

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 487**

21 Número de solicitud: 201530160

51 Int. Cl.:

C08L 1/02 (2006.01) **C08L 81/06** (2006.01)

C08L 3/02 (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)

C08L 3/12 (2006.01)

C08L 5/02 (2006.01)

C08L 5/16 (2006.01)

A61K 31/716 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

11.02.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.08.2016

Fecha de concesión:

11.05.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

19.05.2017

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada (Granada) ES

72 Inventor/es:

LÓPEZ JARAMILLO, Javier;
GIRÓN GONZÁLEZ, María Dolores;
SALTO GONZÁLEZ, Rafael;
HERNÁNDEZ MATEO, Fernando y
SANTOYO GONZÁLEZ, Francisco

54 Título: **Uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados como secuestrantes de ácidos biliares**

57 Resumen:

Uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados como secuestrantes de ácidos biliares. La presente invención describe el uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados como un medicamento, particularmente para el tratamiento de enfermedades que requiere secuestran esteroides y/o ácidos biliares. Tales polímeros se obtienen a partir ya sea de ciclodextrinas y/o polisacáridos, tales como almidón o dextrina, que son entrecruzados con bis vinil-sulfonas, produciendo materiales homo y heteropoliméricos. Por lo tanto, dichos materiales pueden ser utilizados en diferentes enfermedades tales como la hiperlipidemia, diabetes, arterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y obesidad, pero no se limita a éstas.

ES 2 579 487 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

**USO DE POLIMEROS BASADOS EN SACARIDOS ENTRECruzADOS
COMO SECUESTRANTES DE ACIDOS BILIARES**

5

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados como secuestrantes de ácidos biliares. Más particularmente, la invención se refiere al uso de dichos materiales sintetizados a partir de almidón, dextrina y/o ciclodextrinas en la preparación de un medicamento y de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de dichos compuestos para ser utilizados para la eliminación de ácidos biliares como fármaco antiolesterémico útil para la reducción in vivo de los niveles de colesterol, los niveles de triglicéridos y los niveles de glucosa.

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR**Enfermedades Cardiovasculares**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en humanos en la sociedad actual. La guía de práctica clínica de estas enfermedades esta basada en la definición de ciertos valores de referencia y en la medición de ciertos factores de riesgo tradicionales, los cuales han sido redefinidos a la baja a lo largo del tiempo. La hipercolesterolemia, es decir, la elevación del colesterol total (COL) y/o de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés "*low density lipoproteins*") en sangre, es uno de tales factores de riesgo normalmente evaluado. Este trastorno tiene como consecuencias la acumulación de placas de aterosclerosis que es especialmente relevante cuando tiene lugar en las arterias coronarias, produciendo el estrechamiento de las arterias y la reducción del flujo de sangre suministrada al miocardio. El manejo de la hipercolesterolemia es abordado primariamente mediante enfoques no-farmacológicos que suponen la modificación de algunos factores de riesgo tales como la dieta poco saludable, la inactividad física y el tabaco, aunque frecuentemente es necesario utilizar simultáneamente terapias farmacológicas.

Los tratamientos farmacéuticos de las ECV se puede dividir en estrategias basadas en

estatinas y estrategias no-basadas en estatinas [Brautbar, A. et al. Nat. Rev. Cardiol. (2011) Vol 8, 253-265].

- Las Estatinas son inhibidores competitivos de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCoA-R), un enzima limitante de la velocidad clave en la ruta biosintética de COL. Las estatinas constituyen la primera terapia farmacológica ya que la biosíntesis de COL supone hasta los dos tercios del COL total en el cuerpo
- Los fármacos no basados en estatinas comprenden, niacina, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (SAB) y extractos naturales, fármacos que presentan una naturaleza y mecanismos de acción diversos [Rozman, D. et al. Pharmacol. Ther. (2010) Vol 127, 19-40].

