

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 508**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2019 PCT/KR2019/003794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019 WO19194494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2019 E 19781046 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3777848**

54 Título: **Composición para la prevención o el tratamiento del accidente cerebrovascular**

30 Prioridad:

04.04.2018 KR 20180039368

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

73 Titular/es:

**NEUROBIOGEN CO., LTD. (100.0%)
502ho, 302, Galmachi-ro, Jungwon-gu
Seongnam-si Gyeonggi-do 13201, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, KI DUK;
LEE, CHANGJOON;
OH, SOO-JIN;
PAE, AE NIM;
LIM, SANG MIN;
PARK, JONG HYUN;
NAM, MIN-HO;
KIM, HYOUNG IHL;
PARK, JI YOUNG y
CHO, JONGWOOK**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 984 508 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

Composición para la prevención o el tratamiento del accidente cerebrovascular

5 [Campo técnico]

[0001] La presente invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Los métodos de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, a los que se hace referencia en esta descripción, no forman parte de la presente invención como tales, pero se describen en el presente documento en relación con compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en dichos métodos para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, según la presente invención.

[0002] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un accidente cerebrovascular y a una composición alimenticia o de pienso para su uso en un método para paliar un accidente cerebrovascular, donde cada una contiene metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida.

[Técnica anterior]

[0003] El accidente cerebrovascular es una enfermedad cerebrovascular, y es una de las tres causas principales de muerte junto con las cardiopatías y el cáncer, y es la enfermedad que afecta con mayor frecuencia al pronóstico de la esperanza de vida y al aumento de la edad de la población a medida que su frecuencia aumenta gradualmente. Se sabe que la hipertensión, la hiperlipidemia, la aterosclerosis y la hipercolesterolemia son factores de riesgo importantes para el accidente cerebrovascular.

[0004] En rasgos generales, los accidentes cerebrovasculares se dividen en dos tipos de accidente cerebrovascular, a saber, accidente cerebrovascular isquémico provocado por isquemia de tejido cerebral causada por la reducción o bloqueo del suministro de sangre al tejido cerebral, y accidente cerebrovascular hemorrágico, que provoca hemorragia en el tejido cerebral causada por la rotura de vasos sanguíneos. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos representan aproximadamente el 80 % de todos los casos de accidente cerebrovascular. La tasa de mortalidad por accidentes cerebrovasculares está aumentando cada año en países extranjeros así como en Corea, y actualmente existe un gran interés en desarrollar fármacos para tratar los accidentes cerebrovasculares.

[Documento de la técnica anterior]

[Documento de patente]

[0005]

(Documento de patente 1) Patente coreana n.º 10-1795562

(Documento de patente 2) Patente coreana n.º 10-1781060

(Documento de patente 3) US 2017/0273968 se refiere a métodos de rehabilitación de trastornos neurológicos, incluyendo déficits neurológicos asociados con neurotraumas tales como accidente cerebrovascular y lesión cerebral traumática, y al uso en tales métodos de inhibidores de la MAO-B.

[Divulgación]

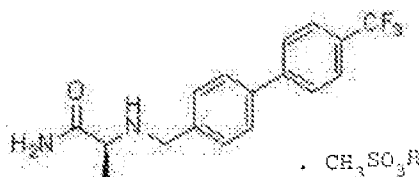
[Problema técnico]

[0006] Los presentes inventores han descubierto que el compuesto metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida de la presente invención tiene los efectos de restaurar la función motora deteriorada a causa de un accidente cerebrovascular y de reducir el tamaño del infarto en una cápsula interna y, por lo tanto, es útil para la prevención y el tratamiento del accidente cerebrovascular. Basándose en este hallazgo, se ha completado la presente invención.

[Solución técnica]

[0007] Según un aspecto de la presente invención, los anteriores y otros objetos se pueden lograr mediante la provisión de una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar los accidentes cerebrovasculares, que contiene un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como principio activo, y donde el compuesto o sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra a un sujeto a una dosis que va de 1 a 1000 mg/kg.

[Fórmula 1]



[0008] En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición alimenticia o de pienso para su uso en un método para paliar los accidentes cerebrovasculares que contiene el compuesto como principio activo.

[Efectos ventajosos]

[0009] La composición que contiene el compuesto de la Fórmula 1 de la presente invención tiene excelentes efectos para prevenir, paliar y tratar los accidentes cerebrovasculares, al restaurar el deterioro de las funciones motoras causado por un accidente cerebrovascular y reducir el tamaño de un infarto en una cápsula interna.

