se detectó asimismo una inhibición de la activación del NF- κ B, y se supuso especulativamente que también el R-ibuprofeno podría tener un cierto efecto sobre la conocida activación metabólica en el cuerpo humano para dar el tioéster de CoA con R-ibuprofeno, que no posee el R-ibuprofeno propiamente dicho [Brune y colaboradores: Arzneimittel, enthaltend Ibuprofenthioester als Hemmer der
10
15 NF- κ B abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzündungen und Schmerz (Medicamentos que contienen tioésteres de ibuprofeno como inhibidores de la formación, dependiente del NF- κ B, de mediadores de inflamaciones y de dolor), documentos DE 197.16.13 A1, WO 98/47502].

20 Sorprendentemente, se encontró, por fin, que los derivados de ácidos arilpropiónicos, usados terapéuticamente, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno y ácido tiaprofénico, que no presentan ninguna formación apreciable de tioésteres de CoA en seres humanos, producen una inhibición pronunciada de la activación del NF- κ B y poseen, por lo tanto, el potencial para los efectos terapéuticos que están en conexión con el influjo sobre este mecanismo.

25 Los medicamentos conformes al invento, constituidos sobre la base de R-ácidos arilpropiónicos y de sus derivados de acuerdo con la reivindicación 1, como inhibidores de la activación del NF- κ B para la terapia de enfermedades, sobre las que se influye por medio de la modificación de la activación de NF- κ B, están basados en las siguientes investigaciones experimentales.

Fig. 2

30 Influencia dependiente de la concentración de R- y S-flurbiprofeno sobre la activación del factor de transcripción NF- κ B en células RAW. El análisis por retención en gel (Electro Mobility-Shift Assay; DIG Gel Shift Kit, de la entidad Boehringer Mannheim) muestra que un LPS (1 μ g/ml) conduce a una activación del NF- κ B (complejo con p50/p65 del NF- κ B) (pistas n^{os} 2 y 10). Unas concentraciones micromolares de R-flurbiprofeno (pistas n^o 3, 4, 5, 6, 7 frente a la pista n^o 2 como testigo) estaban en la situación de inhibir esta activación del NF- κ B inducida por el LPS. Una evaluación densitométrica dio como resultado que el S-flurbiprofeno era aproximadamente 100 veces menos potente en lo que se refiere a estas propiedades (pista n^o 11, 12, 13, 14, frente a la pista n^o 10 como testigo). Las pistas n^o 1 y 8 muestran en cada caso células testigo no estimuladas.

40 Puesto que el factor de transcripción nuclear NF- κ B es responsable, entre otras cosas, de la formación de una serie de enzimas con propiedades proinflamatorias y formadoras de edemas, se determinó la influencia del R-flurbiprofeno sobre el edema de la pata de una rata, inducido por zimosan (el método se ha descrito en la cita de: Meller ST y Gebhart GF: Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat (El zimosan intraplantar como un modelo fiable y cuantificable de la hiperalgesia térmica y mecánica en la rata; European Journal of Pain, 1, 43-52 (1997)). Las Figuras 3 a-c recopilan los resultados.

Figuras 3a-c

50 Aumento dependiente del tiempo del volumen de la pata de una rata (medido con un pletismógrafo) después de una aplicación por vía intraplantar de zimosan. Después de una aplicación de zimosan [Meller y Gebhart (véase más arriba)] en una pata trasera de la rata se llega a un aumento del volumen de la pata como signo de una inflamación (grupo placebo, aplicación del vehículo = tampón fosfato (PP)).

