

REFERENCIA: P200600127

TITULO: TRATAMIENTO DE LA ACONDROPLASIA POR MEDIO DE LA ADMINISTRACION DE PIRIDOXAL Y SUS DERIVADOS.

DIRECCION SOLIC: PEÑA SIRIO, 15B,MADRID 28034

SOLICITANTES: FUNDACION LOPEZ HIDALGO

NACION SOLICITANTE: ES

NACION INVENTOR: ES

NUM PUB OEPM: 2286933

COD PUBLICACION: A1

INVENTORES: GUZMAN ARANGUEZ,ANA ISABEL
IRAZU MARTINEZ,MARTA
PERAL CERDA,MARIA ASUNCION
PINTOR JUST,JESUS

FEC INF TEC: 20071201

NUM SOL OEPM: P200600127

TIPO PATENTE: P

FEC SOL OEPM: 20060111

PROVINCIA SOL: 28

FEC PUB SOL OEPM: 20071201

INF EST TEC OEPM: US2004121025 * 1 REF.*

CATEGORIA: A,A

CLASIF 8: A61K31/675 (2006.01)
A61K31/4415 (2006.01)
A61K31/655 (2006.01)
A61P19/08 (2006.01)

RESUMEN: La presente invención describe la aplicación del piridoxal y de diversos análogos para el tratamiento de la acondroplasia (enanismo). La aplicación del piridoxal y de sus derivados es capaz de reducir el nivel de fosforilación de las proteínas ERK1/2 que están anormalmente elevadas en la acondroplasia y causa los efectos característicos del enanismo. Es especialmente notable el papel de análogo piridoxal fosfato 6 (2*γ*-naftil-azo 6*γ*-nitro-4*γ*, 8*γ* disulfonato), PPNDS, que es capaz de rescatar a los condrocitos acondroplásicos de su estado patológico. El efecto del piridoxal y derivados reduciendo la fosforilación de ERK1/2 está vinculado a la disminución de los efectos patológicos asociados a esta enfermedad.

TEXTO DEL PDF: [A1 - DESC] **DESCRIPCIÓN** Tratamiento de la acondroplasia por medio de la administración de piridoxal y sus derivados. Objeto de la invención La presente invención describe el empleo del piridoxal y de sus derivados para el tratamiento del enanismo congénito de tipo acondroplásico Estado de la técnica

Los condrocitos son las células del cartílago encargadas del desarrollo y crecimiento del hueso en los mamíferos. Numerosas moléculas como las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento conducen a los condrocitos hacia una maduración y crecimiento normal lo que se traduce en un desarrollo adecuado de los huesos y una estatura normal. Dentro de estas moléculas se pueden destacar los factores de crecimiento transformantes (TGFs), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs), factores de crecimiento derivados de insulina (IGFs), factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) y las interleuquina (ILs), entre otras, activan una secuencia de acciones que permiten el desarrollo normal del hueso (Holland and Mikos, 2003). La alteración de alguna de estas sustancias o más corrientemente, el malfuncionamiento de alguno de sus receptores, produce cambios en el patrón de osificación motivo que ocasionará un conjunto de patologías que conocemos con el nombre de displasias óseas. Uno de estos síndromes es la acondroplasia que es el tipo más común de enanismo. La acondroplasia está causada por una mutación en el gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos de tipo 3 (abreviado a partir de ahora como FGFR3). Este gen se localiza en el extremo distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Los estudios realizados en distintas poblaciones, han establecido que la mutación más frecuente es la sustitución de una glicina por una arginina en la posición 380 de la proteína (Gly380Arg) (Naski et al., 1996). Este cambio afecta de manera significativa al dominio transmembrana del receptor (Shiang et al., 1994; Rousseau et al., 1994). Esta sustitución que se observa en el 97% de los casos, no es la única, siendo relativamente habituales otras menos frecuentes como el cambio de una Gly 375 por Cys (Superti-Furga et al., 1995; Chen et al., 1999), la sustitución de la Gly 346 por Glu (Prinos et al., 1995), así como el reemplazamiento de la Lys 650 por Met en el caso de la forma más severa de acondroplasia (Iwata et al., 2000). La consecuencia de estas alteraciones es una reducción sustancial de la longitud de los huesos, en especial de los más largos. Los estudios que han sido realizados con animales de experimentación manipulados genéticamente demuestran que el papel del receptor FGFR3 es limitar el crecimiento de la placa ósea, limitando la proliferación de los condrocitos (Roach et al., 1995; Colvin et al., 1996; Goldfarb 1996; Burke et al., 1998). Este receptor es del grupo de los denominados receptores tirosin quinasas, es decir es un receptor que se dimeriza en presencia del FGF y que como consecuencia de dicha dimerización se autofosforilan sus residuos tirosina. Esta fosforilación promueve la propagación de una serie de señales intracelulares (Schlessinger et al., 2000; Hart et al., 2001). Los problemas de crecimiento en la acondroplasia son la consecuencia del mal funcionamiento del receptor FG- FR3 que lo que hace es enviar un número de señales al interior de la célula exagerado. Este hecho ocasiona que el equilibrio normal de proliferación y maduración sea inadecuado y como consecuencia de esto la placa ósea y el hueso en definitiva no crezcan como debiera. Un número elevado de los estudios que se han realizado hasta el momento están dirigidos a determinar las vías de señalización celular empleadas por el receptor FGFR3 activado para mediar sus efectos sobre la proliferación y diferenciación de condrocitos. Así distintas investigaciones han identificado a la ruta de señalización de STAT1