[Descripción de los dibujos]

[0010]

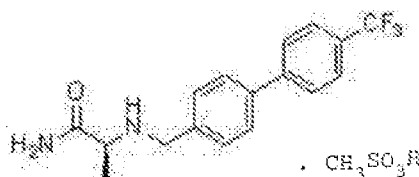
La Figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra un modelo de accidente cerebrovascular en roedores; En la Figura 2 se muestra un efecto de recuperación de las funciones motoras en un modelo de accidente cerebrovascular en roedores a través de la administración de KDS2010, más particularmente, la Figura 2A es un diagrama en el que se muestra el período experimental total y el período de administración del fármaco, la Figura 2B es una imagen en la que se muestra una prueba de tarea de alcance de un solo pellet (SPRT), en las Figuras 2C y 2D se muestran puntuaciones de SPRT, en la Figura 2E se muestra una prueba del cilindro, y en las Figuras 2F y 2G se muestra el uso deteriorado de la extremidad anterior (%) y el uso de la extremidad anterior opuesta durante ciclos en total en la prueba del cilindro (Simulación: grupo de control normal, Accidente cerebrovascular: modelo de accidente cerebrovascular, Accidente cerebrovascular + rehabilitación: modelo de accidente cerebrovascular entrenado con rehabilitación, Accidente cerebrovascular + KDS2010: modelo de accidente cerebrovascular al que se ha administrado un fármaco, Accidente cerebrovascular + rehabilitación + KDS2010: modelo de accidente cerebrovascular al que se ha administrado un fármaco y entrenado con rehabilitación); y en la Figura 3 se muestra un efecto de la administración de KDS2010 en la recuperación de tejido cerebral con lesión en el modelo de accidente cerebrovascular en roedores.

[Mejor modo]

[0011] A continuación, se describirá en detalle la presente invención. Mientras tanto, cada descripción y forma de realización divulgada en la presente invención puede aplicarse a otras descripciones y formas de realización. Es decir, todas las combinaciones de diversos elementos descritos en la presente invención caen dentro del alcance de la presente invención. Además, el alcance de la presente invención no está limitado por la descripción específica que se proporciona a continuación.

[0012] En un aspecto para lograr el objeto de la presente invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un accidente cerebrovascular, que comprende un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como principio activo:

[Fórmula 1]



donde el compuesto o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra a un sujeto a una dosis que va de 1 a 1000 mg/kg.

[0013] En la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula 1 es metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometil bifenil-4-il)metil)amino)propanamida. En la presente invención, el compuesto puede denominarse "KDS2010".

5 [0014] Aunque el estudio de la actividad farmacológica específica del compuesto todavía está en curso, hasta la fecha no se ha revelado si el compuesto tiene o no efectos directos de prevención y tratamiento de los accidentes cerebrovasculares.

10 [0015] En la presente invención, no hay limitación particular en cuanto al método para obtener el metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometil bifenil-4-il)metil)amino)propanamida, y el compuesto puede sintetizarse químicamente mediante un método conocido en la técnica, o puede seleccionarse de las sustancias disponibles en el mercado.

15 [0016] El metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometil bifenil-4-il)metil)amino)propanamida de la presente invención puede estar presente en una forma solvatada o una forma no solvatada. El metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometil bifenil-4-il)metil)amino)propanamida de la presente invención puede estar presente en una forma cristalina o amorfa, y todas estas formas físicas caen dentro del alcance de la presente invención.

20 [0017] La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir no solo el compuesto representado por la Fórmula 1, sino también una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa una sal del compuesto en combinación con otra sustancia, y se refiere a una sustancia capaz de mostrar una actividad farmacológicamente similar.

25 [0018] Los tipos de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato o sulfato, y sales de ácidos orgánicos tales como carboxilato o sulfonato. Además, el tipo de carboxilato incluye, pero no se limita a, acetato, maleato, fumarato, malato, citrato, tartrato, lactato o benzoato. Además, el tipo de sulfonato incluye, pero no se limita a, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato o naftalendisulfonato.

