



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 545**

51 Int. Cl.:
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00946395 .1**
96 Fecha de presentación : **19.07.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1114642**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2001**

54 Título: **Fármacos para enfermedades periodontales.**

30 Prioridad: **19.07.1999 JP 11-204808**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2010

73 Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, Inc.**
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es: **Ito, Masatoshi;**
Okazaki, Seiji;
Kawai, Yuriko y
Kawabe, Norio

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 337 545 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

Fármacos para enfermedades periodontales.

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un derivado del ácido metanobisfosfónico o a un hidrato del mismo para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad periodontal.

10 Técnica anterior

15 La enfermedad periodontal es la enfermedad de los tejidos que rodean y soportan los dientes. Éstos incluyen encías, cemento, ligamento periodontal, hueso del proceso alveolar y hueso de soporte dental. Específicamente, la enfermedad periodontal también incluye una enfermedad en el tejido pulpar, tal como la fase inicial de la periodontitis apical que aparece posteriormente a la inflamación o necrosis de la pulpa dental, además de la denominada “enfermedad periodontal”, que incluye la gingivitis o periodontitis.

20 La enfermedad periodontal implica la inflamación, destrucción y degeneración de tejidos periodontales que rodean y soportan los dientes de los mamíferos. Estos tejidos periodontales incluyen el epitelio crevicular, el epitelio de unión, el epitelio marginal externo, encías, hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento. La pérdida de hueso de soporte en la periodontitis es la última etapa de este trastorno progresivo y es la causa principal de la pérdida de los dientes en los adultos.

25 La enfermedad periodontal se clasifica como gingivitis y periodontitis según el progreso de la enfermedad. El término “gingivitis” significa una patología en la que la inflamación se localiza en las encías y no aparece lesión ni en el hueso ni en el ligamento periodontal, y un bolsillo es un bolsillo relativo. En principio, indica una patología en la que la base del bolsillo se encuentra en la cara de la corona dental en dirección superior desde la unión cemento-esmalte y no existe pérdida de adhesión. El término “periodontitis” significa una patología en la que la inflamación
30 de las encías alcanza el ligamento periodontal y el hueso alveolar, el bolsillo se convierte en bolsillo periodontal y el nivel de adhesión (la posición de adhesión) se encuentra en la cara del ápice de la raíz en dirección descendente desde la unión cemento-esmalte. La inflamación se prolonga y prosigue hacia partes profundas con un bolsillo periodontal cada vez más profundo.

35 Los iniciadores de estas “enfermedades periodontales” incluyen placa dental y cálculo dental. Entre los factores para potenciar el iniciador o modificar la inflamación causada por el iniciador se incluyen los factores estimulantes de la placa dental y el cálculo dental y la oclusión anormal.