55 Debido al efecto inhibitor del R-flurbiprofeno sobre la activación del NF- κ B, en el caso de unas dosificaciones situadas en el intervalo comprendido entre 1 y 27 mg/kg de peso corporal (aplicación: por vía intraperitoneal) se puede observar una sorprendente disminución del volumen de la pata. Este efecto era especialmente pronunciado entre las horas 2^a y 6^a después de la aplicación del zimosan. La dexametasona (0,5 mg/kg de peso corporal), que es un conocido agente inhibidor de la activación del NF- κ B, se empleó como testigo positivo. El S-flurbiprofeno mostró, como era de esperar, asimismo una reducción del volumen de la pata, no siendo explicable este efecto, no obstante, por medio de una inhibición de la activación del NF- κ B, sino por medio de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias. El S-flurbiprofeno es un conocido agente inhibidor de las ciclooxigenasas.

Fig. 4

65 Recopilación de los efectos de 9 mg/kg de R-flurbiprofeno, de 9 mg/kg de S-flurbiprofeno y de 0,5 mg/kg de dexametasona frente al placebo (V) durante 24 horas. Los efectos después de la aplicación de 9 mg/kg de R-flurbiprofeno eran comparables con los que se obtuvieron después de la aplicación de 0,5 mg/kg de dexametasona.

ES 2 280 196 T3

La preparación y la separación quiral de los ácidos arilpropiónicos y de sus derivados, son conocidas. A modo de ejemplo se remite al documento WO 93-17677 y a la bibliografía allí citada.

Como derivados de ácidos arilpropiónicos se entienden, conforme al invento, los derivados retrodesdoblados en los ácidos arilpropiónicos en el tracto gastro/intestinal (en el caso de una aplicación por vía oral) o respectivamente en la sangre, tales como ésteres alquílicos con 1-6 átomos de C, que pueden contener eventualmente grupos amino o hidroxilo, amidas o alquil-amidas con 1-6 átomos de C, así como las sales farmacéuticamente compatibles, en particular una sal de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo, de amonio o de un aminoácido, de manera preferida un lisinato, un megluminato, trometamina, un arginato o una sal de aluminio. También son conocidos tales compuestos.

La importancia de una administración profiláctica o terapéutica de un R-ácido arilpropiónico en el caso del tratamiento agudo o crónico de enfermedades, variará de modo correspondiente a la intensidad de los trastornos que se hayan de tratar. La dosis y la frecuencia de las dosificaciones se diferenciarán asimismo de un modo correspondiente a la edad, al peso corporal y a la reacción de los pacientes individuales. Por lo general, la dosis diaria de un R-ácido arilpropiónico para los trastornos presentemente descritos, debería estar situada entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 2.000 mg, administrada en una o varias tomas. De manera preferida, la dosis diaria se sitúa entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, administrada en una o varias tomas. Al realizar la asistencia del paciente, se debería comenzar el tratamiento con una dosificación más baja, que se debería aumentar posiblemente desde 200 mg y hasta aproximadamente 1.000 mg o una más alta, según sea la reacción general del paciente. Además, se recomienda, que los lactantes, los niños, los pacientes de más de 65 años y los que tienen una función perjudicada de los riñones o del hígado, reciban en primer lugar una dosis más baja, y sean valorados, basándose en la reacción individual y en el nivel en sangre. En algunos casos, puede ser necesario aplicar una dosificación situada fuera de estos intervalos, lo cual resulta evidente para un experto en la especialidad. Además se señala que el médico de cabecera o el médico especialista clínico, que se ocupa del tratamiento, sabe, en conexión con la reacción general del paciente, cómo y cuándo se ha de interrumpir, reajustar o detener el tratamiento. El modo de expresión “una cantidad, que es suficiente para la inhibición del NF- κ B, pero que no basta para provocar reacciones desventajosas (una inhibición de la síntesis de las prostaglandinas)”, está abarcado por las cantidades de dosificación antes indicadas y por las instrucciones de dosificación. Se puede aplicar cualquier modo arbitrario de la administración a fin de abastecer a los pacientes con una dosificación eficaz del R-ácido arilpropiónico. Se pueden utilizar por ejemplo formas de administración por las vías oral, rectal, transdérmica, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), intratecal, epi- o peridural y otras formas similares. Formas posibles de aplicación son p.ej. tabletas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, parches, emplastos y similares.