como la vía a través de la cual el receptor FGFR3 inhibe la proliferación de los condrocitos (Li et al., 1999; Sahni et al., 1999, 2001). La activación de STAT1 provoca el aumento de expresión del inhibidor de ciclo celular p21, bloqueándose de esta forma el crecimiento celular. Con respecto a la influencia del receptor FGFR3 en la diferenciación de los condrocitos existe aún una cierta controversia. Mientras algunos autores sostienen que la activación de FGFR3 acelera el proceso de diferenciación promoviendo el incremento de condrocitos hipertróficos (Minina et al., 2002; Dailey et al., 2003), otros plantean que la activación del receptor inhibe la diferenciación de condrocitos a través de la ruta de señalización celular de las MAP quinasas (Murakami et al., 2004). Además, también mediante esta cascada de señalización celular de las MAP quinasas, la activación constitutiva de FGFR3 provoca una menor síntesis de matriz extracelular, hecho que también influiría en la inhibición del crecimiento óseo (Yasoda et al., 2003). Los estudios de estas vías alteradas en el caso de la acondroplasia se pueden estudiar en modelos animales pero sin duda resulta más preciso realizarlos en cultivos de condrocitos o bien en células de condrosarcoma de rata transfectados con el gen que codifica para el receptor FGFR3 tanto normal como acondroplásico, es decir con la forma mutada G380R (Rozenblatt-Rosen et al., 2001; Monsonego-Ornan et al., 2000).