40 La destrucción de tejido debida a la enfermedad periodontal está causada predominantemente por la placa dental adherida entre los dientes y las encías. Específicamente, una enzima o toxina histolítica producida por bacterias en la placa induce directamente la destrucción del tejido, o dicha sustancia producida por las bacterias de la placa induce la inflamación e inmunoreacción en el tejido periodontal, y las células inmunoreactivas, tales como leucocitos, provocan en segundo lugar la destrucción del tejido. En las fases iniciales de la enfermedad periodontal, el tejido a destruir es principalmente epitelio de las encías, epitelio de unión y encía, y se observa la patología mencionada anteriormente
45 de la gingivitis. Con la invasión continua de una sustancia perjudicial desde la placa, la inflamación prosigue hacia partes profundas y se destruye, se reduce y se produce el receso del tejido de las encías, para provocar de este modo el desplazamiento del epitelio de unión hacia la cara del ápice de la raíz. A continuación, se despegan el epitelio de unión del plano del diente para causar la pérdida de adhesión y formar de este modo un bolsillo periodontal. Cuando el bolsillo periodontal aumenta de profundidad, aumenta la placa subgingival haciendo progresar de este modo adicionalmente la lesión. Cuando la inflamación alcanza las partes profundas, se observa la patología de la periodontitis periapical asociada con la destrucción de fibras del ligamento periodontal y adicionalmente, aumenta la actividad de los osteoclastos alrededor del hueso alveolar haciendo progresar de este modo la resorción ósea. Entre los factores que inducen directamente la destrucción de tejido se incluyen la colagenasa, la hialuronidasa, proteasa y otras enzimas, y
50 endotoxina, leucotoxina y otras toxinas que son producidas por las bacterias de la placa. Adicionalmente, existe una destrucción secundaria de tejido a través de la mediación de la inflamación y/o la inmunoreacción. Específicamente, cuando el producto de las bacterias de la placa penetra en el tejido conectivo de las encías, es capturado por macrófagos, y, simultáneamente, se libera una enzima lisosomal. Adicionalmente, los linfocitos B estimulados por macrófagos producen anticuerpos para formar de este modo complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos). Estos complejos activan un complemento para aumentar la permeabilidad vascular e inducir la quimiotaxis de neutrófilos. Los neutrófilos incluyen dicho inmunocomplejo, pero liberan simultáneamente enzimas lisosomales a los tejidos circundantes haciendo progresar de este modo adicionalmente la destrucción del tejido. Se considera que la LPS y otras toxinas liberadas por las bacterias de la placa, la prostaglandina-E₂ (PGE₂) producida por el macrófago, como célula inflamatoria (célula inmunoreactiva), el factor activador de osteoclastos liberado de los linfocitos T y la interleuquina-1 e interleuquina-6 liberadas del macrófago inducen la activación de los osteoclastos. Cuando se procede con la destrucción
65 del hueso alveolar, la energía de soporte de los dientes en última instancia disminuye induciendo de este modo la pérdida del diente.

Alternativamente, los dientes se pueden perder por la periodontitis apical en la que aparece una inflamación en el área apical de la raíz dental infectada. Dicha periodontitis apical está causada por la infección de la pulpa dental a través del hueco del ápice de la raíz, lesión externa, infección hematogénea, así como estímulos mecánicos o químicos.

5 Se utilizan antibióticos para el tratamiento de la enfermedad periodontal a efectos de eliminar las bacterias de la placa, pero esto no es eficaz para un tratamiento a largo plazo. La higiene personal, tal como hacer gárgaras, el cepillado o la utilización de hilo dental ayuda a la eliminación de la enfermedad periodontal. Adicionalmente, la utilización combinada de masaje de las encías con el cepillado para aumentar el suministro local de sangre también es eficaz para suprimir el progreso de la enfermedad periodontal. Otro tratamiento profiláctico es hacer gárgaras con
10 peróxido de hidrógeno (H_2O_2 al 3% en agua). Asimismo, el peróxido de carbamida (urea-peróxido de hidrógeno, $CH_6N_2O_3$) también se utiliza para el tratamiento local de la inflamación en una infección leve y periodontitis.

Una estrategia adicional para el tratamiento de la enfermedad periodontal incluye la utilización de agentes antiinflamatorios no esteroideos para suprimir el progreso de la enfermedad. Se conoce según la patente de Estados Unidos
15 No. 4.667.132 que el agente analgésico y antiinflamatorio Etodolac puede inhibir la resorción ósea y la pérdida ósea asociada con la enfermedad periodontal. La patente de Estados Unidos No. 4.440.779 describe la utilización de nuevos agentes tricíclicos analgésicos y antiinflamatorios como útiles en el tratamiento del dolor y patologías inflamatorias asociadas con, por ejemplo, artritis, espondilitis, gota y enfermedades periodontales.

20 Se conoce la utilización de varios derivados de ácido bisfosfónico en el tratamiento de una amplia gama de trastornos del metabolismo del calcio, incluyendo enfermedades periodontales. La publicación de solicitud de patente europea no examinada No. 320.455 da a conocer la utilización de un derivado del ácido N-aralquilamino-1-hidroxi-
25 cano-1,1-bisfosfónico, que es eficaz para el tratamiento de la enfermedad articular inflamatoria/degenerativa, osteoporosis, periodontitis e hipertiroidismo. La publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. 1-197495 da a conocer la utilización de un ácido azacicloalquilcano bisfosfónico sustituido con grupos aromáticos para una enfermedad en la que se observa un trastorno del metabolismo del calcio o la deposición anormal de una sal de calcio insoluble y hace referencia a la periodontitis o periodontitis periapical.