30 [0019] Como se usa en el presente documento, el término "accidente cerebrovascular" significa un síntoma de un defecto neurológico local que está causado repentinamente por una anomalía en el flujo sanguíneo cerebral. Tal accidente cerebrovascular puede incluir un infarto cerebral, en el que la muerte de las células cerebrales está causada por el bloqueo de los vasos sanguíneos cerebrales debido a coágulos de sangre o similares, o hemorragia cerebral causada por la rotura de vasos sanguíneos cerebrales. Los síntomas específicos del accidente cerebrovascular incluyen cefalea repentina y vómitos, hemiparálisis o parálisis de partes del cuerpo, parálisis sensorial y pérdida de sensación en partes del cuerpo, trastornos del lenguaje (disfasia o trastorno de la pronunciación), trastornos de los nervios faciales, ataxia y similares. El accidente cerebrovascular en la presente invención puede significar parálisis.

40 [0020] La composición farmacéutica de la presente invención puede ejercer efectos de restauración del deterioro de las funciones motoras causado por un accidente cerebrovascular y de reducción del tamaño del infarto en una cápsula interna.

45 [0021] En una forma de realización específica de la presente invención, el resultado del tratamiento de un modelo de accidente cerebrovascular en animales con el compuesto de la fórmula 1 de la presente invención muestra que se facilitó la recuperación de la función motora y se redujo el tamaño del infarto en una cápsula interna, en comparación con un modelo de accidente cerebrovascular en animales al que no se administró el fármaco (figuras 2 y 3).

50 [0022] El resultado demostró que la composición que contiene el compuesto de la Fórmula 1 de la presente invención tiene un excelente efecto de prevención o tratamiento de los accidentes cerebrovasculares.

55 [0023] Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a cualquier acción que inhiba o retrase el inicio de un accidente cerebrovascular a través de la administración de la composición que contiene el compuesto de la Fórmula 1 de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a cualquier acción que palie o altere beneficiosamente los síntomas de la enfermedad a través de la administración de la composición que contiene el compuesto de la Fórmula 1 de la presente invención.

60 [0024] La forma farmacéutica de la composición para prevenir o tratar accidentes cerebrovasculares de la presente invención puede ser una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y la composición puede usarse sola o unida a o combinada adecuadamente con otro compuesto farmacéuticamente activo.

65 [0025] La composición para prevenir o tratar el accidente cerebrovascular de la presente invención puede incluir además un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0026] La composición para prevenir o tratar accidentes cerebrovasculares de la presente invención se puede preparar en una formulación farmacéutica usando un método ampliamente conocido en la técnica para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración a un mamífero. En la preparación de la formulación, preferiblemente, el principio activo se mezcla o se diluye con un vehículo o se encapsula en un vehículo en forma de un recipiente.

[0027] Por consiguiente, la composición para prevenir o tratar el accidente cerebrovascular de la presente invención se usa como una formulación oral, tal como un polvo, gránulo, comprimido, cápsula, suspensión, emulsión, jarabe o aerosol, o una formulación tal como una preparación externa, supositorio o solución inyectable estéril, según un método convencional. La composición puede incluir además un vehículo, excipiente y diluyente adecuados de uso común en la preparación de composiciones.

[0028] Por ejemplo, el vehículo que puede incluirse en la composición de la presente invención incluye, pero no se limita a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábica, alginato, gelatina, fosfato cálcico, silicato cálcico, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y similares. La preparación se lleva a cabo usando un diluyente o excipiente común tal como una carga, extensor, aglutinante, humectante, disgregante o tensioactivo.

[0029] Las formulaciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, cápsulas y similares, y la formulación sólida se prepara mezclando al menos un excipiente tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa o gelatina. Además, también se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio y talco, además de excipientes simples.

[0030] Las formulaciones líquidas para la administración oral incluyen suspensiones, líquidos/soluciones, emulsiones, jarabes y similares. Además de los diluyentes simples de uso común, agua y parafina líquida, también se pueden incluir diversos excipientes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, fragancias y conservantes.

[0031] Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Los disolventes y suspensiones no acuosos pueden incluir propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres inyectables tales como oleato de etilo. Como base para los supositorios, se pueden usar Witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina y glicerogelatina.

[0032] La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse como un único agente terapéutico o en combinación con otro agente terapéutico, y puede administrarse secuencial o simultáneamente con un agente terapéutico convencional. La composición farmacéutica puede administrarse una o varias veces. Teniendo en cuenta todos los factores descritos anteriormente, es importante administrar la composición en una cantidad capaz de obtener el efecto máximo en una cantidad mínima sin provocar efectos secundarios, y tal cantidad la pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica.