Las formulaciones farmacéuticas comprenden un ácido R-arilpropiónico como sustancia activa o un derivado farmacéuticamente compatible de éste y una sustancia de vehículo farmacéuticamente compatible, y facultativamente otros aditivos terapéuticos.

Los modos de expresión “derivados farmacéuticamente compatibles” o “un derivado farmacéuticamente compatible de éste” se refieren a derivados que se han preparado a partir de ácidos o bases no tóxicos, farmacéuticamente compatibles, inclusive ácidos y bases de tipo inorgánico y ácidos y bases de tipo orgánico. Puesto que el componente del presente invento es ácido, se pueden preparar derivados con bases no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, inclusive bases inorgánicas y orgánicas. Adecuados derivados adicionales de carácter básico, farmacéuticamente compatibles, para el componente del presente invento, comprenden sales metálicas, preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibencil-etilendiamina, colina, dietanol-amina, etilen-diamina, meglumina (N-metil-glucamina), trometamina, arginina y alquil-aminas con 1-6 átomos de C.

Las formulaciones abarcan unas formulaciones tales como suspensiones, soluciones, elixires y aerosoles. Sustancias de vehículo, tales como almidones, azúcares, celulosas microcristalinas, agentes diluyentes, agentes coadyuvantes de granulación, agentes de deslizamiento y lubricantes, agentes aglutinantes, disolventes, y similares, se pueden utilizar en el caso de las formas de aplicación orales sólidas. Las formas de aplicación orales sólidas (tales como polvos, cápsulas y tabletas), son preferidas con respecto a las formas de aplicación orales líquidas. La forma de aplicación oral sólida preferida la constituyen las tabletas. Las tabletas se pueden revestir, a deseo, con agentes de revestimiento normalizados, que contienen agua o están exentos de agua.

Adicionalmente a las formas de aplicación usuales que arriba se han expuesto, el componente conforme al invento se puede administrar con agentes de por sí conocidos en una forma que se anega de manera retardada y/o que se anega con rapidez. Por ejemplo, unos aditivos hidrofugantes a formas de aplicación por vía oral actúan retardando la disolución, unos agentes disgregantes y agentes tensioactivos actúan favoreciendo la disolución y, por consiguiente, acelerándola y, tal como es sabido, ambas formas se pueden mezclar en forma de granulados, a fin de dejar que una parte de la sustancia activa se anegue con rapidez y el resto se anegue de manera retardada.

Las formulaciones farmacéuticas, que son apropiadas para la forma de aplicación por vía oral, pueden contener como unidades separadas, tales como cápsulas, grageas o tabletas, o como aerosoles, en cada caso una cantidad preestablecida de la sustancia activa en forma de un polvo o granulado, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso, en un líquido no acuoso, en una emulsión del tipo de aceite en agua o en una emulsión líquida del tipo de agua en aceite. Tales formulaciones se pueden preparar según cualquier método farmacéutico, pero todos los métodos implican una entremezcladura de la sustancia activa con una sustancia de vehículo, que se compone de uno o

ES 2 280 196 T3

varios de los componentes necesarios. Por lo general, las formulaciones se preparan mediante una entremezcladura a fondo y uniforme de la sustancia activa con sustancias líquidas de vehículo o sustancias sólidas de vehículo finamente trituradas, o con ambas, y luego, en el caso de que sea necesario, mediante moldeo del producto a la forma de aplicación deseada.