Secuestrantes de Ácidos Biliares (SAB)

Los SAB explotan el hecho de que casi el 50% del catabolismo del COL se rige por su conversión en ácidos biliares (AB) para interrumpir la reabsorción y favorecer su excreción que en condiciones normales se limita a alrededor de 5%. En líneas generales, los SAB son hidrogeles poliméricos catiónicos que se unen selectivamente a los AB teniendo en cuenta que presentan carga negativa. Las fibras de la dieta diaria muestran también cierta capacidad para unirse a los AB. Además, los polisacáridos han sido usados como materiales de partida para producir SAB debido a su hidrofilia, baja toxicidad y biocompatibilidad. Así, se ha publicado la capacidad secuestrante de AB de dextrano reticulado con epicloridrina [Nichifor, M. et al. J. Pharm. Sci. (2001) Vol 90, 681-689; Niclifor, M. et al. J. Biol. Macromol. (2000) Vol 28, 15-21], metilanos [Lee, J. K. et al. Biothechnol. Appl. Biochem. (2002) Vol 35, 1-189] o quitosan funcionalizados con grupos alquilamonio [Lee, J. K. et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. (1999) Vol 63, 833-839; Murata, Y. et al. Molecules (2009) Vol 14, 755-762].

Ciclodextrinas y Matrices poliméricas basadas en ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos compuestos de unidades de D-glucosa con uniones α -1,4, que contienen una cavidad interna hidrófoba que puede actuar como anfitrión para distintas moléculas huésped generalmente de carácter lipofílico. Esta capacidad de CDs para formar complejos de inclusión es bien conocida y ha sido utilizada en diversos campos incluyendo aplicaciones de tipo farmacéutico.

En el contexto de los SAB, el potencial terapéutico de CDs para equilibrar la homeostasis del COL se ha explorado previamente en modelos animales. Así, Abadie, C. et al. [Biochem. J. (1994) Vol 299, 725-730] han descrito que ratones inyectados con [14C] quenodesoxicolato y [3H] colato mostraron una concentración de [14C] quenodesoxicolato] en las heces cuando fueron alimentados con β -CD, mientras que el efecto de la α -CD o γ -CD era neutral. Sin embargo, el uso de colestiramina, una resina de intercambio aniónico utilizada actualmente en la terapia de hipercolesterolemia como un SAB, determinaba un aumento en la radiactividad tanto de [14C] quenodesoxicolate como de [3H] colato. Otros estudios han demostrado que la ingestión de β -CD aumenta la excreción de AB sin provocar el agotamiento de los vitaminas lipófilicas y que el mecanismo primario del potencial de β -CD para producir un descenso en los niveles lipídicos parece ser consecuencia de su capacidad de unión a esterol que produce una alteración en la reabsorción de AB y en su adsorción intestinal [Trautwein, EA et al circulante. Biochim. Biophys. Acta (1999) Vol 1437, 1-12]. Curiosamente, se ha demostrado que la α -CD produce una reducción en la absorción de ácidos grasos saturados de la dieta, con consecuencias sobre la síntesis hepática de COL y sobre una reducción en su eliminación, con un efecto neto de reducción de COL total en sangre. Este resultado ha constituido la base para su uso en ensayos clínicos en humanos.

En los últimos años, las CDs y sus derivados se han utilizado también como unidades moleculares de construcción para la síntesis de una amplia variedad de sistemas poliméricos [Van de Mannaker et al. Biomacromolecules (2009) Vol 10 (12), 3157-3175]. Las matrices poliméricas basadas en CDs son con frecuencia concebidas para el estudio de sus aplicaciones farmacéuticas y biomédicas. Las estrategias de síntesis utilizadas suponen normalmente la reticulación covalente de las CDs usando epicloridrina, diepóxidos, diisocianatos o anhídrido como agentes reticulantes. Más recientemente, se han utilizado también bis vinil sulfonas, y de forma más particular divinil sulfona (DVS), en la preparación de matrices poliméricas de CDs como un agente reticulante de longitud no-cero teniendo en cuenta la bien establecida capacidad de este reactivo para reaccionar con los grupos hidroxilo en condiciones alcalinas ($\text{pH} > 10$). De hecho, las características y la popularidad de la DVS como agente reticulante se basa en su especial reactividad, estabilidad, solubilidad en agua y precios asequibles que han determinado que se use en una gran cantidad de aplicaciones no sólo para la preparación de las matrices basadas en polisacáridos,