2 null ES 2 286 933 A1 La acondroplasia es una enfermedad huérfana, tal vez en parte por la poca incidencia (un caso cada 25000 nacimientos), que ha hecho que no exista realmente un interés grande por el desarrollo de los fármacos que permitieran el tratamiento de esta patología. Las patentes sobre el tema son muy limitadas en número (hasta donde nosotros hemos podido encontrar). Existen patentes basadas en formulaciones cuyo fin principal es la intervención de la guanilato ciclasa b de los condrocitos acondroplásicos (US 2003068313, US 2004198665). En otros casos el aumento del crecimiento y de la reabsorción ósea se lleva a cabo por medio de compuestos con un núcleo de pirazilo (EP 15122401). Por último, también se ha encontrado que los péptidos natriuréticos son capaces de modificar la condición característica de la acondroplasia y otras patologías óseas (US 2004138134, WO02074234). En todos estos ejemplos se barajan tratamientos para la acondroplasia por medio de moléculas que nada tienen que ver con las descritas en la presente invención, ya que estructuralmente no están relacionadas. Las patentes que toman como base el piridoxal, el piridoxal fosfato y sus derivados son numerosas, sirvan como ejemplo las patentes de referencia US2005107433 para el tratamiento de la trombocitopenia, la AU2003215469 para el tratamiento del SIDA, la EP1493443 para el tratamiento de la diabetes, la WO02100404 para el tratamiento de los flujos de calor durante la menopausia o la patente EP1210117 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, ninguna de las aproximaciones patentadas en la actualidad tienen el tratamiento de la acondroplasia como fin. Referencias Chen L, Adar R, Yang X, Monsonego EO, Li C, Hauschka PV, Yayon A, Deng CX. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem.* 1996; 271(25):15292-7. Dailey L, Laplantine E, Priore R, Basilico C. A network of transcriptional and signaling events is activated by FGF to induce chondrocyte growth arrest and differentiation. *J Cell Biol.* 2003; 161(6):1053-66. Gibson G, Lin DL, Roque M.

Apoptosis of terminally differentiated chondrocytes in culture. *Exp Cell Res.* 1997; 233(2):372-82. Holland TA, Mikos AG. Advances in drug delivery for articular cartilage. *J. Control. Release.* 1993; 86: 1-14. Iwata T, Chen L, Li C, Ovchinnikov DA, Behringer RR, Francomano CA, Deng CX. A neonatal lethal mutation in FGFR3 uncouples proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes in embryos. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(11):1603-13. Minina E, Kreschel C, Naski MC, Ornitz DM, Vortkamp A. Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation. *Dev Cell.* 2002; 3(3):439-49. Monsonego-Ornan E, Adar R, Feferman T, Segev O, Yayon A. The transmembrane mutation G380R in fibroblast growth factor receptor 3 uncouples ligand-mediated receptor activation from down-regulation. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(2):516-22. Murakami S, Balmes G, McKinney S, Zhang Z, Givol D, de Crombrughe B. Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype. *Genes Dev.* 2004; 18(3):290-305. Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat Genet.* 1996; 13(2):233-7. Prinso P, Costa T, Sommer A, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia. *Hum Mol Genet.* 1995; 4(11):2097-101. Roach HI, Erenpreisa J, Aigner T. Osteogenic differentiation of hypertrophic chondrocytes involves asymmetric cell divisions and apoptosis. *J Cell Biol.* 1995; 131(2):483-94. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994; 371(6494):252-4. Rozenblatt-Rosen O, Mosonego-Ornan E, Sadot E, Madar-Shapiro L, Sheinin Y, Ginsberg D, Yayon A. Induction of chondrocyte growth arrest by FGF: transcriptional and cytoskeletal alterations. *J Cell Sci.* 2002; 115(Pt 3):553-62. Sahni M, Ambrosetti DC, Mansukhani A, Gertner R, Levy D, Basilico C. FGF signaling inhibits chondrocyte proliferation and regulates bone development through the STAT-1 pathway. *Genes Dev.* 1999; 13(11):1361-6. 3 null ES 2 286 933 A1 Schlessinger J, Plotnikov AN, Ibrahim OA, Eliseenkova AV, Yeh BK, Yayon A, Linhardt RJ, Mohammadi M. Crystal structure of a ternary FGF-FGFR-heparin complex reveals a dual role for heparin in FGFR binding and dimerization. *Mol Cell.* 2000; 6(3):743-50. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994; 78(2):335-42. Superti-Furga A, Eich G, Bucher HU, Wissler J, Giedion A, Gitzelmann R, Steinmann B. A glycine 375to-cysteine substitution in the transmembrane domain of the fibroblast growth factor receptor-3 in a newborn with achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 1995; 154(3):215-9. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J.* 1996; 15(3):520-7. Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, Kurihara T, Rogi T, Tanaka S, Suda M, Tamura N, Ogawa Y, Nakao K. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a