Adicionalmente, se conocen los efectos de los derivados de ácido bisfosfónico en la pérdida de dientes debido a
30 la destrucción del hueso alveolar, que tiene lugar en la periodontitis. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.283.057 da a conocer la utilización de ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bisfosfónico, que es eficaz para la supresión de la resorción del hueso alveolar o la migración de los dientes después de ortodoncia quirúrgica. La patente de Estados Unidos No. 5.270.365 da a conocer la utilización del ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico, que es eficaz para la pérdida del hueso alveolar o la pérdida de dientes. Sin embargo, se ha dado a conocer que el ácido
35 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico no es eficaz para la formación de bolsillos dentales y la inflamación de las encías, aunque suprime de forma eficaz la resorción del hueso alveolar [J. Periodontology 63, 825-830 (1992)].

Tal como se ha descrito anteriormente, se conoce que una enfermedad que es atribuible a trastornos metabólicos del calcio o una enfermedad que es atribuible al aumento de la resorción ósea se pueden tratar de manera eficaz
40 mediante un conjunto de derivados de ácido bisfosfónico. La patente de Estados Unidos No. 5.652.227 da a conocer la utilización de un ácido bisfosfónico específico para la supresión del deterioro de los componentes proteicos de la matriz del tejido conectivo y se hace referencia a la periodontitis periapical y la gingivitis.

Sin embargo, se ha dado a conocer que los efectos de los derivados del ácido bisfosfónico son variables en la
45 tecnología, que los efectos opuestos aparecen cuando se utilizan ácidos bisfosfónicos diferentes y que, incluso si se utiliza una sal idéntica del ácido bisfosfónico, aparecen respuestas biológicas diferentes cuando se utiliza en diferentes concentraciones [Clin. Ortop. 217, 72-78 (1987)].

Con el objetivo de una profilaxis y un tratamiento más eficaz del progreso de la enfermedad periodontal, se ha
50 fomentado en los últimos años un tratamiento positivo, no sólo para la periodontitis, sino también para la gingivitis, que es una etapa previa a la periodontitis. Sin embargo, no se ha dado a conocer ningún compuesto de ácido bisfosfónico que tenga efectos claros o específicos sobre la inflamación en la gingivitis.

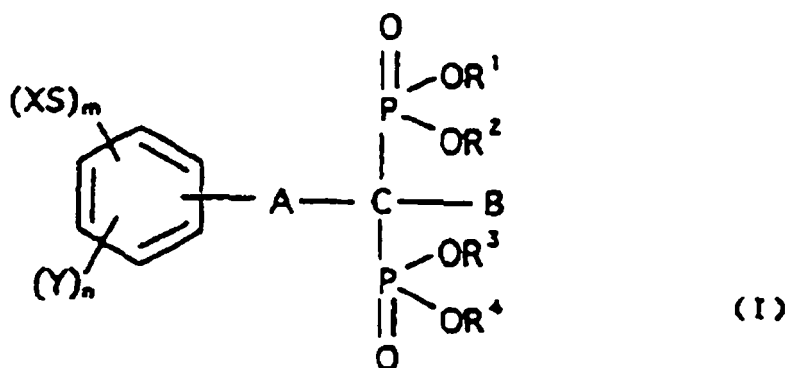
Por otro lado, la publicación de solicitud de patente japonesa examinada No. 8-26048 da a conocer un derivado
55 de ácido metanobisfosfónico que tiene un efecto antiinflamatorio, un efecto antirreumático, un efecto improbable de trastornos del metabolismo óseo, un efecto inhibitorio sobre la producción y la acción de la interleuquina-1, y un efecto antioxidante, pero no describe los efectos del compuesto sobre la periodontitis, la periodontitis apical y otras enfermedades periodontales.