[0033] Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la introducción de la composición farmacéutica de la presente invención en un paciente mediante cualquier método adecuado, y la vía de administración de la composición de la presente invención puede ser cualquiera de una variedad de vías orales o parenterales que permitan que la composición llegue al tejido donde se desea que actúe.

[0034] El método de administración de la composición farmacéutica según la presente invención no está particularmente limitado, y puede ser cualquier método comúnmente usado en la técnica. Como ejemplo no limitativo del método de administración, la composición puede administrarse mediante un método de administración oral o parenteral. La composición farmacéutica según la presente invención se puede preparar en diversas formulaciones según un método de administración deseado.

[0035] La frecuencia de administración de la composición de la presente invención no está particularmente limitada, pero puede ser una vez al día o varias veces al día en porciones.

[0036] Una dosis diaria de la composición que contiene el compuesto de la Fórmula 1 de la presente invención como principio activo es de 1 a 1000 mg/kg, preferiblemente de 11 a 100 mg/kg, y la composición puede administrarse una o varias veces en porciones.

[0037] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición alimenticia o de pienso para su uso en un método para paliar los accidentes cerebrovasculares que contiene el compuesto representado por la fórmula 1 como principio activo.

[0038] La composición alimenticia para prevenir o paliar los accidentes cardiovasculares de la presente invención incluye formulaciones tales como pastillas, polvos, gránulos, agentes de acupuntura, comprimidos, cápsulas o líquidos, y los alimentos a los que se puede añadir la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, diversos alimentos, tales como bebidas, chicle, té, complejos vitamínicos y suplementos alimenticios para la salud.

[0039] La composición alimenticia para prevenir o paliar el accidente cerebrovascular de la presente invención puede incluir, como ingrediente esencial, la composición o un componente activo de esta o una sal fisiológicamente aceptable de esta, y no hay limitación particular en cuanto a otros ingredientes. De manera similar a los alimentos comunes, la composición alimenticia puede incluir además ingredientes adicionales tales como diversos extractos herbales, aditivos para suplementos alimenticios o carbohidratos naturales.

[0040] Como se ha mencionado anteriormente, también se pueden añadir aditivos para suplementos alimenticios, y los aditivos para suplementos alimenticios incluyen aditivos alimentarios de uso común en la técnica, por ejemplo, aromatizantes, aromas, colorantes, cargas, estabilizantes y similares.

[0041] Los ejemplos de los carbohidratos naturales incluyen azúcares convencionales que incluyen monosacáridos tales como glucosa y fructosa, disacáridos tales como maltosa y sacarosa, polisacáridos tales como dextrina y ciclodextrina, y alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol y eritritol. Además de los ingredientes descritos anteriormente, se pueden usar ventajosamente aromatizantes naturales (por ejemplo, rebaudiósido A, glicirricina o similares) y aromatizantes sintéticos (sacarina, aspartamo o similares) como aromatizantes.

[0042] Además de los ingredientes descritos anteriormente, la composición alimenticia para prevenir o paliar los accidentes cerebrovasculares de la presente invención puede incluir una variedad de nutrientes, vitaminas, minerales (electrolitos), aromatizantes tales como aromatizantes sintéticos y aromatizantes naturales, colorantes y cargas (tales como queso o chocolate), ácido péctico y sales de este, ácido alginico y sales de este, ácidos orgánicos, espesantes coloidales protectores, agentes de ajuste del pH, estabilizantes, conservantes, glicerina, alcohol, carbonizantes usados en bebidas carbonatadas y similares. Además, la composición alimenticia puede incluir zumo de fruta natural y pulpa de fruta para la producción de bebidas de zumo de fruta y bebidas vegetales. Estos ingredientes pueden usarse solos o en combinación.

[0043] En la presente invención, el suplemento alimenticio para la salud incluye un alimento funcional para la salud, un alimento para la salud y similares.

