



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 504**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01992568 .4**

86 Fecha de presentación : **30.10.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1333842**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Uso de agentes complejantes con cortisol en cuadros de tratamiento de trastornos relacionados con hipercortisolemia.**

30 Prioridad: **02.11.2000 EP 00309725**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Akzo Nobel N.V.**
Velperweg 76
6824 BM Arnhem, NL

72 Inventor/es: **Zhang, Mingquiang;**
Hill, David, Robert y
Rees, David

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Uso de agentes complejantes con cortisol en cuadros de tratamiento de trastornos relacionados con hipercortisolemia.

La presente invención se refiere al uso de agentes complejantes para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con hipercortisolemia, especialmente para el tratamiento de depresión mayor.

Uno de los hallazgos más sólidos en psiquiatría es que los pacientes con depresión mayor presentan hipercortisolemia (Holsboer, F. y cols., *Cortisol, 11-desoxicortisol and ACTH concentrations after dexamethasone in depressed patients and healthy volunteers*. Psychiatry Res. **11**, 15-23, 1984)). Dicha hipercortisolemia puede alcanzar un orden de magnitud e indica una importante perturbación en los mecanismos de retroalimentación negativa que por lo general regulan fuertemente el eje HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal) del estrés endocrino. Si bien no todos los pacientes con depresión manifiestan hipercortisolemia, los pacientes que padecen los tipos más severos de depresión resistente a la monoamina son en su mayoría aquellos en los que se manifiestan unos altos niveles de la hormona del estrés cortisol. Por otra parte, en la mayoría de los casos presentan una clara incapacidad para interrumpir la liberación de cortisol endógena tras un estímulo exógeno con el potente glucocorticoide sintético dexametasona (los llamados no supresores de dexametasona) (Gold, P.W. y cols. *Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to neurobiology of stress*. New England J. Med. **319**, 413-420, 1988). Este "subgrupo" de pacientes severamente comprometidos engloba con mayor frecuencia aquellos en los que la depresión pasa a ser una enfermedad que amenaza la vida y que garantiza hospitalización. Es posible que en dichos pacientes sea necesaria una estrategia de tratamiento inmediato como por ejemplo terapia electroconvulsiva (ECT).

Otro estado patológico en el que se achaca a los altos niveles de cortisol una disfunción de la glándula adrenal (debido a un tumor en la pituitaria o un tumor secundario, ambos causantes de ACTH secretagogo de cortisol) es el síndrome de Cushing. Los síntomas de depresión asociados con el síndrome de Cushing desaparecen relativamente rápido una vez que se ha tratado la causa subyacente de la enfermedad, con el retorno de los niveles de cortisol a los normales. Dicho tratamiento puede implicar la extirpación del tumor causante o tratamiento con inhibidores de síntesis de cortisol tales como metirapone, ketoconazol o aminoglutetimida (Murphy, B.E.P. *Steroids and Depression*, J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. **38**, 537-558, 1991).

De manera similar, pruebas clínicas relativamente recientes han demostrado que se pueden utilizar inhibidores de la síntesis de cortisol para mejorar los síntomas de la depresión en depresivos no afectados por síndrome de Cushing resistentes a tratamiento (Murphy, B.E.P., *Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid synthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy*. Can. J. Psych. **43**, 279-286, 1998, ver también patente EE.UU. 4.814.333 (Ravaris, C.L.): *Method for treatment of hypercortisolemic, depressed patients*).

Los inconvenientes del uso de inhibidores de síntesis de cortisol para reducir los niveles de cortisol en plasma son su alta toxicidad y su grado relativamente bajo de selectividad para la inhibición de síntesis de cortisol frente a síntesis de otros esteroides fabricados endógenamente (como los mineralocorticoides y esteroides sexuales) que puede tener como resultado insuficiencias adrenales. Otro grave inconveniente más es que el inicio del efecto terapéutico de estos inhibidores de síntesis de cortisol es igual de largo que el que se observa con los antidepresivos clásicos (v.g., varias semanas).

Por consiguiente, existe la necesidad de hallar un medio alternativo para tratar a los pacientes que sufren de un trastorno relacionado con hipercortisolemia, que presente un inicio rápido del efecto terapéutico y que esté desprovisto de excesivos efectos secundarios no deseables.