60 Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente novedoso para la enfermedad periodontal, que puede resolver los problemas anteriores de las tecnologías convencionales.

Descripción de la invención

65 Los presentes inventores encontraron que un derivado del ácido metanobisfosfónico representado por la siguiente fórmula general (I) o un hidrato del mismo son útiles como agentes para la enfermedad periodontal para suprimir la infiltración de células inflamatorias, tales como glóbulos blancos en el área afectada asociada con la enfermedad periodontal. La presente invención se ha realizado en base a estos hallazgos.

Específicamente, la presente invención se refiere a un derivado del ácido metanobisfosfónico, o un hidrato del mismo, representado por la siguiente fórmula general (I):



20 para su utilización en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad periodontal en el que X es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo naftilo, en el que el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente que tiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o silicio, y en el que los grupos fenilo y naftilo se pueden sustituir con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o un grupo hidroxilo;

25 Y es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o halógeno, excluyendo cloro, sustituido en la posición para;

30 cada uno de ellos es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

35 \dots indica un doble enlace o un enlace simple;

40 A es $-(D)_b-(CH_2)_c-$ o $-(CH=CH)_d-CH=$, en el que D es azufre, oxígeno, NR^5 o CH_2 , en el que R^5 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, c es un número entero de 0 a 3, y b es 0 ó 1, en el que d es 0 ó 1, y en el que B no existe cuando A es $-(CH=CH)_d-CH=$;

45 B es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo trialquilsiloxi, en el que el residuo del grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, idéntico o diferente entre sí, hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un catión farmacéuticamente aceptable.

Modo óptimo de llevar a cabo la invención

50 Específicamente, los sustituyentes de los derivados del ácido metanobisfosfónico representados por la fórmula general (I) son los siguientes.

55 El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que está no sustituido o sustituido con un sustituyente que tiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o silicio y se utiliza como X en el sustituyente XS, incluye, pero sin estar limitado a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-aminoetilo, 2-N-metilaminoetilo, 2-N,N-dimetilaminoetilo, 2-hidroxi etilo, 2-alcoxi etilo, 2-trialquilsiloxietilo, 2-aminopropilo, 2-N-metilaminopropilo, 2-N,N-dimetilaminopropilo, 3-aminopropilo, 3-N-metilaminopropilo, 3-N,N-dimetilaminopropilo, 2-hidroxi propilo, 2-alcoxi propilo, y 2-trialquilsiloxi propilo. Adicionalmente, X también incluye fenilo, fenilo sustituido, naftilo, y naftilo sustituido. Como sustituyentes en los grupos fenilo y naftilo, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. El grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi. El halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo. La posición del sustituyente XS es la posición para, meta u orto.

65 En el sustituyente Y, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. El grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo,

ES 2 337 545 T3

vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, butenilo, y pentenilo. El grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono incluye, pero sin estar limitado a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. El halógeno incluye flúor, cloro, (excluyendo cloro sustituido en la posición para), bromo o yodo. La posición del sustituyente Y no está específicamente limitada.

Cuando A es $-(D)_b-(CH_2)_c-$ y \dots indica un enlace simple, D es azufre, oxígeno, NR^5 o CH_2 , en el que R^5 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; y c es 0, 1, 2 ó 3; y b es 0 ó 1, en el que $c = 0$ cuando $b = 0$. Más preferentemente, cada uno de b y c es independientemente 0 ó 1.

Cuando B es un grupo hidroxilo o un grupo trialquilsiloxi, en el que el residuo del grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y D es azufre, oxígeno o NR^5 , en el que R^5 tiene el mismo significado definido anteriormente; y $b = 1$, un compuesto en el que $c = 0$ es inestable e indeseable. Sin embargo, incluso en este caso, un compuesto, en el que c es 1, 2 ó 3, es estable y deseable. Los ejemplos específicamente preferentes de A incluyen S, NH, O, CH_2 , CH_2CH_2 , SCH_2 , SCH_2CH_2 , $SCH_2CH_2CH_2$, $NHCH_2$ y OCH_2 . Adicionalmente, también se incluye un compuesto, en el que un grupo fenilo está directamente unido al carbono del ácido metanobisfosfónico sin la interposición de A, es decir, el caso en el que $b = c = 0$. El caso en el que A es $-(CH=CH)_d-CH=$ significa un caso en el que \dots es un doble enlace y B no existe. En este caso, d es 0 ó 1.