MAPKdependent pathway. Nat Med. 2004; 10(1):80-6. Descripción detallada de la invención La presente invención se basa en el comportamiento que posee el piridoxal y sus derivados, ya que son capaces de disminuir la señal patológica que envía el receptor FGFR3 mutado de los condrocitos, causante de la acondroplasia. La disminución de los niveles de fosforilación de las proteínas ERK1/2 sobrestimulados por el receptor FGFR3 acondroplásico y que trae como consecuencia un acortamiento en la longitud de los huesos largos. La invención provee nuevas composiciones de ciertos compuestos que poseen como base el piridoxal los cuales podrían ser empleados terapéuticamente para el tratamiento de la acondroplasia. La invención también aporta los métodos para emplear dichas composiciones para tratar y prevenir aquellas patologías relacionadas con la falta de estatura como consecuencia de la mutación en el receptor para el FGF denominado FGFR3. El método comprende la administración a un mamífero de una composición farmacéutica terapéuticamente efectiva del piridoxal, piridoxal fosfato u otro derivado de los anteriores. Por cantidad terapéuticamente efectiva se entiende una cantidad efectiva para tratar o prevenir la patología, condición o desorden, la cual es a su vez una cantidad efectiva para inhibir, prevenir, parar o retrasar la progresión del estado patológico y por ende de sus posibles consecuencias. El piridoxal, piridoxal fosfato y derivados parten de la estructura presente en la fórmula I. Las moléculas aquí descritas comprenden los compuestos de fórmula general como la que se describe en la fórmula I en donde: X es H, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, CH₂P(O)(OH)₂, CH₂CH₂P(O)(OH)₂ Y es azofenilo con la estructura de la figura II donde: ES 2 286 933 A1 Y es naftil-azo según la estructura presentada en la fórmula III, y donde: Z es H, CHO, CH₂OH, CH₂NH₂ Modo de realización de la invención Ejemplo 1 Una muestra que contiene piridoxal, molécula con la estructura general descrita en la fórmula I, con un grupo CH₂OH en la posición X, con un H en la posición Y y un grupo CHO en la posición Z (vease fórmula IV), fue incubado con los condrocitos acondroplásicos (que presentan el receptor mutado). null ES 2 286 933 A1 Una concentración de 100 μM de piridoxal fue incubada con las células durante 10 minutos. Este experimento se realizó en paralelo con otro idéntico en el que no se añadió el mencionado piridoxal y con otro al que se le añadió FGF9 para establecer las condiciones que se dan en la acondroplasia. Para medir y constatar las posibles modificaciones como consecuencia de la aplicación del piridoxal se emplearon anticuerpos comerciales frente a las proteínas ERK 1/2 (P- ERK 1/2), que están altamente fosforiladas en la acondroplasia y se verificaron las posibles modificaciones de dicha fosforilación por técnicas de inmunotransferencia (western-blot). La presencia del piridoxal, cuando es comparado con el experimento con FGF9 (condiciones acondroplásicas) demuestra que los niveles de fosforilación de las proteínas ERK 1/2 son significativamente menores como se ve en la figura 1. Como control de la correcta realización del ensayo se midió la proteína ERK2, que no varió en ninguno de los experimentos. Ejemplo 2 Una muestra que contiene piridoxal fosfato, molécula con la estructura general descrita en la fórmula I, con un grupo CH₂P(O)(OH)₂ en la posición X, con un H en la posición Y y un grupo CHO en la posición Z (véase fórmula V), fue incubado con los condrocitos

acondroplásicos (que presentan el receptor mutado). Una concentración de 100 μM de piridoxal fosfato fue incubada con las células durante 10 minutos. Este experimento se realizó en paralelo con otro idéntico en el que no se añadió el mencionado piridoxal fosfato y con otro al que se le añadió FGF9 para establecer las condiciones que se dan en la acondroplasia. Para medir y constatar las posibles modificaciones como consecuencia de la aplicación del piridoxal fosfato se emplearon anticuerpos comerciales frente a las proteínas ERK 1/2 (P-ERK 1/2), que están altamente fosforiladas en la acondroplasia y se verificaron las posibles modificaciones de dicha fosforilación por técnicas de inmunotransferencia (western-blot). La presencia del piridoxal fosfato, cuando es comparado con el experimento con FGF9 (condiciones acondroplásicas) demuestra que los niveles de fosforilación de las proteínas ERK 1/2 son significativamente menores como se ve en la figura 2. Como control de la correcta realización del ensayo se midió la proteína ERK2, que no varió en ninguno de los experimentos.