La presente invención proporciona por consiguiente el uso de un agente complejante con cortisol, que es una ciclodextrina y que tiene una constante de asociación para cortisol de al menos 100.000 M^{-1} , para la fabricación de un medicamento para un tratamiento que sirve para reducir los niveles de cortisol en un paciente. Se proporciona una forma segura y precisa para reducir el cortisol en un paciente por administración parenteral del agente complejante con cortisol según la invención.

Uno de los aspectos de la invención se refiere al uso de un agente complejante con cortisol según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con hipercortisolemia. Los trastornos relacionados con hipercortisolemia preferibles son depresión mayor, síndrome de Cushing, esquizofrenia y trastornos de ansiedad severa. Es más preferible el uso de un agente complejante con cortisol con arreglo a la invención en el tratamiento de depresión mayor, y especialmente para el tratamiento de depresión mayor que no responde adecuadamente al tratamiento con antidepresivos a base de monoamina, v.g., inhibidores de la reabsorción de serotonina específicos (SSRIs).

La hipercortisolemia es un término relativo. Al igual que el nivel en plasma de cortisol normal en los seres humanos oscila entre 140 y 552 nmoles/L (Greenspan, F.S., 1994, "Basic & Clinical Endocrinology"; 4ª edición, Norwalk, Appleton-Lange) los niveles de cortisol en plasma pueden variar enormemente de un paciente deprimido a otro, si bien generalmente tienen su máximo en más de 800 nmoles/L, y varían según el momento del día. Los pacientes deprimidos, al contrario que los pacientes afectados con el síndrome de Cushing que presentan niveles altos de cortisol de manera constante, mantienen cierto grado de fluctuación circadiana, si bien en cierto modo plana. Sin embargo, un nivel de

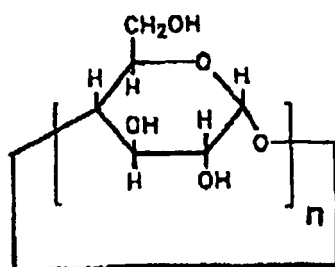
cortisol que es ampliamente aceptado como herramienta de diagnóstico es el nivel de supresión de dexametasona. En esta "prueba" utilizada de forma generalizada para la depresión, se administra 1 mg de dexametasona en el momento de acostarse y se trazan los niveles de cortisol a las 4 p.m del día siguiente (normalmente el nadir de secreción). Se clasifica como no supresor de dexametasona al paciente que presenta un nivel a las 4 p.m. de 136 nmoles/L o más.

5 Por consiguiente, se estima que la ventana terapéutica en la que sería necesario que operara el agente complejante con cortisol abarca niveles de cortisol en plasma de 100 a 1000 nmoles/L.

El término agente complejante (o que forma complejo), tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto orgánico que puede emplearse en la formación de complejo receptor-huésped con el esteroide cortisol. El complejante actúa como la molécula receptora, siendo el cortisol la molécula huésped. El complejo molecular específico, el complejo receptor-huésped, se define como una entidad química organizada que resulta de la asociación de dos o más componentes aglutinados por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los complejantes para cortisol pueden consistir en moléculas receptoras seleccionadas entre varias clases de compuestos orgánicos mayormente cíclicos que se conocen por su capacidad para formar complejos con varias moléculas huésped orgánicas, especialmente compuestos esteroideos, en solución acuosa, v.g., oligosacáridos cíclicos, como ciclodextrinas, ciclofanos, péptidos cíclicos, calixarenos, éteres corona y éteres aza corona. Las estructuras y la química de estos compuestos está perfectamente documentada (*Comprehensive Supramolecular Chemistry*, volúmenes 1-11, Atwood, J.L. Davies J.E.D. MacNicol D.D. Vogtle F., eds; Elsevier Science Ltd., Oxford, R.U. 1996).

Los agentes complejantes para su uso en la presente invención son ciclodextrinas que son capaces de formar complejos huésped-receptor.



$n = 6 - 9$

Las ciclodextrinas son moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4 por uniones α como en amilosa. Como consecuencia de este ordenamiento cíclico, las ciclodextrinas existen como moléculas de forma cónica con una cavidad lipófila que puede atraer a las moléculas huésped al tiempo que el exterior es más hidrófilo e hidrosoluble. Las ciclodextrinas compuestas de seis, siete, ocho y nueve unidades glucopiranosas se conocen normalmente como α -, β -, γ - y δ -ciclodextrinas, respectivamente.