El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, representado por B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. Cuando B es un grupo trialquilsiloxi, en el que el residuo del grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye grupos similares a los indicados anteriormente.

El catión farmacéuticamente aceptable representado por R^1 , R^2 , R^3 y R^4 incluye, pero sin estar limitado a los mismos, cationes metálicos y NR_4 de amonio, en el que R es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los cationes metálicos especialmente preferentes son cationes de metales alcalinos, tales como litio, sodio y potasio, y de metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio. Sin embargo, los cationes de otros metales, tales como aluminio, zinc y hierro, también se incluyen en el alcance de la presente invención. El amonio incluye cationes de amonio derivados de amoniaco, aminas primarias, aminas secundarias y aminas terciarias, y amonios cuaternarios. Entre éstos se incluyen cationes de amonio derivados de amoniaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina; propilamina, dipropilamina, isopropilamina, diisopropilamina, butilamina, dibutilamina, isobutilamina, t-butilamina, monoetanolamina, dietanolamina, y trietanolamina; y tetrametilamonio y tetraetilamonio. Entre éstos, se prefieren los cationes de sodio, potasio, amoniaco y alquilaminas.

Los cationes de R^1 a R^4 pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Adicionalmente, el caso en el que se mezclan un catión e hidrógeno, por ejemplo, las sales monocatiónicas, sales dicatiónicas y sales tricatiónicas también se incluyen en el alcance de la presente invención. En un derivado del ácido metanobisfosfónico preferente representado por la fórmula general (I), cada uno de R^1 a R^4 es hidrógeno; tres de R^1 a R^4 son hidrógeno y el otro es sodio; tres de R^1 a R^4 son hidrógeno y el otro es amonio; dos de R^1 a R^4 son hidrógeno y los otros dos son sodio; o dos de R^1 a R^4 son hidrógeno y los otros dos son amonio.

Entre los derivados del ácido metanobisfosfónico representados por la fórmula general (I), se prefieren los compuestos en los que X es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; Y es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o halógeno (excluyendo cloro sustituido o en la posición para); cada uno de m y n es independientemente 0 ó 1; \dots es un enlace simple; A es $-S-(CH_2)_c-$, en el que c es 0, 1, 2 ó 3; B es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, idéntico o diferente entre sí, hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un catión farmacéuticamente aceptable. Un compuesto más preferente es el ácido (4-metilfenil) tiometano-1,1-bisfosfónico.

Los derivados del ácido metanobisfosfónico representados por la fórmula general (I) se pueden fabricar mediante el método descrito en la publicación de la solicitud de patente japonesa examinada No. 8-26048.

Los derivados del ácido metanobisfosfónico representados por la fórmula general (I) o hidratos de los mismos presentan las actividades de supresión de la infiltración de células inflamatorias en los tejidos periodontales, y de la supresión de la destrucción del hueso alveolar, y se pueden utilizar como agentes para la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal es una enfermedad de los tejidos periodontales que rodean y soportan los dientes. Entre éstos se incluyen las encías, el cemento, el ligamento periodontal, el hueso del proceso alveolar y el hueso de soporte dental. Específicamente, la enfermedad periodontal incluye gingivitis, periodontitis y periodontitis apical. La "gingivitis" significa una patología en la que la inflamación se localiza en las encías y no aparece lesión ni en el hueso ni en el ligamento periodontal y no existe pérdida de adhesión entre los dientes y las encías. La "periodontitis" significa una patología en la que la inflamación de las encías alcanza el ligamento periodontal y el hueso alveolar, el bolsillo se convierte en un bolsillo periodontal, y el nivel de adhesión (la posición de la adhesión) se encuentra en la cara

del ápice de la raíz en dirección descendente desde la unión cemento-esmalte. La “periodontitis apical” está causada por infección de la pulpa dental a través del hueco del ápice de la raíz, lesión externa e infección hematogénea, así como estímulos mecánicos o químicos. En la periodontitis apical, aparece inflamación en el área apical de la raíz dental.