Ejemplo 3 Una muestra que contiene el compuesto piridoxal fosfato 6 azofenil (2 ζ , 4 ζ disulfonato) (abreviado a partir de ahora con el nombre PPADS) un compuesto con la estructura general definida en la fórmula I fórmula con un grupo CH 2P (O) (OH)₂ en la posición X, en la posición Y un grupo como el descrito en la fórmula II, donde las posiciones 2 ζ y 4 ζ presentan grupos SO₃H y en las posiciones 3 ζ , 5 ζ y 6 ζ H y un grupo CHO en la posición Z (véase fórmula VI), fue incubado con los condrocitos acondroplásicos (que presentan el receptor mutado).

6 null ES 2 286 933 A1 Una concentración de 100 μM del PPADS fue incubada con las células durante 10 minutos. Este experimento se realizó en paralelo con otro idéntico en el que no se añadió el mencionado PPADS y con otro al que se le añadió FGF9 para establecer las condiciones que se dan en la acondroplasia. Para medir y constatar las posibles modificaciones como consecuencia de la aplicación del PPADS se emplearon anticuerpos comerciales frente a las proteínas ERK 1/2 (P-ERK 1/2), que están altamente fosforiladas en la acondroplasia y se verificaron las posibles modificaciones de dicha fosforilación por técnicas de inmunotransferencia (western-blot). La presencia del PPADS, cuando es comparado con el experimento con FGF9 (condiciones acondroplásicas) demuestra que los niveles de fosforilación de las proteínas ERK 1/2 son significativamente menores como se ve en la figura 3. Como control de la correcta realización del ensayo se midió la proteína ERK2, que no varió en ninguno de los experimentos.

Ejemplo 4 Una muestra que contiene el compuesto piridoxal fosfato 6-(2 ζ -naftanil-azo 6 ζ -nitro-4 ζ ,8 ζ -disulfonato)(abreviado a partir de ahora con el nombre PPNDS) un compuesto con la estructura general definida en la fórmula I fórmula con un grupo CH 2P(O)(OH)₂ en la posición X, en la posición Y un grupo como el descrito en la fórmula III, donde las posiciones 4 ζ y 8 ζ presentan sendos grupos SO₃H en la posición 6 ζ un grupo NO₂ y en las posiciones 1 ζ 3 ζ , 5 ζ , 7 ζ H y un grupo CHO en la posición Z (véase fórmula VII), fue incubado con los condrocitos acondroplásicos (que presentan el receptor mutado).

7 null ES 2 286 933 A1 Una concentración de 100 μM del PPNDS fue incubada con las células durante 10 minutos. Este experimento se realizó en paralelo con otro idéntico en el que no se añadió el mencionado PPNDS y con otro al que se le añadió FGF9

para establecer las condiciones que se dan en la acondroplasia. Para medir y constatar las posibles modificaciones como consecuencia de la aplicación del PPNS se emplearon anticuerpos comerciales frente a las proteínas ERK 1/2 (P-ERK 1/2), que están altamente fosforiladas en la acondroplasia y se verificaron las posibles modificaciones de dicha fosforilación por técnicas de inmunotransferencia (western-blot). La presencia del PPNS, cuando es comparado con el experimento con FGF9 (condiciones acondroplásicas) demuestra que los niveles de fosforilación de las proteínas ERK 1/2 son significativamente menores como se ve en la figura 4. Como control de la correcta realización del ensayo se midió la proteína ERK2, que no varió en ninguno de los experimentos.