Se han encontrado ya numerosas aplicaciones, tanto de las ciclodextrinas nativas (α , β , γ) que se preparan por degradación enzimática de almidón, como de las ciclodextrinas químicamente modificadas, en virtud de su capacidad para formar complejos receptor-huésped, sobre todo en el campo farmacéutico (Stella and Rajewski: *Pharmaceutical Research*, 14, 556-567, 1997). La mayoría de estas aplicaciones se encuentran en las formulaciones farmacéuticas de los fármacos (ver por ejemplo Uekama y cols., "Cyclodextrin Drug Carrier Systems" *Chemical Reviews* 1998, 98, 2045-2076; Zhang, M. y Rees, D.C.; *Exp. Opin. Ther. Patents*, 9, 1697-1717, 1999).

Varias de las ciclodextrinas que se conocen (CD) forman complejos de inclusión con cortisol. Dichos complejos de inclusión entre CDs y cortisol, cuando se forman *en vivo*, reducirán la disponibilidad de cortisol para sus receptores biológicos y por consiguiente normalizarán el sistema HPA. Por otra parte, se anticipa que los CDs aumentarían la eliminación renal de cortisol, con el resultado de una reducción efectiva de los niveles en plasma de cortisol libre.

En la tabla 1 se enumeran las constantes de asociación de complejos CD-cortisol para los cuales se ha registrado una estequiometría 1:1 en agua así como para el complejo con el nuevo derivado de ciclodextrina per-6-desoxi-per-6-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina.

TABLA 1

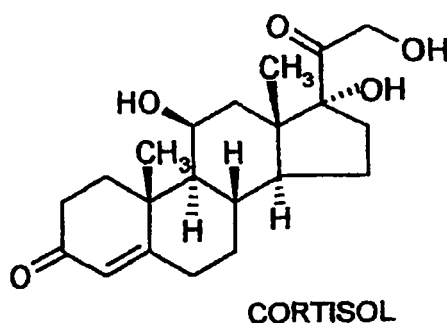
Constantes de asociación de complejos ciclodextrina:cortisol 1:1

5	Ciclodextrina	Constante de asociación (K_3, M^{-1})
	α -CD	57
10	β -CD	1720-3000
	γ -CD	2240
	Hidroxipropil- β -CD	900-1000
15	Per-2,6-metil- β -CD	5910
	Per-6-acetil- β -CD	3920
20	Per-6-desoxi-per-6-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina	40000*

* Medido por microcalorimetría

Un importante criterio para la selección de agentes complejantes adecuados para determinar cortisol será su selectividad de unión a cortisol en comparación con otros esteroides endógenos como testosterona, estradiol, progesterona, colesterol, etc. Si bien el colesterol se da a una concentración en plasma relativamente alta, este esteroide difiere apreciablemente de cortisol en la estructura química. El colesterol tiene una configuración *cis*- entre el anillo A condensado y el anillo B y, por tanto, existe en una conformación de “codo” o “forma en L”. En contraposición, el cortisol tiene una configuración *trans*- entre el anillo A condensado y el anillo B y por consiguiente existe en una conformación más “lineal”. El cortisol presenta asimismo la característica de funciones 3-hidroxilo en la molécula. Las personas especializadas podrán apreciar que dichos aspectos estructurales de los esteroides constituyen la base sobre la que se pueden designar y seleccionar los agentes complejantes selectivos.

Para formar un complejo de inclusión con cortisol, la molécula receptora debe tener un tamaño y una forma que permita encapsular al menos parcialmente el esteroide en su cavidad. Se puede deducir de la tabla 1 que la cavidad de α -CD es demasiado pequeña como para una encapsulación de cortisol calibrable. Por consiguiente, la afinidad de unión de α -CD es más débil que la de los β -CD y γ -CD. Dado que la profundidad de la cavidad CD (~ 8 Å) es significativamente más corta que la requerida para encapsular completamente los cuatro anillos de cortisol, extender la profundidad de la cavidad, v.g., por sustitución de grupos hidroxilo primarios y/o secundarios sería un método para aumentar la afinidad.



La interacción entre el agente complejante y cortisol se puede analizar a través de métodos físicos como por ejemplo espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) (Fielding, L., Tetrahedron, 56 (34), 6151-6170, 2000) y microcalorimetría (Stoedeman M. y Wadsoe I: Pure Appl. Chem., 67(7), 1059-68, 1995). Estas técnicas también permiten establecer la selectividad de la unión a cortisol en comparación con los demás compuestos esteroides endógenos.