5 El compuesto de la presente invención para su utilización en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad periodontal, se puede utilizar como tal o como una composición farmacéutica del mismo con portadores, vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos, o similares. La administración puede ser administración oral o administración parenteral (no oral). Las formas de dosificación en la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, 10 gránulos y pastillas, y las de la administración no oral incluyen inyecciones, jarabes, pomadas, soluciones bucales, supositorios, enjuagues bucales y linimentos locales en una variedad de formas. La dosis depende del objeto de la administración, la vía de administración, y la condición de la enfermedad y es aproximadamente de 0,1 mg a 5 g y preferentemente de aproximadamente 1 mg a 2 g. Esta dosis se utiliza para la administración oral o la administración parenteral, una vez o varias veces al día, o una vez cada uno a siete días.

15 La presente invención se describirá más específicamente a continuación haciendo referencia a ejemplos.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Inhibición de la infiltración de células inflamatorias en tejidos periodontales de modelo de rata con enfermedad periodontal

25 Se realizó el siguiente ensayo farmacológico utilizando (4-metiltofenil) tiometano-1,1-bisfosfonato disódico (a continuación referido como “compuesto 1”) como fármaco de ensayo. Se realizó el siguiente procedimiento a efectos de inducir una alteración inflamatoria en el tejido periodontal de ratas. Específicamente, se insertó una sutura de nylon (No. 3-0) en la cara interdental entre el primer diente molar del maxilar derecho y el segundo diente molar de una 30 rata macho de la raza Wistar de 4 semanas de vida, y esta cara se definió como la cara de ensayo (a continuación referido como “cara con sutura de nylon insertada”). Se formaron pequeños nódulos en ambos extremos de la sutura de nylon a efectos de evitar que la sutura de nylon se desprendiera durante el periodo de ensayo. Por otro lado, no se insertó nada en la cara interdental entre el primer diente molar del maxilar izquierdo y el segundo diente molar, y esta cara se definió como la cara de control (a continuación referida como “cara con sutura de nylon no insertada”). El 35 compuesto 1 se disolvió en agua destilada estéril como disolvente y se administró subcutáneamente en una dosis de 2,5 mg por 1 kg de peso corporal a un grupo tratado y administrado con el compuesto 1, cinco días por semana durante tres semanas, a partir del séptimo día después de la inserción de la sutura de nylon. No se realizó administración en un grupo tratado sin administración y en un grupo no tratado. El hueso maxilar se diseccionó a las cuatro semanas y a las 40 ochos semanas después de la inserción de la sutura de nylon.

El hueso maxilar diseccionado se fijó con una solución de formalina tamponada neutra al 10% y se descalcificó a bajas temperaturas con el agente descalcificante Plank-Rychlo. A continuación, el hueso maxilar se bañó en parafina y se prepararon secciones de tejido en la dirección mesio-distal, de manera que las raíces mesiales del primer diente molar y el segundo diente molar se encontraban en paralelo entre sí. Las secciones de tejido se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE), y se examinó histopatológicamente con un microscopio óptico la infiltración de células inflamatorias en el tejido periodontal en la cara interdental entre el primer diente molar y el segundo diente molar.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2 como la media \pm error estándar.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 337 545 T3

TABLA 1

Observación histopatológica en la evaluación de la infiltración de células inflamatorias en el tejido periodontal de ratas (cuarta semana después del tratamiento) (media ± error estándar)

5

10

15

20

25

	Número de caso	Cara con sutura de nylon insertada (cara derecha)	Cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda)
Grupo no tratado	2	1,0	1,0
Grupo tratado no administrado	7	$1,4 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,0$
Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	8	$1,6 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,0$
Grado 0: sin cambio 1: muy ligera 2: ligera 3: moderada 4: severa			

TABLA 2

Observación histopatológica en la evaluación de la infiltración de células inflamatorias en el tejido periodontal de ratas (octava semana después del tratamiento) (media ± error estándar)