[0044] El término "alimento funcional para la salud" tiene el mismo significado que alimento para uso sanitario especial (FoSHU), y significa un alimento que tiene excelentes efectos farmacéuticos y medicinales, que se procesa para proporcionar de manera eficiente las funciones de biorregulación y suministro nutricional. En este caso, "función" (o "funcional") significa obtener efectos útiles para aplicaciones de salud, tales como control de nutrientes o acciones fisiológicas en las estructuras y funciones del cuerpo humano. El alimento de la presente invención puede producirse mediante un método de uso común en la técnica, y puede producirse añadiendo materias primas e ingredientes añadidos convencionalmente en la técnica. Además, cualquier formulación del alimento también puede usarse sin limitación, siempre que sea aceptable como alimento. La composición alimenticia de la presente invención puede prepararse en diversos tipos de formulaciones y tiene la ventaja de estar libre de efectos secundarios que pueden producirse tras la administración a largo plazo del fármaco porque contiene alimento como materia prima, a diferencia de los fármacos generales. Además, gracias a su excelente portabilidad, el alimento según la presente invención puede tomarse como un suplemento para mejorar los efectos de prevenir o paliar los accidentes cerebrovasculares.

[0045] La composición de pienso de la presente invención puede significar cualquier dieta natural o artificial adecuada, comida única o componente de la misma que coma, tome o digiera un animal, y puede prepararse de diversas formas conocidas en la técnica.

[0046] El tipo de pienso no está particularmente limitado, y se puede usar un pienso de uso común en la técnica. Los ejemplos no limitativos del pienso incluyen alimentos vegetales tales como cereales, nueces, subproductos de procesamiento de alimentos, algas, fibra, subproductos farmacéuticos, grasas y aceites, almidones, cucurbitáceas o subproductos de cereales; y alimentos animales tales como proteínas, sustancias inorgánicas, grasas y aceites, minerales, grasas y aceites, proteínas unicelulares, zooplancton y alimentos. Estos ingredientes pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más de ellos.

[0047] Para la administración, además del compuesto descrito anteriormente, la composición de aditivo para pienso de la presente invención puede incluir una combinación de uno o más ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido láctico, fosfatos tales como fosfato de potasio, fosfato de sodio y fosfato polimerizado, y antioxidantes naturales tales como polifenoles, catequina, tocoferol, vitamina C, extractos de té verde, quitosano y ácido tánico, y puede incluir opcionalmente otros aditivos convencionales tales como

reguladores del pH y agentes bacteriostáticos. Además, la composición puede prepararse añadiendo adicionalmente diluyentes, dispersantes, tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

[0048] La composición alimenticia puede administrarse fácilmente en el estado en que puede mezclarse directamente con pienso para animales o combinarse con otros ingredientes. La dosis varía dentro de un amplio intervalo dependiendo de factores tales como el peso del animal, su estado de salud, la dieta, el método de administración y la gravedad de la enfermedad.

[0049] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para prevenir o tratar accidentes cerebrovasculares que incluye administrar el compuesto representado por la Fórmula 1 a un sujeto que no es un ser humano.

[0050] El método para prevenir o tratar accidentes cerebrovasculares puede incluir además un entrenamiento con rehabilitación.

[0051] Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" puede significar cualquier animal, incluyendo un ser humano, que tiene o es probable que desarrolle un accidente cerebrovascular. El animal puede ser un ser humano o un mamífero, tal como una vaca, caballo, oveja, cerdo, cabra, camello, antílope, perro o gato, que requiera tratamiento de síntomas similares, pero no se limita a estos.

[0052] El método para prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares según la presente invención puede incluir específicamente administrar una cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico de la composición a un sujeto que tiene o es probable que desarrolle un accidente cerebrovascular.

[Mejor modelo]

[0053] En lo sucesivo, las configuraciones y efectos de la presente invención se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, será obvio para los expertos en la técnica que estos ejemplos se proporcionan solo para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Método de prueba

1-1. Preparación del fármaco para su administración

[0054] Se preparó un fármaco para determinar el efecto terapéutico de este sobre los accidentes cerebrovasculares. El fármaco destinado a administrarse se preparó como se describe en la patente coreana registrada n.º 10-1746060. Específicamente, se sintetizó metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida, descrito en el Ejemplo 9 según el método de síntesis en el boletín de patentes (en lo sucesivo, denominado "KDS2010").

1-2. Producción de modelo de accidente cerebrovascular en roedores

[0055] Se aplicaron estímulos de luz a la extremidad posterior de la cápsula interna de una rata SD de 9 semanas de edad para producir un modelo animal de infarto cerebral de la materia blanca.

