



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 987**

51 Int. Cl.:

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07107669 .9**

96 Fecha de presentación : **22.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1832287**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **El uso de antagonistas de los receptores de histamina para la reducción de la presión intracraneal.**

30 Prioridad: **23.11.2001 EP 01204574**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2009

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica, N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Tegtmeier, Frank;**
Janssens, Frans, Eduard;
Leenaerts, Joseph, Elisabeth;
Van Rossem, Koenraad, Arthur;
Alcázar-Vaca, Manuel, Jesús;
Martínez-Jiménez, Pedro;
Bartolomé-Nebreda, José Manuel;
Gómez-Sánchez, Antonio;
Fernández-Gadea, Francisco, Javier y
Van Reempts, Jozef, Leo, Henri

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

El uso de antagonistas de los receptores de histamina para la reducción de la presión intracraneal.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al uso de un antagonista de los receptores de histamina para la reducción de la presión intracraneal (ICP), en particular para la prevención y el tratamiento de presión intracraneal elevada y/o isquemia secundaria, causadas en particular por lesión cerebral, causadas de modo más particular por lesión craneal traumática (TBI) y no traumática.

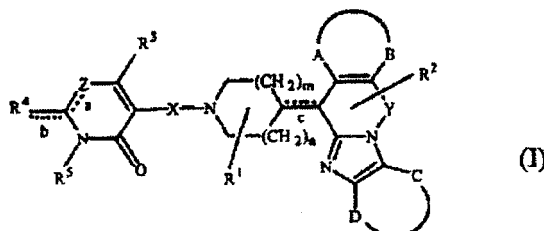
Antecedentes de la invención

La TBI es un problema importante en los países desarrollados. En los EE.UU. cada año aproximadamente 500.000 lesiones de cabeza son lo bastante severas para requerir hospitalización. La mortalidad es alta, y aproximadamente 80.000 de estos pacientes de TBI se enfrentan a una pérdida funcional debilitante de larga duración, 5.000 desarrollan epilepsia y 2.000 viven en un estado vegetativo permanente. La TBI es actualmente la causa principal de muerte e incapacidad en los adultos jóvenes, con un coste estimado en 1989 superior a 25.000 millones de dólares anuales.

El deterioro irreversible primario después de un traumatismo de cerebro incluye hemorragia, contusión, necrosis neuronal y lesión axonal difusa. Este deterioro, junto con depresión cardiovascular y respiratoria posibles, puede inducir características agudas secundarias que incluyen edema (vasogénico y/o celular), hemorragia secundaria, alteraciones del volumen de sangre cerebral (CBV), autorregulación alterada del flujo sanguíneo cerebral (CBF) e isquemia. El edema, la hemorragia y un aumento del CBV harán aumentar el volumen total del cerebro y por consecuencia la presión intracraneal (ICP). Esto puede conducir a su vez a una progresión ulterior de isquemia, infarto, y, en casos severas, herniación del tallo cerebral con posibles depresión respiratoria aguda y muerte. La terapia en la TBI debería estar dirigida por tanto a la interrupción de la cascada patológica y la reducción del volumen cerebral y la ICP. La prevención de un aumento secundario amenazante para la vida en la ICP, que se presenta a menudo p.ej. en la fase post-aguda después de traumatismo o después de resucitación cardiaca, constituye también una diana para el tratamiento farmacológico.

En el momento actual, las herramientas clínicas para la reducción de la ICP son limitadas. Los protocolos del tratamiento estándar incluyen drenaje quirúrgico de los ventrículos, gestión de la presión sanguínea, infusión de manitol, hiperventilación y terapia con barbituratos a dosis alta. Efectos secundarios de los tratamientos no quirúrgicos incluyen isquemia cerebral, efectos de rebote en la ICP y un riesgo incrementado de infecciones bacterianas y sepsis. Asimismo, se han testado diversos compuestos con mecanismos de acción diferentes (v.g. antagonismo de la bradiquinina, antagonismo del calcio, inhibición del estrés oxidante, bloqueo de los receptores de glutamato y anti-epilepsia) en pruebas clínicas que se encuentran en fase II y III o se hallan todavía en fase de investigación (enfoque en el desenlace, no en la ICP). Hasta la fecha, ningún compuesto ha sido aprobado para el tratamiento agudo de la presión intracraneal (K.K. Jain, *Chapter 4: Neuroprotection in Acute Trauma*, "Neuroprotection in CNS Disorders: Commercial Opportunities". A Jain PharmaBiotech Report: 65-73, 2000). Evidentemente, existe necesidad de productos farmacéuticos y/o terapias para el tratamiento de la presión intracraneal elevada (ICP) y/o la isquemia secundaria, causadas en particular por lesión cerebral, de modo más particular causadas por lesión cerebral traumática (TBI).