sino también en bioconjugación y proteómica. En el caso de los polímeros basados en polisacáridos, las atractivas propiedades del doble enlace electrófilo de la DVS han sido usadas para llevar a cabo la reticulación de diversos polisacáridos naturales (celulosa, dextrano, agarosa y ácido hialurónico) con el objetivo de obtener materiales de tipo hidrogel que presenten propiedades mecánicas y químicas mejoradas para ser utilizados como materiales avanzados en una variedad de aplicaciones que van desde su uso como soportes cromatográficos, sistemas de liberación de fármacos controlados y biomateriales biocompatibles para diferentes aplicaciones biomédicas. Las CD se han utilizado también para obtener matrices de polímeros heterogéneos o mixtos. Así, la reticulación de β -CD con carboximetil celulosa o almidón usando diversos agentes reticulantes ha sido descrita para la producción de polímeros portadores de cargas electrostáticas y también no cargados.

Además de la polimerización de CD mediante el uso de agentes de reticulación de bajo peso molecular, se han sintetizado también sistemas covalentemente reticulados basados en CD mediante la copolimerización de estos compuestos, tanto modificados químicamente como sin modificar, con una amplia variedad de otros polímeros pre-existentes o de matrices derivados de ellos. La estrategia más ampliamente usada para preparar estas matrices de CD-polímero es la copolimerización química o inducida por radiación de monómeros vinílicos o de (met)acrililo derivados de CD con monómeros vinílicos sencillos estructuralmente y usados comúnmente, tales como ácido acrílico (AA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), y N-isopropilacrilamida (NIPAAm).

Recientemente, WO2011012749 describe nuevas matrices poliméricas obtenidas a partir de polisacáridos o de mezclas de polisacáridos que han sido entrecruzados usando bis-vinilsulfonas así como el uso de tales materiales para secuestrar contaminantes en agua con fines de purificación. Las formas de realización preferidas de tal invención se basan en el uso de DVS, como agente reticulante, y de almidón, dextrina y ciclodextrinas (α y β), como polisacáridos u oligosacáridos de elección, para la obtención de homo- y hetero-polímeros neutros y catiónicos por entrecruzamiento de uno de los mencionados polisacáridos y de una de las mencionadas CD. También se describe la introducción de cargas electrostáticas en estos materiales y se realiza utilizando diversos compuestos que contienen grupos funcionales de tipo ácido carboxílico y amina.

A pesar del actual estado de la técnica, sigue existiendo la necesidad de nuevas composiciones basadas en SAB para gestionar la hipercolesterolemia. El metabolismo de COL en humanos presenta dos características importantes desde la perspectiva del diseño de dichas composiciones: i) El COL presente en la dieta es la única alternativa a la biosíntesis como fuente de COL en mamíferos, COL que representa alrededor del 35% del COL en plasma [Gylling, HM et al . Atherosclerosis (1995) Vol 117, 305-302] y ii) aproximadamente el 50% del catabolismo de COL se rige por su conversión en AB. Sobre esta base, los compuestos con capacidad para secuestrar tanto AB como el COL presentes en la dieta son candidatos potenciales para ser utilizados como fármacos para reducir los niveles sanguíneos de COL. En este contexto, la capacidad de las CD para formar complejos de inclusión tanto con COL como con AB no ha sido explotada a pesar de ser un hecho conocido y de la demostración adicional de que la ingestión de β -CD en animales aumenta la excreción de AB y disminuye los niveles de triglicéridos (TG). En el estado actual de la técnica sólo hay un único informe sobre la aplicación de polímeros de β -CD insolubles para la absorción de sales biliares [Baile, WE et al. J. Mat. Sci. A (2000) vol 37, 677-690]. Sin embargo, estos polímeros no dependen sólo de la capacidad de la β -CD para formar complejos de inclusión ya que se encontraban funcionalizados con grupos alquilo de amonio cuaternario para producir materiales catiónicos de forma similar a los fármacos SAB clásicos tales como colestiramina, colestipol, colesevelam, colextran o colestilan [Mendoza, PV et al. Progreso Polym. Sci. (2013) vol 38, 445-461].