5

Por ejemplo, se puede producir una tableta mediante prensado o moldeo, facultativamente con uno o varios componentes adicionales. Las tabletas prensadas se pueden producir mediante prensado en un dispositivo correspondiente, cuando la sustancia activa se presenta en una forma capaz de corrimiento, tal como un polvo o granulado, facultativamente mezclado con un agente aglutinante, un agente de deslizamiento, un diluyente inerte, o con un agente dispersante o activo superficialmente. Las tabletas moldeadas se pueden producir también mediante moldeo de una mezcla de los componentes pulverizados, humedecidos con un diluyente líquido inerte, en un dispositivo adecuado, y mediante una subsiguiente desecación. De manera preferida, cada tableta contiene entre 200 y 1.000 mg de la sustancia activa, y cada gragea o cápsula contiene entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 600 mg de la sustancia activa. De manera especialmente preferida, la tableta, gragea o cápsula contiene una de dos dosificaciones, a saber de 15 200 mg ó 500 mg de la sustancia activa.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de los R-ácidos arilpropiónicos R-flurbiprofeno, R-ketoprofeno, R-naproxeno y/o R-ácido tiaprofé-
nico o sus derivados, para la preparación de medicamentos humanos, para el combate contra enfermedades mediante la
inhibición de la cascada de activación del NF- κ B, escogidas entre el conjunto formado por enfermedades reumáticas,
asma, choque, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, daños
por radiaciones, arteriosclerosis y reacciones de rechazo después de trasplantes de tejidos u órganos, conteniendo los
agentes los R-ácidos arilpropiónicos en una cantidad de 200 - 1.000 mg/dosis.

10 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque los agentes contienen el R-ácido arilpro-
piónico en una cantidad de 200 - 500 mg/dosis.

15 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque los R-ácidos arilpropiónicos o los R-
derivados de ácidos arilpropiónicos contienen menos de un 1% de S-ácidos arilpropiónicos o de S-derivados de ácidos
arilpropiónicos.

20 4. Utilización de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque las sustancias activas se presentan
en forma de una sal de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo, de amonio o de un aminoácido, de manera
preferida como un lisinato, un megluminato, trometamina, un arginato o una sal de aluminio.

5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, **caracterizada** porque los medicamentos contienen usuales
sustancias coadyuvantes y de vehículo.