Los agentes complejantes para su uso en la invención se administran por vía parenteral. La ruta de inyección puede ser intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, o intra-arterial. La ruta intravenosa es la preferible. La dosis exacta que se utilice dependerá necesariamente de la necesidad del sujeto individual al que se administre el medicamento. Se contempla asimismo la aplicación extracorpórea del agente complejante para cortisol, por ejemplo, por mezclado del agente complejante con sangre durante diálisis o durante plasmaferesis.

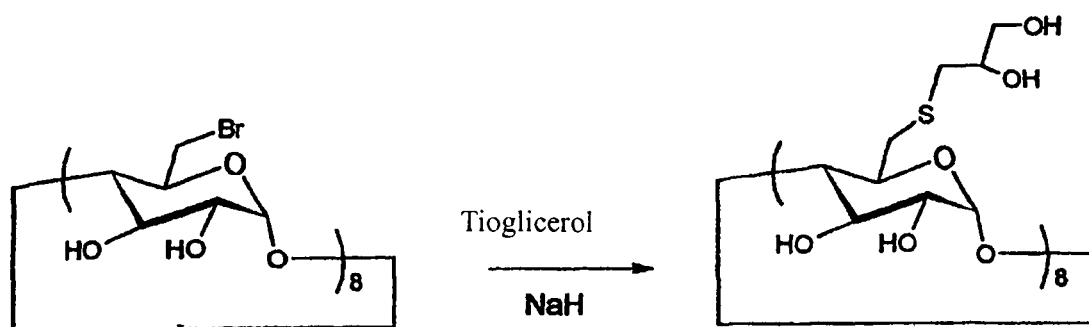
Los agentes complejantes se pueden aplicar en forma de una solución, v.g., para su uso como preparación para inyección mezclados con auxiliares farmacéuticamente adecuados y líquidos farmacéuticamente adecuados, v.g., tal como se describe en el documento de referencia normal, Gennaro y cols., Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, Parte 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture; ver especialmente el capítulo 84 sobre "Preparaciones parenterales", pp., 1545-1569; y capítulo 85 sobre "Mezclas intravenosas", pp. 1570-1580).

Alternativamente, la composición farmacéutica puede presentarse en contenedores de dosis unitaria o varias dosis, como por ejemplo viales sellados y ampollas, y puede almacenarse en condiciones liofilizadas (deshidratado por congelado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido esterilizado, como por ejemplo agua antes de su uso.

La invención quedará ilustrada con mayor detalle con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

6-per-dexosi-6-per-(2,3-dihidroxipropiltio)-γ-ciclodextrina (Org. 26276)



Se lavó una dispersión de hidruro sódico al 60% (450 mg) para eliminar el aceite con heptano y a continuación se suspendió en dimetilformamida deshidratada (15 ml). Se añadió una solución de tioglicerol (1,0 ml) en dimetilformamida (10 ml) lentamente y se agitó la mezcla durante 15 minutos bajo nitrógeno. Se añadió *per*-6-desoxi-*per*-bromo-γ-ciclodextrina (1,8 g: Gorin B.I., Riopelle R.J. Thatcher G.R.J. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4647-4650) y se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se añadió acetona a la mezcla de reacción enfriada y se eliminó por filtración el sólido resultante, se disolvió en agua (60 ml) y se dializó durante 6 horas para eliminar las sales sódicas. La concentración de la solución acuosa seguida de la precipitación del derivado de ciclodextrina tioglicerol por adición de acetona dio un sólido de color ante, 1,55 (77% rendimiento). Pureza 99,6% por HPLC-ELDS).

¹H RMN (D₂O): δ 2,71 (8H, m, H-7a), 2,81 (8H, m, H-7b), 2,95 (8H, m, H-6a), 3,20 (8H, m, H-6b), 3,45 –3,52 (16H, m, H-9a, H-4), 3,55-3,66 (16H, m, H-9b, H-2), 3,8-3,9 (16H, m), 8-H, H-3), 3,95 (8H, m, H-5), 5,11 (8H, H-1).

¹³C RMN (D₂O): 34,1, 34,3 (C-6), 36,15, 36,2 (C-7), 64,80, 64,83 (C-9), 71,2, 71,3 (C-8), 71,8 (C-5), 72,2 (C-2), 73,0 (C-3), 83,6 (C-4), 101,7 (C-1).