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados como medicamento, de forma especial para el tratamiento de enfermedades que requieran el secuestro de esteroides y/o ácidos biliares. Tales polímeros se obtienen por polimerización de un sacárido o mezclas de sacáridos usados como monómeros, tales como almidón o dextrina, que son entrecruzados con al menos una α,β -sulfona insaturada para dar lugar a materiales homo- y heteropoliméricos.

En una forma particular, la invención se refiere al uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados para la elaboración de un medicamento para el tratamiento

de enfermedades que requieran el control de los niveles de esteroides y/o ácidos biliares.

Por tanto, dichos materiales pueden ser utilizados en diferentes enfermedades tales como la hiperlipidemia, la diabetes, la aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y obesidad, aunque su uso no está limitado a éstas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

10

Figura 1. Detección frente a una disolución de COL y una disolución de AC-ADC de una biblioteca de compuestos preparada por entrecruzamiento de β -CD (C), dextrina (X), almidón (S) con un alto (H) o bajo (L) estequiometría DVS:sacárido y, eventualmente, con bis(2-piridilmetil)amina (BPY), bis(2-hidroxiethyl)amina (DOH) o dietilamina (DE). Los polímeros remarcados se ensayaron in vivo en ratas Wistar hipercolesterolémicas. Las muestras son: colestiramina (1), h-S (2), h-X (3), h-C (4), I-S (5), I-X (6), I-C (7), I-CS (8), I-C_DE (9), I-X_DE (10), I-CX (11), h-S_DOH (12), h-X_DOH (13), h-C_DOH (14), I-S_DOH (15), I-X_DOH (16), I-C_DOH (17), I-CX_DOH (18), I-CS_DOH (19), I-X_BPY (20), I-S_BPY (21), I-CX_BPY (22), I-CS_BPY (23)

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de polímeros basados en sacáridos entrecruzados (referidos a partir de aquí como "polímeros de la invención") para el secuestro de esteroides y/o ácidos biliares (AB), composiciones farmacéuticas que comprenden los polímeros de la invención, el uso de los polímeros de la invención como un medicamento, y el uso de los polímeros de la invención para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediados por esteroides y/o AB. Tales enfermedades incluyen hipercolesterolemia y otras condiciones como hiperlipidemia, diabetes, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia u obesidad, que podrían beneficiarse del secuestro de AB y/o metabolitos de AB en el tracto gastrointestinal mediante la administración, preferiblemente administración oral, del polímero de la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

35

Los términos "tratar" o "tratamiento" usados en el presente documento se refieren al logro de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación, mejora o prevención del trastorno subyacente que está siendo tratado. Por ejemplo, en un paciente con hipercolesterolemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejora de la hipercolesterolemia subyacente. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación, mejora o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. En algunos modos de tratamiento, el polímero o la composición de la invención se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar hipercolesterolemia o diabetes o a un paciente con informes acerca de uno o más de síntomas fisiológicos de hipercolesterolemia o diabetes, a pesar de que no se haya realizado un diagnóstico de hipercolesterolemia o diabetes.

Los términos "ácido biliar" y "sal biliar" se usan indistintamente en el presente documento y los expertos en la técnica entenderán que un ácido biliar estará presente en el tracto gastrointestinal en forma de sal y, en menor grado, en forma protonada.

Los polímeros de la invención

Los polímeros basados en sacáridos entrecruzados, o "polímeros de la invención", son polímeros basados en sacáridos entrecruzados obtenidos por polimerización de un sacárido o mezcla de sacáridos, utilizados como monómeros, y de al menos una α,β -sulfona insaturada, utilizada como agente de reticulación, que exhiben una mayor afinidad y/o capacidad para la unión de sales biliares y colesterol, y/o su retención en comparación con secuestrantes de ácidos biliares comerciales. Los polímeros de la invención presentan una combinación de enlaces de hidrógeno, propiedades electrostáticas, átomos de nitrógeno cargados, hidrofobicidad, capacidades de inclusión y/o una arquitectura polimérica de matriz reticular que proporcionar el mencionado aumento de afinidad y/o capacidad de secuestro de sales y/o inclusión de colesterol.