25

30

35

40

45

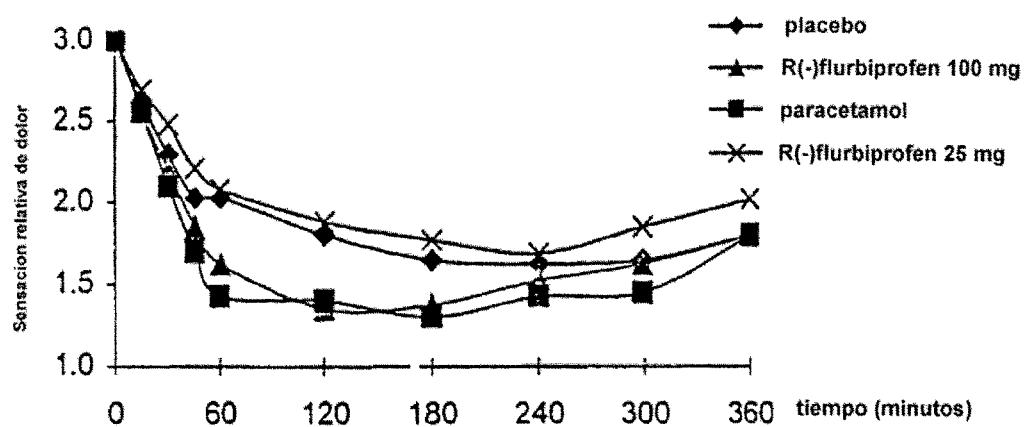
50

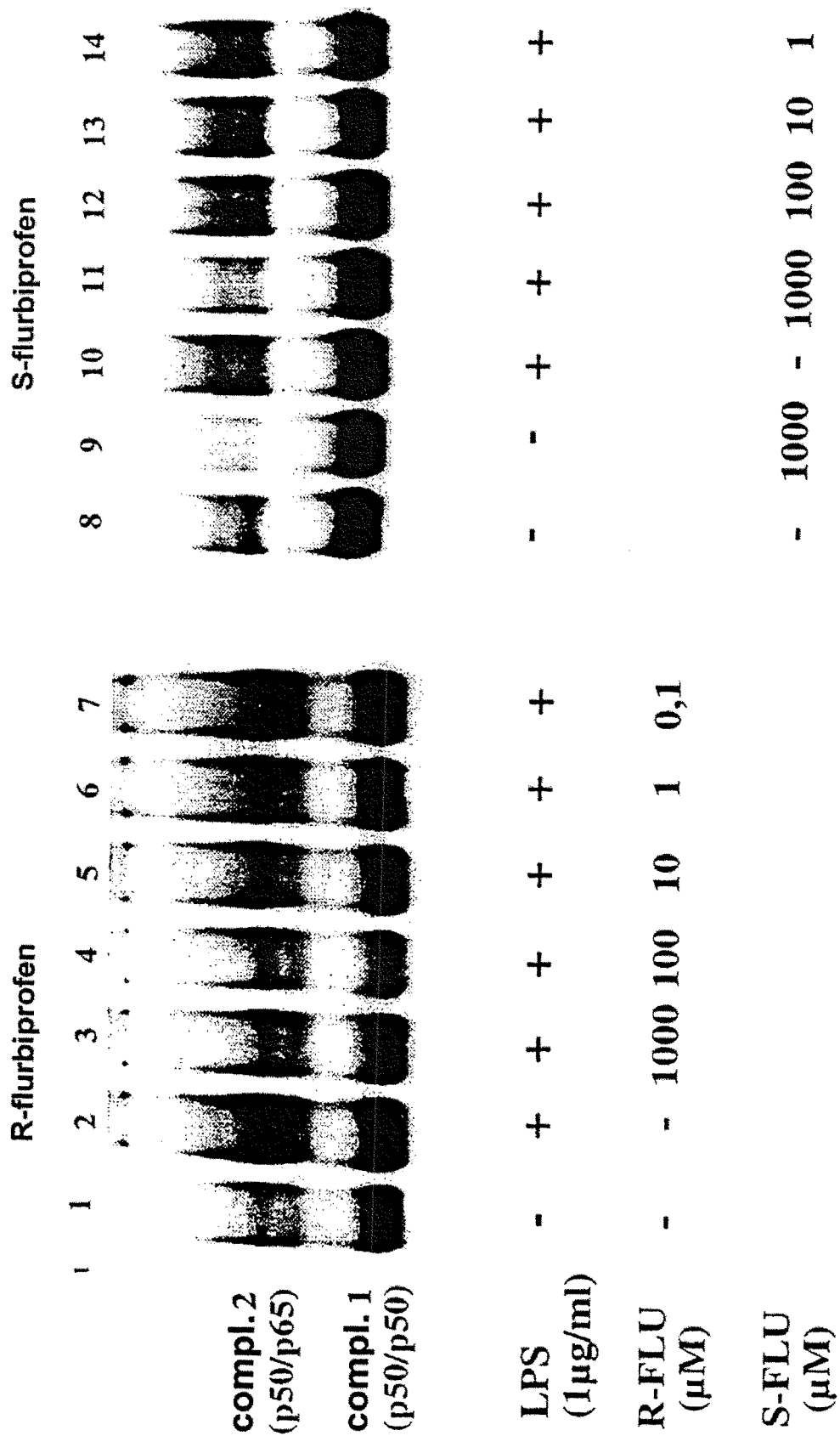
55

60

65

Fig. 1:





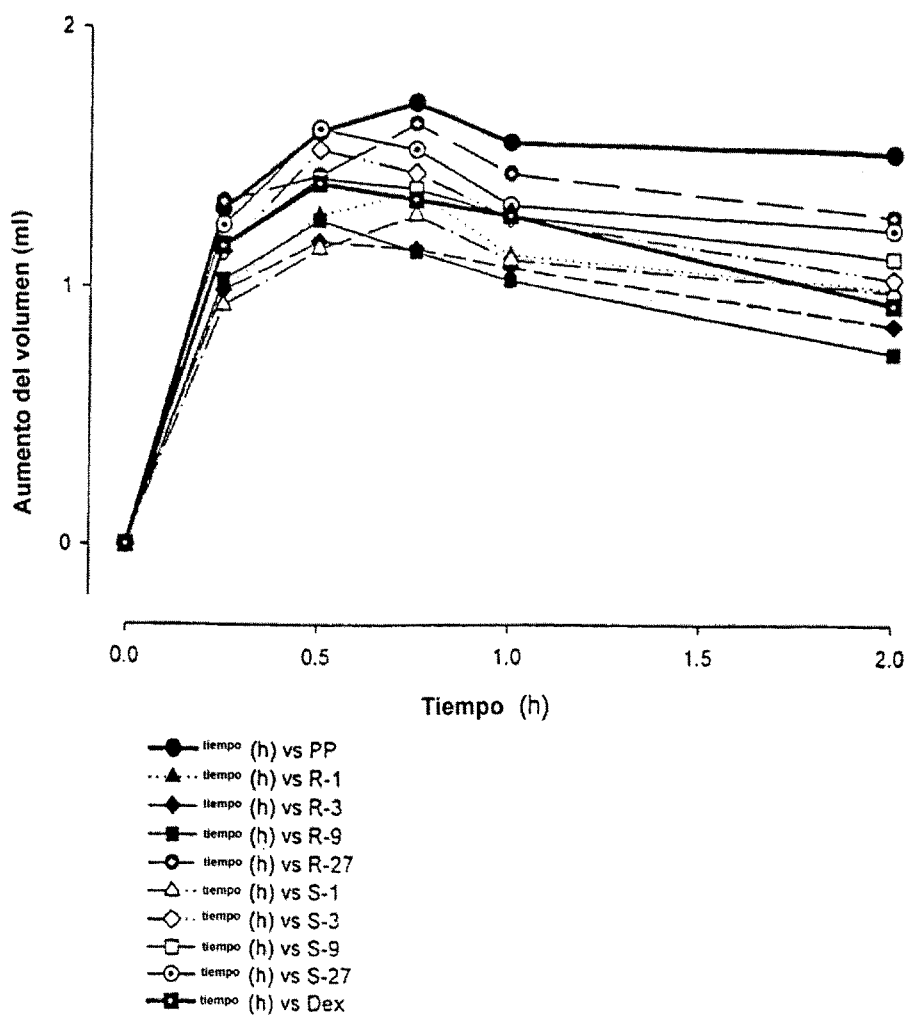


Fig. 3a

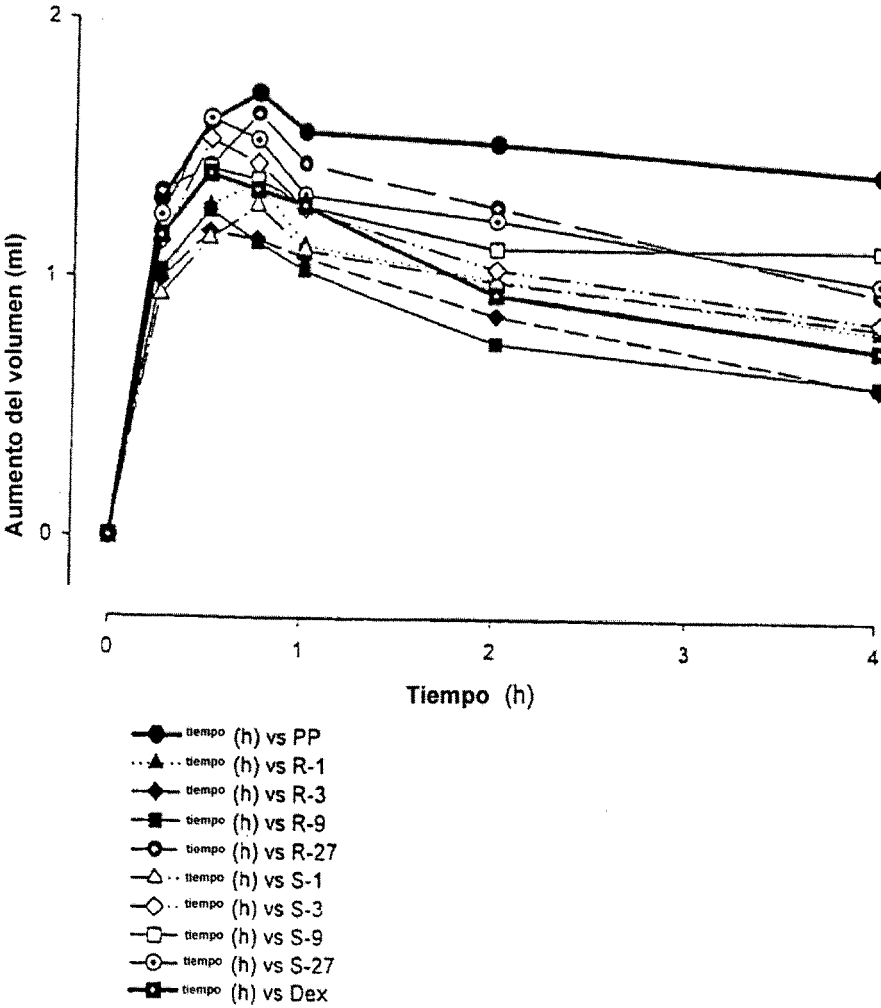