Breve descripción de las figuras Para facilitar la comprensión de la invención y formando parte de esta memoria descriptiva se acompañan una serie de figuras: Figura 1.- En la parte superior izquierda se pueden observar las bandas correspondientes a las proteínas ERK1/2 fosforiladas, cuando las células acondroplásicas no son tratadas con ningún agente (C, control), tras exponerlas a las condiciones que se dan en la acondroplasia, es decir con FGF9 (FGF9) y con FGF9 más el piridoxal (FGF Piridoxal). Se puede comprobar cómo con el tratamiento del piridoxal la intensidad de esta banda es sensiblemente menor que la que tiene FGF9, por lo que esta sustancia es adecuada para el tratamiento de la acondroplasia. La parte inferior es el control que demuestra que el experimento ha sido realizado correctamente ya que la intensidad de las bandas en todos los casos es idéntica. A la derecha se puede observar un diagrama de barras en el cual se cuantifican los valores de las proteínas ERK 1/2 fosforiladas de la parte superior izquierda de la figura para cada agente ensayado. Figura 2.- En la parte superior se pueden observar las bandas correspondientes a las proteínas ERK1/2 fosforiladas, cuando las células acondroplásicas no son tratadas con ningún agente (C, control), tras exponerlas a las condiciones que se dan en la acondroplasia, es decir con FGF9 (FGF9) y con FGF9 más el piridoxal fosfato (FGF Piridoxal fosfato). Se puede comprobar cómo con el tratamiento del piridoxal fosfato la intensidad de ésta banda es sensiblemente menor que la que tiene FGF9, por lo que esta sustancia es adecuada para el tratamiento de la acondroplasia. La parte inferior es el control que demuestra que el experimento ha sido realizado correctamente ya que la intensidad de las bandas en todos los casos es idéntica. A la derecha se puede observar un diagrama de barras en el cual se cuantifican los valores de las proteínas ERK 1/2 fosforiladas de la parte superior izquierda de la figura para cada agente ensayado. Figura 3.- En la parte superior se pueden observar las bandas correspondientes a las proteínas ERK1/2 fosforiladas, cuando las células acondroplásicas no son tratadas con ningún agente (C, control), tras exponerlas a las condiciones que se dan en la acondroplasia, es decir con FGF9 (FGF9) y con FGF9 más el PPADS (FGF PPADS). Se puede comprobar cómo con el tratamiento del PPADS la intensidad de esta banda es sensiblemente menor que la que tiene FGF9, por lo que esta sustancia es adecuada para el tratamiento de la acondroplasia. La parte inferior es el control que demuestra que el experimento ha sido realizado correctamente ya que la intensidad de las bandas en todos los casos es idéntica. A la derecha se puede

observar un diagrama de barras en el cual se cuantifican los valores de las proteínas ERK 1/2 fosforiladas de la parte superior izquierda de la figura para cada agente ensayado. Figura 4.- En la parte superior se pueden observar las bandas correspondientes a las proteínas ERK1/2 fosforiladas, cuando las células acondroplásicas no son tratadas con ningún agente (C, control), tras exponerlas a las condiciones que se dan en la acondroplasia, es decir con FGF9 (FGF9) y con FGF9 más el PPNDS (FGF PPNDS). Se puede comprobar cómo con el tratamiento del PPNDS la intensidad de esta banda es sensiblemente menor que la que tiene FGF9, por lo que esta sustancia es adecuada para el tratamiento de la acondroplasia. La parte inferior es el control que demuestra que el experimento ha sido realizado correctamente ya que la intensidad de las bandas en todos los casos es idéntica. A la derecha se puede observar un diagrama de barras en el cual se cuantifican los valores de las proteínas ERK 1/2 fosforiladas de la parte superior izquierda de la figura para cada agente ensayado. 8 null ES 2 286 933 A1