EM (ESI), (M-H)-2917 (C₇₂H₁₂₈O₄₈S₈).

Ejemplo 2

Selección de un agente complejante con cortisol

Se utilizó espectroscopía de UV visible para llevar un seguimiento de la formación de complejo entre cortisol y una biblioteca de derivados de ciclodextrina. El espectro de UV de cortisol contiene una banda de absorción que tiene un máximo a 246 nm. La intensidad de la línea UV a 246 nm disminuye tras la formación de complejo de cortisol por adición de una molécula receptora de ciclodextrina. La disminución en la absorbancia de una solución acuosa de la molécula huésped (cortisol) tras la adición de una molécula receptora típica (como, por ejemplo, un derivado de ciclodextrina) se toma como evidencia de que la molécula huésped se ha trasladado desde el entorno acuoso polar al entorno normalmente menos polar del interior de la molécula receptora. La metodología está perfectamente establecida en el campo de la química supramolecular (Tsukube, H. y cols., En *Comprehensive Supramolecular Chemistry: Physical Methods in Supramolecular Chemistry*. Davies JED, Ripmeester JA, (Eds) Elsevier, Oxford, 1996: vol. 8, pp. 425-483).

Las constantes de asociación para la formación de complejo se determinan llevando a cabo la valoración química de ciclodextrina en cortisol y registrando el espectro UV en función de la proporción de ciclodextrina/esteroide. Se registra el cambio en la absorción de cortisol a 246 nm (ΔA) tras la adición gradual de ciclodextrina. La línea que corresponde mejor a los datos da una K_a para el complejo cortisol-ciclodextrina (Liu Y. Li, B, You C-C, Wada, T,

Inoue Y. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 225-232). La metodología de UV proporciona una estimación bastante buena de la constante de asociación cuando dicha constante está por debajo de 10^5 M^{-1} . Los resultados utilizados para la determinación de la constante de asociación para la unión de cortisol a γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina y a 2- γ -ciclodextrina se muestra en la figura 1. Los datos indican que las ciclodextrinas nativas tienen una afinidad relativamente escasa para interactuar con cortisol. Se identificó una serie de derivados de ciclodextrina con una marcada afinidad potenciada para cortisol en la biblioteca que tenía K_a s superiores a las que se pueden medir de forma fiable por espectroscopía de UV. Esto se debe a que el cromóforo en cortisol es relativamente débil y las cuestiones de la señal del instrumento al ruido impidieron la preparación de soluciones suficientemente diluidas. Las K_a s para tres derivados de ciclodextrina (ver table 2), es decir, 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2,3-dihidroxipropiltio)- γ -ciclodextrina 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2-hidroxietiltio)- γ -ciclodextrina y 6-*per*-desoxi-6-*per*-(3-carboxipropil)tio- γ -ciclodextrina son significativamente superiores a 10^5 M^{-1} y pueden ser incluso aproximadamente 10^6 . La alta constante de unión a cortisol para estos derivados de γ -ciclodextrina indica que estos derivados son potencialmente agentes complejantes de cortisol muy activos. Un método alternativo, pero más laborioso, para determinar la constante de asociación a cortisol es por calorimetría de valoración isotérmica (ver Wiseman y cols., *Analytical Chem.* 1989, **179**, 131-137), que se puede utilizar para determinar las K_a s altas con mayor precisión.

TABLA 2

Constantes de asociación para la formación de complejos cortisol: γ -ciclodextrina según se determina por valoración UV

Compuesto	Estructura de derivado de γ -ciclodextrina	K_a , M^{-1}
6- <i>per</i> -desoxi-6- <i>per</i> -(2,3-dihidroxipropiltio)- γ -ciclodextrina (Ejemplo 1)		$>100.000^a$
6- <i>per</i> -desoxi-6- <i>per</i> -(2-hidroxietiltio)- γ -ciclodextrina; (J. Chem. Soc.Chem. Comm. 1993, (2), 203-205);		$>100.000^a$
6- <i>per</i> -desoxi-6- <i>per</i> -(3-carboxi-propil)tio- γ -ciclodextrina ^c		$>100.000^a$
6- <i>per</i> -desoxi-6- <i>per</i> -(2-carboxi-etil)tio- γ -ciclodextrina ^c		~ 30.000 $(\sim 40.000)^b$
6- <i>per</i> -desoxi-6- <i>per</i> -(4-carboxi-fenil)tio- γ -ciclodextrina ^c		$\sim 80.000^b$

^a Datos obtenidos por valoración UV.