30

35

40

45

50

55

	Número de caso	Cara con sutura de nylon insertada (cara derecha)	Cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda)
Grupo no tratado	2	1,0	1,0
Grupo tratado no administrado	7	$2,3 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,1$
Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	7	$1,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
Grado 0: sin cambio 1: muy ligera 2: ligera 3: moderada 4: severa			

Tal como es evidente a partir de las Tablas 1 y 2, el Compuesto 1 inhibía la infiltración de células inflamatorias, que se inducía y proseguía desde la cuarta semana hasta la octava semana después de la inserción de la sutura de nylon.

60

Ejemplo 2

Inhibición de la resorción del hueso alveolar en modelo de rata con enfermedad periodontal

65

A efectos de examinar histomorfométricamente el grado de resorción del hueso alveolar, se proyectó una imagen de la sección de tejido utilizada en el Ejemplo 1 sobre la tableta de un analizador de imágenes y se trazó la línea recta más corta desde la mediana de la línea hasta la cara en forma de cúpula del hueso alveolar para medir de este modo

ES 2 337 545 T3

la distancia de la misma, cuya línea unía las uniones cemento-esmalte en la cara distal del primer diente molar del maxilar y en la cara mesial del segundo diente molar. En el examen histomorfométrico, se tomó una muestra de cada individuo de cada grupo y se utilizaron tres secciones de tejido por individuo.

5 Los resultados obtenidos de las tres secciones de tejido se muestran como el promedio en la Tabla 3 y la Tabla 4.

TABLA 3

10 *Observación histomorfométrica del grado de resorción del hueso alveolar en tejido periodontal de ratas (cuarta semana después del tratamiento). Distancia entre la unión cemento-esmalte y la cara en forma de cúpula de hueso alveolar (promedio de tres muestras para un individuo)*

	Cara con sutura de nylon insertada (cara derecha) A (µm)	Cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda) B (µm)	A/B	
15				
20				
25	Grupo no tratado	331,8	399,8	0,83
30	Grupo tratado no administrado	588,0	279,5	2,10
35	Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	595,1	372,3	1,60

TABLA 4

40 *Observación histomorfométrica del grado de resorción del hueso alveolar en tejido periodontal de ratas (octava semana después del tratamiento). Distancia entre la unión cemento-esmalte y la cara en forma de cúpula de hueso alveolar (promedio de tres muestras para un individuo)*

	Cara con sutura de nylon insertada (cara derecha) A (µm)	Cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda) B (µm)	A/B	
45				
50	Grupo no tratado	413,7	384,8	1,08
55	Grupo tratado no administrado	1054,5	436,2	2,42
60	Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	703,7	408,4	1,72

65 Tal como es evidente a partir de las Tablas 3 y 4, el compuesto 1 inhibía la resorción del hueso alveolar, que se inducía y proseguía desde la cuarta semana hasta la octava semana después de la inserción de la sutura de nylon.

ES 2 337 545 T3

Ejemplo 3

Inhibición de la recesión de las encías en modelo de rata con enfermedad periodontal

5 A efectos de examinar histomorfométricamente la longitud del cemento expuesto, lo cual indica el grado de recesión de las encías, se proyectó una imagen de la sección del tejido utilizada en el Ejemplo 1 sobre la tableta de un analizador de imágenes y se calcularon las distancias entre la unión cemento-esmalte y la parte adherida de las encías en la cara distal del primer diente molar del maxilar y en la cara mesial del segundo diente molar, y la media de ambas. En el examen histomorfométrico, se tomó una muestra de cada individuo de cada grupo y se utilizaron tres secciones de tejido por individuo.

10 Los resultados obtenidos a partir de las tres secciones de tejido se muestran como el promedio en la Tabla 5 y la Tabla 6.