[A1 - REIV] **REIVINDICACIONES** 1. El uso de un compuesto con la estructura definida en la fórmula I, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia en donde: X es H, CH 2, CH 2O, CH 2CH 2, CH 2P(O) (OH) 2, CH 2CH 2P(O) (OH) 2 Y es azofenilo con la estructura de al figura II donde a su vez: 9 null ES 2 286 933 A1 Y es azofenilo con la estructura de la figura II donde a su vez: Z es H, CHO, CH 2OH, CH 2NH 2 2. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto pueda ser el piridoxal, tal y como se describe en la fórmula IV, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia. 3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto pueda ser el piridoxal fosfato como el descrito en la fórmula V, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia. 4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto pueda ser el piridoxal fosfato 6 azofenil (2_z, 4_z disulfonato), PPADS, como el descrito en la fórmula VI, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia. 5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto pueda ser el piridoxal fosfato 6 (2_z-naftil-azo 6_z-nitro-4_z, 8_z disulfonato), PPNDS, como el descrito en la fórmula VII, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia. 6. El uso, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5 donde dichos compuestos sean administrados en una cantidad suficiente para lograr concentraciones en el cartílago que varíen entre 10 _z7 a 100 g/litro. 7. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, donde dicha administración implique la aplicación del compuesto descrito a través de un vehículo portador seleccionado de un grupo consistente en gotas de líquido, lavados con líquido, geles, ungüentos, sprays y liposomas. 8. El uso, de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicha aplicación implique infusiones de este compuesto a dicho cartílago a través de un dispositivo seleccionado de un grupo consistente en sistemas de catéter-bomba, un dispositivo de liberación continua o selectiva. 9. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, donde dicha administración implique la administración sistémica de este compuesto,

aplicando una suspensión líquido/líquido a través de gotas nasales o spray nasal o líquido nebulizado a las vías orales o nasofaríngeas de dicho sujeto, tal que una cantidad terapéuticamente efectiva del mencionado compuesto contacte con los tejidos afectados de dicho sujeto (cartílago) a través de la absorción sistémica y circulación. 10. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, donde dicha administración sistémica de dicho compuesto sea llevada a cabo administrando una forma oral de dicho compuesto, tal que una cantidad terapéuticamente activa de él contacte con el cartílago a través de la absorción sistémica y circulación. 11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, donde dicha administración sistémica del mencionado compuesto sea llevada a cabo, administrando una forma inyectable del mismo tal que una cantidad terapéuticamente activa de él contacte con el cartílago a través de la absorción sistémica y circulación. null ES 2 286 933 A1 12. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, donde dicha administración sistémica del mencionado compuesto sea llevada a cabo aplicando un supositorio del mencionado compuesto tal que una cantidad terapéuticamente activa de él contacte con el cartílago a través de la absorción sistémica y circulación. 11 null ES 2 286 933 A1 12 null ES 2 286 933 A1 13 null OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS ESPAÑA INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA 51¿ Int. Cl.: Ver hoja adicional 11¿ ES 2 286 933 21¿ N° de solicitud: 200600127 22¿ Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2006 32¿ Fecha de prioridad: DOCUMENTOS RELEVANTES Categoría Documentos citados Reivindicaciones Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica El presente informe ha sido realizado O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud ¿¿ para todas las reivindicaciones ¿ para las reivindicaciones nº: afectadas A US 2004121025 A (MCKEE DWIGHT) 24.06.2004, página 4, ejemplo 1, 1-12 párrafo [0046]; reivindicación 3; página 3, párrafo [0033]. A YAMAMOTO H. y col. A successful treatment with pyridoxal 1-12 phosphate for west syndrome in hypophosphatasia. Pediatric Neurology, 2004, Vol. 30, Nº 3, páginas 216-218, ISSN 0887-8994. Todo el documento. Fecha de realización del informe Examinador Página 21.09.2007 E. Albarrán Gómez 1/2 null INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA N° de solicitud: 200600127 CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD A61K 31/675 (2006.01) A61K 31/4415 (2006.01) A61K 31/655 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01) Informe del Estado de la Técnica (hoja adicional) Página 2/2 null