[0056] Específicamente, el animal se anestesió con un fármaco anestésico, una combinación de ketamina (clorhidrato de ketamina, 100 mg/kg) y xilazina (7 mg/kg), y se perforó un orificio en una posición de 2,0 mm hacia atrás y 3,1 mm lateralmente hacia fuera desde el bregma craneal usando estereotaxia, y se insertó una fibra óptica (diámetro interno de 62,5 µm, diámetro externo de 125 µm) a una profundidad de 7,2 mm para llegar a la extremidad posterior de la cápsula interna. Se inyectó rosa de bengala (20 mg/kg) en la vena de la cola, y se hizo una estimulación óptica usando un láser verde de 3,7 mW durante 1,5 minutos a través de una fibra óptica. A continuación, se retiró la fibra óptica y se completó la operación, se inyectó ketoprofeno (2 mg/kg) para el control del dolor y, a continuación, se dejó que el animal se recuperara. Al grupo de control se le inyectó solución salina al 0,9 %, en lugar de rosa de bengala.

[0057] El esquema de la estructura cerebral del modelo animal de infarto cerebral producido se muestra en la Figura 1.

1-3. Administración del fármaco y entrenamiento con rehabilitación

[0058] A las ratas del grupo al que se administró KDS2010 como fármaco se les administró por vía oral una solución de KDS2010 en solución salina a una concentración de 10 mg/kg una vez al día (Figura 2A).

[0059] Las ratas del grupo entrenado con rehabilitación practicaron una tarea de alcance de un solo pellet (SPRT) durante 20 minutos al día durante 3 semanas después de la cirugía de accidente cerebrovascular.

Mientras tanto, las ratas del grupo no entrenado con rehabilitación practicaron la SPRT solo dos veces a la semana durante tres semanas.

1-4. Prueba de comportamiento

[0060] Para determinar el efecto de KDS2010 en modelos de accidente cerebrovascular en roedores, se realizó una prueba del cilindro para determinar la asimetría del uso de la extremidad anterior, y se realizó una tarea de alcance de un solo pellet para evaluar las habilidades motoras complejas.

[0061] Para la prueba del cilindro, los animales se colocaron en un cilindro transparente (20 cm de diámetro y 30 cm de altura) para observar qué extremidad se usaba más al apoyarse en la pared del cilindro con las extremidades anteriores. Se registraron un total de 20 movimientos, y se calculó la relación del uso de la extremidad anterior correspondiente al accidente cerebrovascular y la extremidad anterior opuesta durante el número total de ciclos.

[0062] Para la tarea de alcanzar un solo pellet, se usó una caja de resina acrílica (45 cm x 13 cm x 40 cm) que tenía una ranura vertical de 1 cm en su pared frontal, y se colocó un pellet de azúcar delante de la ranura. Los animales se prepararon para que estuvieran en un estado en el que buscaran alimento manteniéndolos en ayuno hasta que su peso corporal se redujo hasta el 90 % de su peso corporal original. Se calculó la proporción del número de pellets que quedaban en la boca, sin caerse, en 20 pellets en total.

1-5. Tinción de neurofibras

[0063] Para determinar el tamaño del infarto en una cápsula interna, después del ensayo de comportamiento las ratas se sacrificaron para hacer un examen histológico, y se prepararon tejidos cerebrales de estas. Las fibras nerviosas se tiñeron usando el tejido cerebral extraído, un anticuerpo de neurofibras (SMI-31R, Biolegend, CA, EE. UU.) y un kit de tinción con DAB (TL-060-QHD, Thermo, MA, EE. UU.).

Ejemplo 2: Resultados de la prueba

2-1. Determinación del efecto de restaurar las funciones motoras usando la tarea de alcanzar un solo pellet y la prueba del cilindro

[0064] Como puede verse en B a D de la Figura 2, el resultado de la evaluación de la función motora a través de una tarea de alcance de un solo pellet de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 anterior mostró que en el modelo de accidente cerebrovascular en roedores se observó una función motora considerablemente disminuida. El modelo de accidente cerebrovascular en roedores no logró sustancialmente recuperar las habilidades motoras aunque se rehabilitaran mediante entrenamiento después de la inducción del accidente cerebrovascular. Por otro lado, el grupo al que se administró el fármaco KDS2010 y que se entrenó con rehabilitación recuperó la función motora a un nivel casi normal.

[0065] Además, el resultado de la determinación del efecto de restaurar la función motora usando la prueba del cilindro, como se puede observar en E a G de la Figura 2, mostró que el modelo de accidente cerebrovascular en roedores tenía una función motora significativamente deteriorada, mientras que el grupo al que se administró el fármaco (accidente cerebrovascular + KDS2010) recuperó significativamente la función motora en comparación con el grupo de control.