^b Datos obtenidos por ITC (calorimetría de valoración isotérmica).

^c Preparado según la descripción de WO 01/40316 (Azko Nobel N.V).

Ejemplo 3

A: *Excreción urinaria de cortisol exógeno en rata*

5 Las ratas no tienen producción de cortisol endógena. Se administró a dos grupos de cuatro ratas (ratas encapuchadas de Lister, 300-320 g) (por vía intravenosa) o bien 40 µg/kg de cortisol en solitario (Grupo I) o bien cortisol seguido al cabo de 15 minutos por 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2,3-dihidroxi-*propiltio*)-γ-ciclodextrina (Org 26276) como una dosis intravenosa única de 20 mg/kg (Grupo II). Se colocó a cada una de las ratas en una jaula metabólica para recoger la orina. Se recogieron muestras de orina durante las primeras 5 horas y, más adelante, durante las horas restantes hasta 10 transcurrir 24. Se sometieron las muestras de orina recogidas a HPLC-EM (cromatografía de líquidos a alta presión sobre una columna Phenomenex Luna (50 x 2 mm; 5 µm) acoplada a un espectrómetro de masa PE Sciex API 3000). El límite para la determinación cuantitativa de cortisol en la orina fue 2,5 ng/ml y 10 ng/ml en plasma.

15 El volumen de la excreción urinaria de cortisol tuvo lugar en el curso de las primeras 5 horas y no se produjo una excreción significativa de cortisol en el período transcurrido entre 5-24 horas. El nivel de cortisol medio en la orina recogida en las primeras 5 horas del grupo I de ratas fue 10,5 ± 7,8 ng/ml, mientras que el nivel de cortisol medio en la orina del grupo II de ratas resultó ser 111 ± 78 ng/ml. Estos resultados demuestran que Org 26276 potenció la excreción de cortisol tras la administración de bolo intravenoso en aproximadamente 10 veces más en comparación con el grupo de control que recibió cortisol pero no el agente complejante con cortisol Org 26276.

20 B: *Excreción urinaria de cortisol endógeno en cobayas*

Se produjo endógenamente cortisol en cobayas, cuyo nivel basal es aproximadamente 120-150 ng/ml en plasma. Tras la administración intravenosa de Org 26276 a 5 mg/250 g, se determinó la cantidad de cortisol urinario excretado 25 durante 24 horas y se observó que aumentaba 3 veces más en comparación con el grupo de control que no recibió Org 26276.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un agente complejante con cortisol que es una ciclodextrina y que tiene una constante de asociación para cortisol de al menos 100.000 M^{-1} , para la fabricación de un medicamento para un tratamiento para reducir los niveles de cortisol en un paciente.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el paciente presenta un trastorno seleccionado entre depresión mayor, síndrome de Cushing, esquizofrenia y trastornos de ansiedad severa.

10 3. Uso según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el trastorno es depresión mayor.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque la ciclodextrina se selecciona entre:

15 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2,3-dihidroxi-propiltio)- γ -ciclodextrina;

6-*per*-desoxi-6-*per*-(2-hidroxietiltio)- γ -ciclodextrina, y

6-*per*-desoxi-6-*per*-(3-carboxipropil)tio- γ -ciclodextrina.

20 5. La ciclodextrina 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2,3-dihidroxi-propiltio)- γ -ciclodextrina.

6. Uso de agente complejante con cortisol seleccionado entre:

25 6-*per*-desoxi-6-*per*-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina; y

6-*per*-desoxi-6-*per*-(4-carboxifenil)tio- γ -ciclodextrina,

para la fabricación de un medicamento para un tratamiento para reducir los niveles de cortisol en un paciente.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

Efecto de la concentración de ciclodextrina en la intensidad de 246 nm línea de absorción UV de cortisol:

- (■) γ -ciclodextrina, $K_a = 2.300 \text{ M}^{-1}$;
- (▲) β -ciclodextrina, $K_a = 5.300 \text{ M}^{-1}$;
- (✦) 6-per-desoxi-6-per-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina, $K_a = 30.00 \text{ M}^{-1}$;
- (●) 6-per-desoxi-6-per-(2-hidroxietiltio)- γ -ciclodextrina, $K_a \text{ ca. } 10^5 \text{ M}^{-1}$

Cambio en λ_{245}

[cortisol] = 50 μM