El documento EP 1451196 A1 describe que derivados tetracíclicos de imidazol sustituidos de acuerdo con la fórmula general (I) son particularmente útiles para la reducción de la presión intracraneal (ICP), en particular para la prevención y el tratamiento de la presión intracraneal elevada y/o la isquemia secundaria, causadas en particular por lesión cerebral, de modo más particular causadas por lesión cerebral traumática (TBI) y no traumática.



El documento EP 1401838 A1 describe que derivados tetracíclicos de imidazol sustituidos de acuerdo con la fórmula general (I) exhiben actividad antagonista de los receptores de H1 y/o H2 de histamina y son particularmente útiles para la fabricación de un medicamento para inmunomodulación en un mamífero, para la supresión de reacciones de hipersensibilidad y/o inflamatorias, y para el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas y afecciones gastrointestinales.

Descripción de la invención

En la actualidad, los autores de la invención han encontrado que compuestos que antagonizan los receptores H1 y/o H2 de histamina (denominados comúnmente anti-histamínicos) son también útiles para la reducción de la presión intracraneal (ICP), en particular para la prevención y el tratamiento de presión intracraneal elevada y/o isquemia secundaria, causadas en particular por lesión cerebral, y causadas de modo más particular por lesión cerebral traumática (TBI) y no traumática.

Característico de todos los compuestos es que los mismos son capaces de reducir fuertemente la presión intracraneal cuando se administran al torrente sanguíneo de un mamífero, en particular por administración intravenosa. Ventajosamente y de modo muy importante, dichos compuestos reducen la ICP teniendo al mismo tiempo poco o ningún efecto sobre la presión sanguínea, en particular un efecto reductor de la presión sanguínea, que es una propiedad sumamente deseada de un fármaco potencial.

Hasta ahora, los antagonistas de los receptor H1 y/o H2 de histamina no se han desarrollado para la reducción de la ICP, en particular para disminución post-traumática de la ICP. Mohanty *et al.* en *Journal of the Neurological Sciences*, 1989, 90: 87-97, observaron que la histamina jugaba un papel en la formación del edema cerebral inducido traumáticamente. El contenido de agua incrementado en el cerebro y los niveles elevados de histamina en plasma y cerebro se prevenían por tratamiento previo con el antagonista del receptor H2 de la histamina cimetidina. En cambio, la mepiramina (un antagonista del receptor H1 de histamina) fallaba en la reducción del contenido cerebral de agua incrementado y los niveles de histamina en plasma y cerebro se mantenían altos. El efecto sobre la ICP, en particular la acción de los antagonistas de histamina *después de* un aumento de la ICP para reducir fuertemente una ICP incrementada no fue investigado ni tampoco lo fue el efecto sobre la presión sanguínea.

Sin pretender limitarse a ello, es la opinión de los inventores que, teniendo en cuenta el hecho de que los antagonistas de receptores de histamina exhiben capacidad para reducir una ICP *normal* en ausencia de edema cerebral y teniendo en cuenta el hecho de que los antagonistas de los receptores de histamina no influyen o influyen sólo marginalmente en la presión sanguínea, un efecto atribuido a la vasodilatación periférica, el mecanismo de acción no es uno que actúe exclusivamente sobre la reducción del edema cerebral ni por vía de vasodilatación, efectos que se conoce en la técnica anterior que tienen lugar en el caso de los anti-histamínicos.

Por tanto, el propósito de la presente invención es proporcionar un nuevo uso para los antagonistas de los receptores H1 y/o H2 de la histamina, en particular para la disminución aguda de la presión intracraneal (ICP), en particular una ICP elevada, de modo más particular una ICP elevada críticamente, y/o prevenir una ICP elevada e isquemia secundaria causadas por lesión cerebral. Muy ventajosamente, los antagonistas de los receptores H1 y/o H2 de la histamina no rebajan o elevan la presión sanguínea en absoluto o sólo en un mínimo.

De acuerdo con la invención, los antagonistas de los receptores H1 y/o H2 de la histamina son antagonistas de los receptores H1 y/o H2 de la histamina conocidos y/o disponibles comercialmente, constituyendo un grupo discreto y limitado de medicamentos fácilmente reconocidos en la técnica.

Hasta ahora, los antagonistas del receptor H1 de histamina se utilizan comúnmente para la inmunomodulación en un mamífero y para la supresión de regiones de hipersensibilidad y/o inflamatorias. En particular, el antagonista del receptor H1 de histamina se selecciona del grupo de acrivastina, alimemazina, antrazolina, astemizol, azatadina, azebastina, bromfeniramina, buclizina, carbinoxamina, carebastina, cetirizina, clorciclizina, clorfeniramina, cinnarizina, clemastina, clemizol, clocinizina, clonidina, ciclizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratidina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, dimetotiazina, difenhidramina, difenilpiralina, doxilamina, ebastina, efetirizina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, levocabastina, loratidina, meclizina, mequitazina, metdilazina, mianserina, mizolastina, niaprazina, noberastina, norastemizol, oxatomida, oxomemazina, fenbenzamina, feniramina, picumast, prometazina, pirilamina, temelastina, terfenadina, trimeprazina, tripelenamina y triprolidina, derivados de los mismos y mezclas de dos cualesquiera o más de los anteriores.

Hasta ahora, los antagonistas del receptor H2 de histamina se utilizan comúnmente para mamíferos que sufren ciertas afecciones gastrointestinales tales como úlceras, dispepsia, diversas indicaciones de reflujo y análogas. En particular, el antagonista del receptor H2 de histamina se selecciona del grupo de ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, tiotidina, zolantidina, derivados de los mismos y mezclas de dos cualesquiera o más de los anteriores.

Asimismo, los antagonistas de los receptores de histamina pueden exhibir a la vez actividad antagonista del receptor histamínico H1 y/o H2, tales como ritanserina.

Asimismo, los antagonistas de los receptores de histamina que tienen actividad antagonista de los receptores H1, H2 y un receptor H1 y/o H2 combinado pueden combinarse para uso.

Si bien todos los compuestos exhiben una depresión acusada de la ICP, los compuestos siguientes han demostrado tener también poco o ningún efecto sobre la disminución de la presión sanguínea: clorciclizina, clorfeniramina, dimetindeno, difenilhidramina, difenilpiralina, hidroxizina, ketotifeno, prometazina, pirilamina, tiotidina, y zolantidina.

Pueden utilizarse estudios *in vitro* para evaluar la actividad antagonista de la histamina de los presentes compuestos utilizando estudios de modelación de receptores apropiados.

Pueden utilizarse estudios *in vivo* para evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos. En este sentido se desarrolló un modelo clínicamente relevante de rata para lesión traumática cerebral (modelo de Lesión Cerrada de Cabeza) y se utilizó para testar los compuestos de acuerdo con la invención (K. Engelborghs *et al.*, *Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury*, *J. Neurosurg.* 89: 796-806, 1998; K. van Rossem *et al.*, *Brain oxygenation after experimental closed head injury*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 471: 209-215, 1999; K. Engelborghs *et al.*, *Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury*, *J. Neurotrauma*, 17(8): 667-677, 2000). En un estudio intracraneal, se indujo hipertensión por una lesión cortical fría en conejos.

Dentro del contexto de esta solicitud, los antagonistas de los receptores H1 y/o H2 de histamina de la presente invención (es decir, los compuestos de acuerdo con la invención) comprenden implícitamente también sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la invención. Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la invención con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos de acuerdo con la invención que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de base terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales de bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glutamina, hibramina (sic), y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido apropiados.

El término sal de adición, tal como se utiliza en el contexto de esta solicitud, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la invención así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Debe entenderse que Las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden aquellos compuestos de la invención en los cuales uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido, por ejemplo aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o más nitrógenos de un radical piperidino está(n) oxidado(s) en *N*.

El término "formas estereoquímicamente isómeras", tal como se utiliza en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de la invención. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que comprenden enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la invención tienen por objeto evidentemente quedar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

El antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con la invención, con inclusión de los antagonistas de los receptores H1, H2 y H1/H2 de histamina actualmente conocidos puede formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas usualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes,

aglomerantes, agentes de desintegración y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones líquidas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de las mismas. Muy preferiblemente, para facilidad de administración rápida - la composición farmacéutica arriba mencionada se formula como una solución o suspensión inyectable o perfundible.

Los Ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin limitar la misma.

Parte experimental

Los compuestos de acuerdo con la invención están disponibles comercialmente. Sus síntesis no se expondrán en detalle aquí.

A. Ejemplos farmacológicos

A1. *Determinación in vitro de la actividad antagonista de los receptores H1 y H2 de histamina*

Se realizaron estudios de fijación de receptores y radioligandos *in vitro* para fijación de radioligandos de los compuestos seleccionados utilizando una preparación de un tejido que se enriqueció en un receptor particular, a saber el receptor H1 o H2 de histamina. Para el receptor H1 de histamina, el tejido utilizado eran células CHO, transfectadas permanentemente con el receptor H1 de histamina humano. Se utilizó únicamente difenhidramina contra células de la corteza cerebral del cobayo. La inhibición competitiva de la [³H]pirilamina por los compuestos testados se condujo incubando una concentración baja (nM) del radioligando con una pequeña muestra de la preparación de tejido (0,2-5 ml; 1,5 mg de tejido) en un medio tamponado y diversas concentraciones de los compuestos, disueltos en DMSO, que abarcaban al menos 4 órdenes de magnitud alrededor del valor pCI₅₀, derivados de la curva de inhibición. La actividad antagonista H2 de histamina se testó de modo muy análogo a la actividad antagonista H1 de histamina, utilizando células del cuerpo estriado del cobayo y [¹²⁵I]APT como el radioligando en una concentración de 0,1 nM. La incubación se realizó durante 150 min a 22°C.

Todos los compuestos de acuerdo con la presente invención exhibían un valor pCI₅₀ de 5 o más para la actividad antagonista H1 de histamina. Varios compuestos exhibían un valor pCI₅₀ de 6 o más para la actividad antagonista H1 de histamina. Algunos de estos compuestos se enumeran en la Tabla 1. Adicionalmente, se observa que un antagonista H1 de histamina típico disponible comercialmente (difenhidramina) exhibe únicamente una actividad antagonista H1 de histamina ligeramente mayor que los compuestos de la técnica anterior (EP 1451196 A1 y/o EP 1401838 A1). Además, se muestra que los antagonistas H2 disponibles comercialmente (ranitidina y cimetidina) exhiben actividades H2 de histamina dentro del campo de las actividades H2 (moderadamente altas) de los compuestos de acuerdo con la técnica anterior. Una selección de los compuestos en la Tabla 1, con inclusión de compuestos disponibles comercialmente, se testó también en experimentos *in vivo* respecto a su capacidad para reducir la ICP.

TABLA 1

Resultados del cribado del valor del receptor de actividad antagonista H1 y H2 de histamina

Comp. No.	Actividad antagonista H1 (pCl ₅₀)	Actividad antagonista H2 (pCl ₅₀)
Compuesto 1 de la técnica anterior (de EP 1451196 A1 y/o EP1401838 A1)	6,7	6,0
Ranitidina (testada también in vivo)	-	5,5
Cimetidina	-	5,9
Difenhidramina (testada también in vivo)	7,2	-

A2. Farmacología *in vivo*

Modelo de Lesión Cerrada de Cabeza (CHI)

Se utilizó un modelo clínicamente relevante de rata para la lesión traumática cerebral a fin de testar los compuestos de acuerdo con la invención y los compuestos disponibles comercialmente. Este modelo mimetiza varias características clínicas de lesión traumática cerebral, tales como ICP incrementada, presión reducida de perfusión cerebral, alteraciones morfológicas con inclusión de lesión axonal difusa, necrosis neuronal y contusión, deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y reducción de la oxigenación cerebral, y se aplicó para cribado de fármacos con efectos reductores de la ICP. Se introdujo un traumatismo en ratas Sprague-Dawley (380-400 g) intubadas, anestesiadas con isoflurano (1,5% de isoflurano en una mezcla de 30% O₂ y 70% N₂O) posicionadas estereotáxicamente en una tabla montada sobre 4 resortes. Se dejó caer un cilindro de acero de 400 g, protegido con un disco de silicio de 9 mm de diámetro, sobre el cráneo desprotegido desde una altura de 70 cm o 50 cm (lesión craneal “severa” y “moderada” respectivamente). El área de impacto se centró entre el bregma y lambda. Se registró la ICP utilizando una sonda microsensora Codman insertada en la corteza parietal. Tanto en la lesión de cráneo severa como en la moderada, la ICP aumentaba inmediatamente después del traumatismo y se mantenía elevada durante varios días. Se utilizó el modo de lesión craneal severa para la evaluación de los efectos farmacológicos inmediatamente después del traumatismo (procedimiento de cribado). Cuando se contemplaba la supervivencia y recuperación de la anestesia, se aplicó el modo de lesión craneal moderada. En los estudios farmacológicos, se incluyeron animales con una ICP patológica entre 12,5 y 35 mmHg. Los cambios en la ICP, presión sanguínea arterial media (MABP), y presión de perfusión cerebral (CPP) (= MABP-CPP) se expresaron como porcentaje del valor inicial al comienzo del tratamiento.

Procedimiento de cribado para los compuestos de acuerdo con la invención

Sobre una base semanal, se compararon cuatro grupos tratados de tres ratas con tres animales tratados con solución salina. Dado que los métodos estadísticos convencionales requieren una mayor cantidad de animales, se utilizó un procedimiento secuencial. Los métodos secuenciales operan en diferentes etapas. En cada etapa, se seleccionó un grupo de animales lo más homogéneo posible. Los animales se asignaron aleatoriamente a fármacos o solución salina. El procedimiento permitía tomar la decisión de rechazar el fármaco, aceptar el fármaco como activo o continuar con un nuevo grupo de animales en una etapa subsiguiente. Dado el nivel de actividad biológica relevante que debe detectarse, la fracción esperada de resultados falsos positivos y negativos se conocía y se fijó. Se utilizó un test de rangos secuencial agrupado de dos muestras. Un diseño secuencial de tres etapas con un número relativamente pequeño de animales en cada etapa demostró ser óptimo. A pesar de la variabilidad de los datos individuales, el procedimiento aceptaba consistentemente los tratamientos de referencia tales como manitol como activos, en tanto que se rechazaron los controles. Las dosis i.v. clínicamente relevantes de manitol (3 g durante 45 min) reducían consistentemente la ICP (reducción media aproximadamente 20%).

Efecto de ranitidina y difenhidramina sobre la ICP

Se infundió ranitidina durante 6 min a una dosis de 2 mg/kg/min en el modelo CHI de la rata, después de infligir una lesión craneal severa. Se administró a la misma dosis disolvente (NaCl + H₂T). Se trataron 6 ratas en cada grupo.

ES 2 321 987 T3

Se observó que la ranitidina producía una reducción en la ICP significativamente mayor en términos estadísticos que en el grupo tratado con disolvente (7,7% frente a 0,5% de reducción, lo que era significativo para $p = 0,013$). El porcentaje de reducción se calcula como % de cambio de la ICP registrada al comienzo del tratamiento y al final de la infusión. No se observó cambio significativo alguno en la presión sanguínea.

Se infundió difenhidramina durante 10 min a una dosis de 1 mg/kg/min en el modelo CHI de la rata después de infligir una lesión craneal severa. Se trataron tres ratas. Se observó que la difenhidramina produce una reducción del 34% en la ICP sin efecto significativo alguno sobre la presión sanguínea.

Experimentos comparativos con agonistas

Para comparación, se testaron también dos agonistas H2 disponibles comercialmente (dimaprit e impromidina), por infusión en ratas no traumatizadas, utilizando una dosis de 0,5 mg/kg/min durante 10 minutos para dimaprit y aumentando las dosis hasta 3,75 mg/kg/hora para impromidina. No se observó efecto alguno. Cuando se dosificó dimaprit a la dosis alta de 2 mg/kg/min durante 10 minutos, y se dosificó impromidina como un bolo de 0,5 mg/kg, se observó que la presión sanguínea y la ICP disminuían, pero se recuperaban después del tratamiento.

Por ello se llegó a la conclusión de que los antagonistas del receptor H1 y/o H2 de histamina exhibían el efecto de reducción de la ICP, teniendo al mismo tiempo apenas algún efecto significativo sobre la presión sanguínea.

Experimentos con antagonistas H1, H2 y H1/H2 disponibles comercialmente

Se infundieron durante 10 min varios antagonistas H1 y H2 disponibles comercialmente a una dosis de 0,5 mg/kg/min en el modelo CHI de la rata después de infligir una lesión craneal severa. Se administró disolvente (NaCl + H2T) a la misma dosis. Se trataron 6 ratas en cada grupo. Los resultados del comportamiento de la ICP y la BP en los primeros 15 minutos se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2

Efecto de los antagonistas H1, H2 y H1/H2 disponibles comercialmente

Tipo de antagonista	Compuesto	Efecto sobre ICP	Efecto sobre la presión sanguínea
-	Disolvente	0	0
-	Ciclodextrina	-	+
H1	Alimemazina	-	-
H1	Antazolina	--	--
H1	Bromfeniramina	-	--
H1	Clorciclizina	-	0
H1	Clorfeniramina	-	+
H1	Clemastina	-	--
H1	Clemizol	-	-
H1	Ciproheptadina	--	--
H1	Dimetindeno	-	+
H1	Difenhidramina	--	0
H1	Difenilpiralina	-	-/0

ES 2 321 987 T3

H1	Hidroxizina	-	0
H1	Ketotifeno	--	0
H1	Loratidina	-	+
H1	Niaprazina	--	--
H1	Oxatomida	-	-
Tipo de antagonista	Compuesto	Efecto sobre ICP	Efecto sobre la presión sanguínea
H1	Feniramina	--	-
H1	Prometazina	-	+
H1	Pirilamina (véase Figure 1)	--	0
H1/H2	Ritanserina	--	-
H2	Tiotidina	--	-/0
H2	Zolantidina	-	0

0: ausencia de efecto; -: disminución; --: disminución fuerte; +: aumento

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista de los receptores de histamina seleccionado del grupo constituido por antagonistas del receptor H1 de histamina, antagonistas del receptor H2 de histamina y antagonistas de los receptores de histamina con actividad antagonista combinada H1/H2, para la fabricación de un medicamento para la reducción en la presión intracraneal (ICP) en un mamífero.
2. Uso de un antagonista de los receptores de histamina seleccionado del grupo constituido por antagonistas del receptor H1 de histamina, antagonistas del receptor H2 de histamina y antagonistas de los receptores de histamina con una actividad antagonista combinada H1/H2, para la fabricación de un medicamento para la reducción de una presión intracraneal (ICP) elevada y/o isquemia secundaria en un mamífero.
3. Uso de un antagonista de los receptores de histamina seleccionado del grupo constituido por antagonistas del receptor H1 de histamina, antagonistas del receptor H2 de histamina y antagonistas de los receptores de histamina con una actividad antagonista combinada H1/H2, para la fabricación de un medicamento para la prevención contra el aumento de la presión intracraneal (ICP) y/o la isquemia secundaria en un mamífero.
4. Uso de un antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, **caracterizado** porque la elevación de la presión intracraneal (ICP) y/o la isquemia secundaria en un mamífero está causada por lesión cerebral traumática y/o no traumática.
5. Uso de un antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento, **caracterizado** porque el antagonista de los receptores de histamina se administra por vía intravenosa.
6. Uso de un antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento, **caracterizado** porque el antagonista de histamina se selecciona del grupo de acrivastina, alimemazina, antazolina, astemizol, azatadina, azebastina, bromfeniramina, buclizina, carbinoxamina, carbastina, cetirizina, clorciclizina, clorfeniramina, cinnarizina, clemastina, clemizol, clocinizina, clonidina, ciclizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratidina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, dimetotiazina, difenhidramina, difenilpiralina, doxilamina, ebastina, efletirizina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, levocabastina, loratidina, meclizina, mequitazina, metdilazina, mianserina, mizolastina, niaprazina, noberastina, norastemizol, oxatomida, oxomemazina, fenbenzamina, feniramina, picumast, prometazina, pirilamina, temelastina, terfenadina, trimoprazina, tripelenamina, triprolidina, ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, tiotidina, zolantidina, ritanserina, y derivados de los mismos y mezclas de dos cualesquiera o más de los anteriores.
7. Uso de un antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento, **caracterizado** porque el antagonista de histamina se selecciona del grupo de astemizol, azatadina, azelastina, bromfeniramina, clorciclizina, clorfeniramina, clemastina, clemizol, ciproheptadina, dimetindeno, difenhidramina, difenilpiralina, hidroxizina, ketotifeno, loratidina, niaprazina, oxatomida, feniramina, prometazina, pirilamina, ranitidina, ritanserina, tiotidina, zolantidina, derivados de los mismos y mezclas de dos cualesquiera o más de los anteriores.
8. Uso de un antagonista de los receptores de histamina de acuerdo con la reivindicación 5 para la fabricación de un medicamento, **caracterizado** porque el antagonista de histamina se selecciona del grupo de clorciclizina, clorfeniramina, dimetindeno, difenilhidramina, difenilpiralina, hidroxizina, ketotifeno, prometazina, pirilamina, tiotidina y zolantadina, derivados de los mismos y mezclas de dos cualesquiera o más de los anteriores.

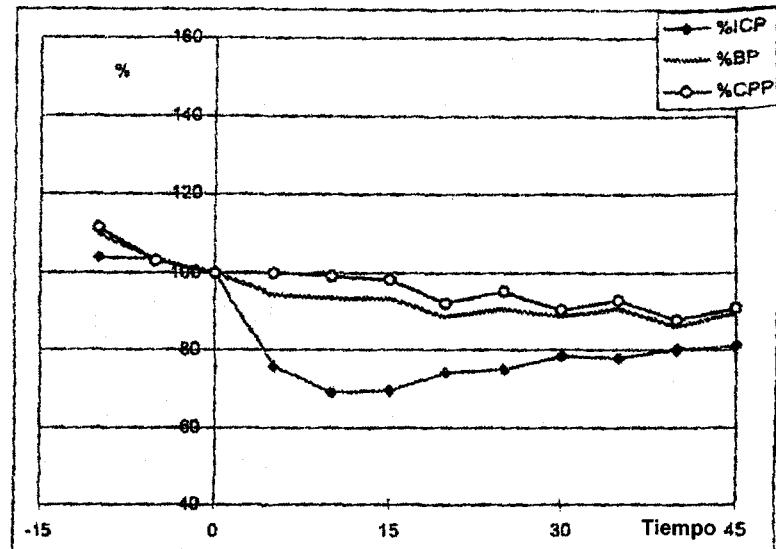


Figura 1: Evolución temporal de ICP, BP y CPP en los conejos ($m = 6$) tratados con **Pirilamina** (dosis: 5 mg/kg/min durante 10 min). Las curvas conectan el valor mediano para los puntos temporales subsiguientes. Los valores se expresan como % del valor inicial.