15 TABLA 5

Observación histomorfométrica del grado de recesión de las encías en tejido periodontal de ratas (cuarta semana después del tratamiento). Longitud del cemento expuesto (promedio de tres muestras para un individuo)

	Cara con sutura de nylon insertada (cara derecha) A (µm)	Cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda) B (µm)	A/B
20			
25			
30	Grupo no tratado	<20	≈ 1,00
35	Grupo tratado no administrado	34,8	>1,74
40	Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	<20	≈ 1,00

TABLA 6

Observación histomorfométrica del grado de recesión de las encías en tejido periodontal de ratas (octava semana después del tratamiento). Longitud del cemento expuesto (promedio de tres muestras para un individuo)

	cara con sutura de nylon insertada (cara derecha) A (µm)	cara con sutura de nylon no insertada (cara izquierda) B (µm)	A/B
50			
55	Grupo no tratado	<20	≈ 1,00
60	Grupo tratado no administrado	249,9	>12,49
65	Grupo tratado y administrado con el Compuesto 1	154,7	>7,73

ES 2 337 545 T3

Tal como es evidente a partir de las Tablas 5 y 6, el compuesto 1 inhibía la recesión de las encías, que se inducía y proseguía desde la cuarta semana hasta la octava semana después de la inserción de la sutura de nylon.

Aplicabilidad industrial

5

El derivado del ácido metanobisfosfónico representado por la fórmula general (I) o un hidrato del mismo según la presente invención presenta actividad inhibidora contra la infiltración de células inflamatorias asociada con la enfermedad periodontal, actividad inhibidora contra la recesión de las encías y actividad inhibidora contra la resorción ósea del hueso alveolar, y es eficaz para el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad periodontal.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

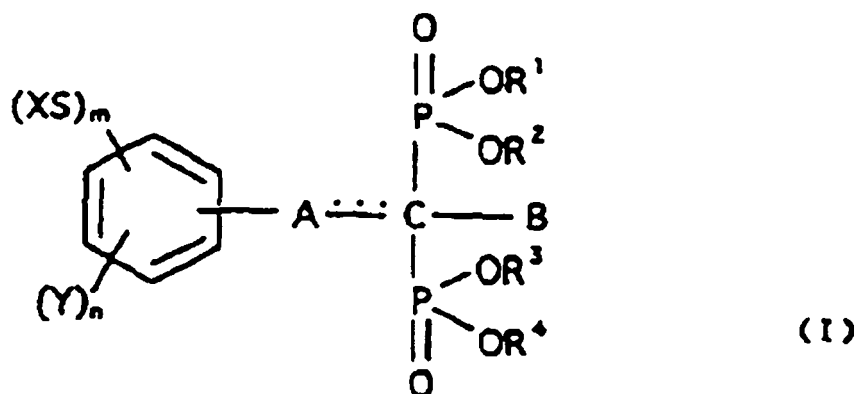
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un derivado del ácido metanobisfosfónico, o un hidrato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad periodontal, en el que el derivado del ácido metanobisfosfónico, o un hidrato del mismo, se representan mediante la siguiente fórmula general (I):



en el que X es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo naftilo, en el que dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente que tiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o silicio, y en el que dichos grupos fenilo y naftilo pueden estar sustituidos con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, o un grupo hidroxilo;

Y es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o halógeno, excluyendo cloro, sustituido en la posición para;

cada uno de m y n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

\dots indica un doble enlace o un enlace simple;

A es $(D)_b-(CH_2)_c-$ o $-(CH=CH)_d-CH=$, en el que D es azufre, oxígeno, NR^5 o CH_2 , en el que R^5 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, c es un número entero de 0 a 3, y b es 0 ó 1, en el que d es 0 ó 1, y en el que B no existe cuando A es $-(CH=CH)_d-CH=$;

B es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo trialquilsiloxi, en que el residuo de dicho grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es, idéntico o diferente entre sí, hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un catión farmacéuticamente aceptable.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el derivado del ácido metanobisfosfónico, o un hidrato del mismo, representados en la fórmula general (I), X es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; Y tiene el mismo significado definido anteriormente; cada uno de m y n es independientemente 0 ó 1; \dots es un enlace simple; A es $-S-(CH_2)_c-$, en el que c tiene el mismo significado definido anteriormente; B es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado tal como se ha definido en la reivindicación 1.