[0066] Por lo tanto, el resultado demostró que la administración del fármaco KDS2010 al modelo de accidente cerebrovascular puede recuperar la función motora deteriorada debido al accidente cerebrovascular.

2-2. Determinación del efecto de restaurar la función motora usando la tarea de alcanzar un solo pellet y la prueba del cilindro

[0067] Las fibras nerviosas se tiñeron de la misma manera que en el Ejemplo 1-5 anterior para observar el tamaño de los infartos en las cápsulas internas.

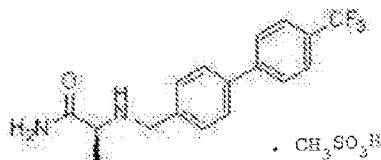
[0068] Como se puede ver en la Figura 3, el resultado mostró que en los modelos de accidente cerebrovascular en roedores aumentó significativamente el tamaño del infarto en las cápsulas internas, mientras que el grupo al que se administró el fármaco (accidente cerebrovascular + KDS) tenía un tamaño del infarto considerablemente mayor en las cápsulas internas que el del grupo de control. En particular, el grupo experimental (accidente cerebrovascular+rehabilitación+KDS), que se sometió a un entrenamiento con rehabilitación en combinación con la administración del fármaco, tuvo tamaños de infarto más reducidos en las cápsulas internas.

[0069] Por lo tanto, el resultado descrito anteriormente mostró que KDS2010 puede reducir el área de infarto y restaurar la función motora, siendo útil de este modo en la prevención o el tratamiento de la parálisis, particularmente de accidentes cerebrovasculares.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un accidente cerebrovascular, que comprende un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como principio activo:

[Fórmula 1]



donde el compuesto o sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra a un sujeto a una dosis diaria que va de 1 a 1000 mg/kg.

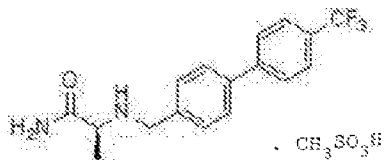
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular isquémico o un accidente cerebrovascular hemorrágico.

3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde la composición facilita la recuperación de la función motora deteriorada a causa del accidente cerebrovascular.

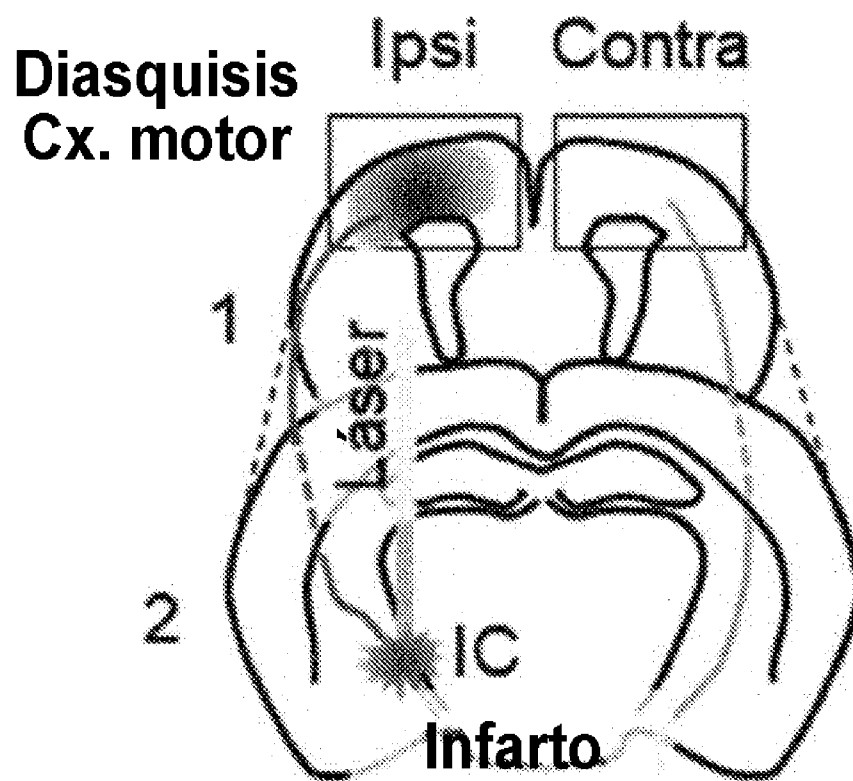
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde la composición reduce el tamaño de un infarto en una cápsula interna.

5. Composición alimenticia o de pienso para su uso en un método para paliar un accidente cerebrovascular que comprende un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 como principio activo:

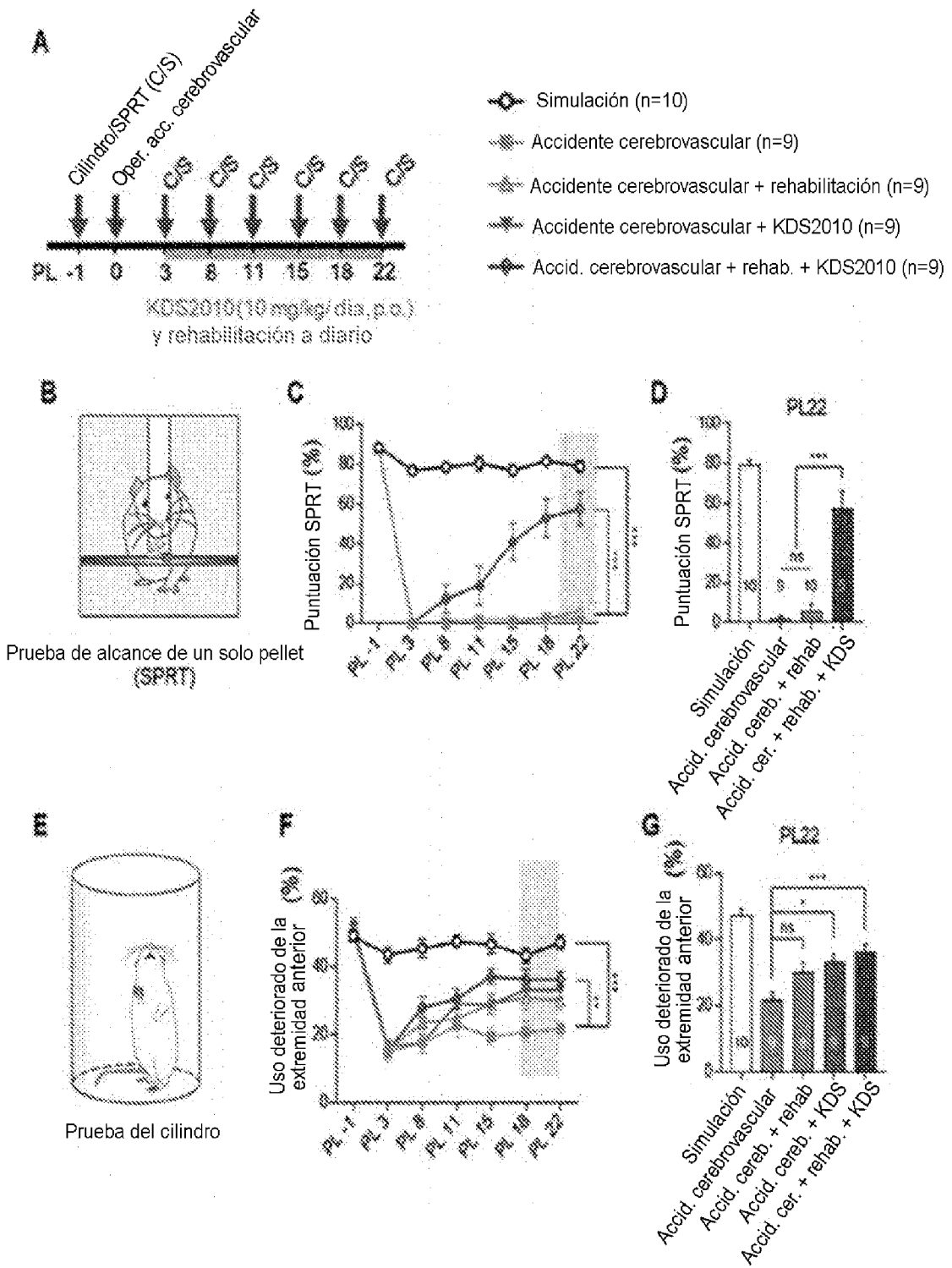
[Fórmula 1]



[Fig 1]



(Fig 2)



[Fig 3]