Fig. 3b

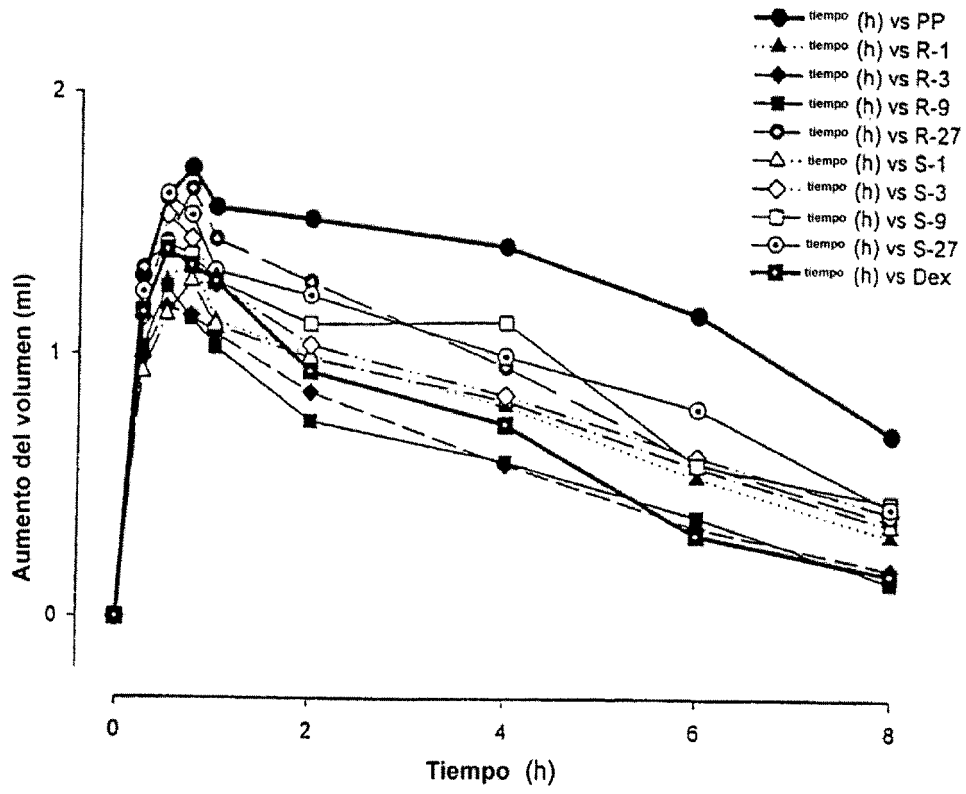


Fig. 3c

Fig. 4:

