



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 794**

51 Int. Cl.:
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01954083 .0**
96 Fecha de presentación : **12.07.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1301192**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2003**

54 Título: **Utilización de ciclodextrinas polisulfatadas para el tratamiento de la artrosis.**

30 Prioridad: **17.07.2000 FR 00 09272**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2009

73 Titular/es: **Universiteit Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 25
9000 Gent, BE**

72 Inventor/es: **Veys, Eric, Maximilien y
Verbruggen, August, Lodewijk**

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

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 ciclodextrinas polisulfatadas para el tratamiento de la artrosis.

La presente invención se refiere a la utilización de ciclodextrinas polisulfatadas o una de sus sales de adición como único principio activo para la obtención de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la artrosis.

La utilización terapéutica de las ciclodextrinas y de sus derivados sintéticos se ha estudiado muy ampliamente a lo largo de los últimos quince años.

La introducción de grupos sulfato en los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas les proporciona unas propiedades biológicas particularmente interesantes. Se ha demostrado principalmente que las ciclodextrinas polisulfatadas podrían reducir o bloquear los efectos de las sustancias teratógenas en el desarrollo del feto (WO 9116905), que presentarían un cierto poder como cicatrizante tisular (WO 9309790). Resultan asimismo conocidas como inhibidoras de los retrovirus, en particular el VIH (EP 447171) o incluso como inhibidoras de la angiogénesis (WO 8906536).

La solicitante ha descubierto actualmente, de un modo sorprendente, que las ciclodextrinas polisulfatadas y sus sales de adición se podían utilizar de un modo ventajoso en la obtención de medicamentos útiles en el tratamiento de la artrosis.

Las ciclodextrinas polisulfatadas útiles según la presente invención son las α , β o γ -ciclodextrinas polisulfatadas.

Entre las sales de adición de las ciclodextrinas polisulfatadas se pueden citar las sales de sodio, de calcio, de potasio y de amonio.

La artrosis se caracteriza anatómicamente por una destrucción inicial y primaria de los cartílagos articulares.

En unas condiciones normales, la renovación del cartílago es un proceso muy lento que consiste en una fase de reabsorción por parte de los condrocitos, compensada directamente por una fase de formación por parte de dichos mismos condrocitos.

En unas condiciones patológicas, se puede acelerar la renovación del cartílago produciéndose una reacción de reparación precoz del cartílago y a continuación una descompensación celular y una degradación del cartílago. La reacción de reparación se produce como reacción de una multiplicación clónica de los condrocitos y de su mayor síntesis de compuestos de la matriz del cartílago (D. Hamerman *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320(20), 1322 - 1330). Dicha reacción homeostática no se encuentra equilibrada y depende de hormonas sistémicas y de factores de crecimiento cuyas secreciones disminuyen con la edad. La reabsorción del cartílago está regulada por enzimas y radicales libres producidos por los tejidos adyacentes, pero asimismo y sobre todo por los propios condrocitos.

En particular, la resistencia del cartílago y su capacidad para repararse viene determinada por los proteoglicanos de la matriz extracelular, y en particular los agreganos. La síntesis de dichos agreganos por parte de los condrocitos articulares y su calidad disminuyen con la edad, lo que constituye uno de los factores principales que intervienen en el desarrollo de la artrosis.

Más específicamente, se ha descubierto que las ciclodextrinas polisulfatadas estimulan la síntesis de los proteoglicanos y más particularmente de los agreganos y de sus agregados por parte de las células de los cartílagos articulares humanos.

Ello se ha confirmado mediante el nivel de incorporación de ^{35}S en la red de agreganos por parte de los condrocitos y por el aumento de la proporción de agreganos con el consiguiente aumento de la síntesis de agreganos de la matriz pericelular.

La utilización terapéutica de las ciclodextrinas polisulfatadas resulta asimismo interesante ya que dichos compuestos, a diferencia de otros polisacáridos, presentan unas estructuras bien definidas. Su peso molecular es más reducido que el de los polisacáridos polisulfatados utilizados terapéuticamente como el sulfato de condroitina o el polisulfato de condroitina cuyos efectos tóxicos tras la administración parenteral se han atribuido a su elevado peso molecular.

Por un lado, los efectos biológicos de dichas ciclodextrinas polisulfatadas son superiores a los de los polisacáridos polisulfatados mencionados anteriormente.

Las ciclodextrinas polisulfatadas se preparan mediante la reacción del ácido clorosulfónico con las ciclodextrinas según el procedimiento descrito por T. Astrup. *et al.* (*Acta Phys. Scand.*, 1944, 8, 215 - 226).

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se presentarán en unas formas apropiadas para la administración por vía oral, parenteral, transcutánea, intranasal, rectal, perlingual y en particular en forma de preparaciones inyectables, comprimidos, comprimidos sublinguales, tabletas sublinguales, píldoras, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas y geles dérmicos.

Las composiciones según la presente invención comprenden, además de una cantidad apropiada de ciclodextrinas polisulfatadas, uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente inertes seleccionados particularmente entre los diluyentes, los lubricantes, los aglutinantes, los dispersantes, los absorbentes, los colorantes y los edulcorantes.

5 A títulos de ejemplo, se pueden citar:

- *en el caso de los diluyentes:* la lactosa, la dextrosa, la sacarosa, el manitol, el sorbitol, la celulosa, la glicerina,
- 10 • *en el caso de los lubricantes:* la sílice, el talco, el ácido esteárico y sus sales magnésicas y cálcicas, el macrogol,
- *en el caso de los aglutinantes:* el silicato de aluminio y de magnesio, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carmelosa y la povidona,
- 15 • *en el caso de los dispersantes:* el agar, el ácido alginico y su sal sódica, las mezclas efervescentes.

La posología útil varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza del trastorno y de los tratamientos eventualmente asociados y se encuentra comprendida entre 50 mg y 1500 mg y entre una y varias tomas cada 24 horas.

Preparación de las ciclodextrinas polisulfatadas en forma de sales sódicas

Se añaden 300 mg de ciclodextrina a 5 ml de una disolución preparada mediante la adición de un volumen de ácido clorosulfónico en 6,6 volúmenes de piridina a 0°C. La disolución obtenida de este modo se mantiene a 100°C durante 5 días. Tras enfriar, se realiza la adición de 25 ml de agua después de 100 ml de una disolución de acetato sódico al 10% en metanol y el precipitado formado se filtra y se lava con metanol. A continuación se disuelve el precipitado en agua y después se eluye por cromatografía en columna de penetración en gel para obtener la ciclodextrina polisulfatada pretendida que a continuación se liofiliza. El grado de sulfatación de la ciclodextrina se determina mediante electroforesis o mediante espectrometría de masas. En dichas condiciones de trabajo se completa la sulfatación de las ciclodextrinas.

Ejemplo 1

Estudio farmacológico

Los estudios se han realizado con las α , β o γ -ciclodextrinas polisulfatadas en forma de sales sódicas.

40 Se realiza el análisis de los efectos *in vitro* de las ciclodextrinas polisulfatadas en la síntesis de agregados extracelulares por parte de los condrocitos.

Materiales y métodos

45 Se aíslan los condrocitos articulares humanos según los métodos descritos por W. T. Green Jr. (*Clin. Orthop.*, 1971, 75, 248 - 260) y K. E. Kuettner *et al.* (*J. Cell. Biol.*, 1982, 93, 743 - 750).

Dichos condrocitos se cultivan a continuación en un gel de agarosa según el método descrito por P. D. Benya *et al.* (*Cell.*, 1982, 30, 215 - 224), y modificado según M. Comelissen *et al.* (*J. Tiss. Cult. Meth.*, 1993, 15, 139 - 146) y según G. Verbruggen *et al.* (*Clin. Exp. Rheumatol.*, 1990, 8, 371 - 378).

55 Síntesis de agregados: se analiza mediante la determinación de la incorporación del ^{35}S proporcionado por un precursor radiactivo, el sulfato de sodio $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$. Tras dos semanas de cultivo, se introducen $10\ \mu\text{Ci/ml}$ del precursor radiomarcado en el medio de cultivo durante 48 horas, así como los compuestos a analizar (α , β o γ -ciclodextrinas polisulfatadas) o los productos de referencia (sulfato y polisulfatos de condroitina) con una concentración final de $2,5\ \mu\text{g/ml}$.

Los agregados ^{35}S sintetizados de nuevo se acumulan parcialmente en la matriz de agarosa intercelular o se liberan al medio de incubación.

60 Al final del período de incubación, el gel de agarosa disgrega mecánicamente y a continuación se digiere con 3 ml de una disolución de agarosa con unas 50 U/ml en una disolución amortiguadora de fosfato 0,067 M con un pH de 6,0 en presencia de inhibidores de la proteinasa.

65 Se centrifuga la suspensión obtenida de este modo, y el sobrenadante que comprende los agregados ^{35}S de la matriz interterritorial y el medio de incubación que contiene los metabolitos de los agregados ^{35}S liberados en la matriz extracelular se juntan mediante una cromatografía posterior.

ES 2 322 794 T3

El residuo, que contiene los condrocitos y los agrecanos ^{35}S asociados a los mismos, se trata durante 48 horas con 1 ml de una disolución de cloruro de guanidinio 4,0 M en una disolución amortiguadora de acetato 0,05 M con un pH de 5,8 que contiene los inhibidores de la proteinasa.

Dicha operación tiene el objetivo de extraer los agrecanos ^{35}S asociados a las células. La disolución obtenida se centrifuga para separar las células del sobrenadante que se separa mediante una cromatografía posterior. Las operaciones de cromatografía de las distintas fracciones obtenidas se realizan en gel de Sephadex G25 en una disolución amortiguadora de fosfato a un pH de 6,8 que contiene 0,01 M de Na_2SO_4 , de tal modo que se separan los agrecanos ^{35}S del $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ libre.

La radiactividad de cada uno de los eluatos macromoleculares obtenidos se determina y se presenta como el número de condrocitos contenidos en el cultivo inicial y se expresa en pg de SO_4 integrados en los agrecanos, por millones de condrocitos y por hora.

Resultados

Se presentan en la tabla siguiente.

Productos analizados * (2,5 µg/ml)	Cantidad de agrecanos ^{35}S		
	Asociados a las células	de la matriz interterritorial	en el medio
α CD	1315	8036	1589
β CD	2262	6232	1658
γ CD	2907	8232	3873
CS	1373	6589	2187
CPS	1392	6446	2519
Control	897	5527	2318
α -CD = α -ciclodextrina polisulfatada, β -CD = β -ciclodextrina polisulfatada, γ -CD = γ -ciclodextrina polisulfatada, CS = sulfato de condroitina, CPS = polisulfato de condroitina			

Esta tabla demuestra la eficacia notable de las ciclodextrinas polisulfatadas, superior a la de los productos de referencia, tanto sobre la producción de los agrecanos asociados a las células como de los presentes en la matriz interterritorial que se obtienen como consecuencia.

En todos los casos, los resultados obtenidos tanto con los productos de la presente invención como con los productos de referencia son superiores a los obtenidos en el grupo de control.

Ejemplo 2

Composición farmacéutica

Comprimidos administrados con 100 mg de γ -ciclodextrina polisulfatada, sal sódica

Fórmula de preparación para 1000 comprimidos

γ -ciclodextrina polisulfatada, sal sódica	100 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g
Almidón de trigo	10 g
Lactosa	100 g
Estearato magnésico	3 g
Talco	3 g

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Incluso aunque se ha dedicado un enorme tiempo para compilar las referencias, no puede excluirse algún error u omisión, y la OEP renuncia a cualquier responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9116905 A [0003]
- EP 447171 A [0003]
- WO 9309790 A [0003]
- WO 8906536 A [0003]

Documentos (no patentes) citados en la descripción

- D. HAMERMAN. *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 320 (20), 1322-1330 [0009]
- W. T. GREEN JR. *Clin. Orthop.*, 1971, vol. 75, 248-260 [0023]
- K. E. KUETTNER. *J. Cell. Biol.*, 1982, vol. 93, 743-750 [0023]
- P. D. BENYA. *Cell*, 1982, vol. 30, 215-224 [0023]
- M. COMELISSEN. *J. Tiss. Cult. Meth.*, 1993, vol. 15, 139.146 [0023]
- G. VERBRUGGEN, *Clin. Exp. Rheumatol.* 1990, vol. 8, 371-378 [0023]

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una ciclodextrina polisulfatada o de una de sus sales de adición como único principio activo para obtener una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la artrosis.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una γ -ciclodextrina polisulfatada.

3. Utilización según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una α -ciclodextrina polisulfatada.

4. Utilización según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una β -ciclodextrina polisulfatada.

5. Composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de la artrosis que consiste esencialmente en una ciclodextrina polisulfatada o en una de sus sales de adición, junto con uno o más excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una γ -ciclodextrina polisulfatada.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una α -ciclodextrina polisulfatada.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la ciclodextrina polisulfatada es una β -ciclodextrina polisulfatada.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que los excipientes son diluyentes, lubricantes, aglutinantes, dispersantes, absorbentes, colorantes o edulcorantes.

10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la posología de la ciclodextrina polisulfatada o de una de sus sales de adición se encuentra comprendida entre 50 mg y 1500 mg cada 24 horas.

11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para obtener una composición farmacéutica en forma de preparación inyectable.