La matriz entrecruzada (o reticular) se puede obtener por métodos conocidos por expertos en la técnica, particularmente tal y como se describe en el documento WO2011012749, ejemplos de los cuales se ilustran en los Ejemplos de este

documento. Las matrices entrecruzadas son generalmente el producto de reacción de una mezcla de reacción que se somete a condiciones de reacción. La mezcla de reacción puede contener componentes que no se incorporan químicamente al producto. La mezcla de reacción comprende típicamente al menos un polisacárido o
 5 ciclodextrina, o una mezcla de dos polisacáridos o ciclodextrinas diferentes, o una mezcla de un polisacárido y una ciclodextrina.

Los sacáridos utilizados se seleccionan de entre polisacáridos naturales tales como almidón, dextrina, inulina, etc. y/o oligosacáridos cíclicos tales como ciclodextrinas o
 10 ciclodextrinas modificadas. En una realización preferida, el polisacárido se selecciona entre almidón, almidón modificado, dextrina y mezclas de los mismos. En otra realización, el sacárido es un oligosacárido cíclico, preferiblemente α , β ó γ ciclodextrinas o mezclas de los mismos, preferiblemente β -ciclodextrina.

En una realización preferida, el agente de entrecruzamiento (o reticulación) tiene más de un grupo vinilo, tales como bis-vinil sulfonas, siendo aún más preferido divinil sulfona, seleccionado preferiblemente de entre $H_2C=CHSO_2RSO_2CH=CH_2$,
 15 $H_2C=CHSO_2CH_2CH_2XRXCH_2CH_2SO_2CH=CH_2$ donde R es un (C1-C10), un dialquilaril ((C1-C10)Ar(C1-C10)), $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$ donde $n = 2-20$, siendo X = O o S, y
 20 mezclas de estos.

Las matrices pueden entrecruzarse (o reticularse) utilizando al menos dos polisacáridos para conferir propiedades sinérgicas para la unión a sales biliares y/o
 25 colesterol. Preferiblemente, la matriz polimérica comprende dos polisacáridos seleccionados de entre los compuestos almidón, almidón modificado, dextrina, ciclodextrinas, ciclodextrinas modificadas, y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, los polímeros de la invención contienen una carga electrostática positiva permanente localizada en un átomo de nitrógeno. Sin estar
 30 confirmado de forma teórica, se cree que estas cargas positivas permanentes proporcionan un material mejorado que exhibe una mejor afinidad, así como una mejor capacidad para unirse y retener a ácidos biliares mediante múltiples fuerzas atractivas. Para conseguir estos propósitos, los polímeros de la invención se obtienen como se describe en el documento WO2011012749 con el fin de introducir las mencionadas
 35 cargas electrostáticas positivas para facilitar el secuestro y/o encapsulación de sales

biliares y/o colesterol. En una realización preferida, la carga introducida en los polímeros reticulados es una carga positiva que se introduce a través de la incorporación durante el proceso de preparación de derivados seleccionados de la lista que comprende derivados que poseen grupos amino y mezclas de los mismos. Los derivados preferidos para la introducción de carga se seleccionan de entre la lista que comprende $H_2N(CH_2)_nCOOH$ (donde $n = 1-20$), $HS(CH_2)_nCOOH$ (donde $n = 1-20$), $HN[(CH_2)_nCOOH]_2$ ($n = 1-3$), $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3$, $HN[(CH_2)_nNMe_2]_2$ (donde $n = 1-10$), $HN[(CH_2)_nPy]_2$ (donde $n = 0-1$ y $Py = 2$ -piridil), $YCH_2CH_2(NCH_3)_3$ donde $Y = Cl, Br$ y mezclas de los mismos.

En general, las reacciones se llevan a cabo de tal manera tal que las matrices entrecruzadas resultantes se obtienen como polvos sólidos insolubles que precipitan en el medio de reacción. La reacción se lleva a cabo bien en solución o en medios dispersos. La reacción puede iniciarse mediante cambios de temperatura o bien mediante irradiación. La formación de las estructuras reticulares se produce cuando los sacáridos reaccionan y se entrecruzan entre sí. Los parámetros que afectan a la reacción de formación de la estructura incluyen la temperatura, la elección de disolvente, y la concentración de los sacáridos, las aminas y los agentes reticulante de tipo bis-vinil sulfona, y la proporción sacárido/bis-vinil sulfona.

Las reacciones de polimerización para preparar los polímeros de la invención incluyen la preparación de una solución acuosa de los sacáridos y la adición de la bis-vinil sulfona como reactivo reticulante a la fase acuosa de una sola vez o de una manera semi-continua. Por ejemplo, el agente reticulante se puede añadir a la polimerización de una sola vez o se puede añadir lentamente durante un período de tiempo. Opcionalmente aminas alifáticas o aromáticas se pueden añadir una vez que la reacción de polimerización se ha iniciado cuando se pretende obtener polímeros entrecruzados funcionalizados con grupos amino, de tal manera que mediante este protocolo se pueden obtener homo- y hetero-polímeros cargados.

Uso de los polímeros de la invención

Los polímeros de la invención tienen propiedades químicas, físicas y estructurales que determinan su afinidad y/o capacidad de inclusión de sales biliares y/o de colesterol preferentemente sobre ácidos grasos, fosfatos y/o otros compuestos presentes en el

tracto gastrointestinal vías.

Además, en otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de eliminación de los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal de un sujeto que lo
5 necesite, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un polímero de la invención o de una composición conteniendo el polímero de la invención, en donde el polímero o composición es bien tolerado en la forma administrada. En algunos casos, el sujeto sufre hipercolesterolemia y por lo tanto el método sirve para tratar la hipercolesterolemia. En otros casos, el método reduce el
10 colesterol en suero y los niveles de glucosa y de triglicéridos.

Los polímeros y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento tienen la capacidad de retener una cantidad significativa de sales biliares en el tracto gastrointestinal. El término "cantidad significativa" tal y como se usa en el presente
15 documento no está destinado a indicar que se secuestra la cantidad total de las sales biliares presente en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, los polímeros de la invención se pueden utilizar para eliminar las sales biliares de un sujeto mediante la administración de una "cantidad eficaz del polímero" a un sujeto que lo necesite. Las sales biliares pueden ser secuestradas y retenidas por los polímeros de la invención y
20 luego eliminadas del tracto gastrointestinal. Además, los polímeros de la invención se pueden utilizar para reducir el colesterol en un sujeto. Este uso conduce a una reducción significativa de los niveles medios de colesterol en suero que, en algunos casos, se reduce en al menos 10%, preferible 20%, más preferible 25% y más preferiblemente 40% después de 2, 4, 12, 24, 52 o más semanas de tratamiento. Tal y
25 como se usa aquí, un sujeto puede ser un ser humano u otro mamífero con necesidad ya sea de eliminación de sales biliares, reducción de colesterol o reducción de triglicéridos.

Los métodos, los polímeros y composiciones descritas en el presente documento son
30 adecuados para la eliminación de sales biliares y/o colesterol de un sujeto con necesidad de tal eliminación. Por ejemplo, los pacientes que experimentan hipercolesterolemia o hiperlipidemia pueden beneficiarse de la mencionada eliminación de sales biliares y/o colesterol. Los métodos descritos en este documento son aplicables a estos pacientes, independientemente de la enfermedad o afección
35 subyacente que esté causando niveles altos de colesterol en suero o la necesidad de

la eliminación de ácidos biliares.

El régimen de dosificación para tratar la hipercolesterolemia o reducir el colesterol en plasma con los polímeros y composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede seleccionar utilizando una variedad de factores. Estos factores incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta, y afección del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de suministro de fármaco o si el polímero de la invención se administra como parte de una combinación de fármacos. Por lo tanto, el régimen de dosificación empleado realmente puede variar ampliamente.

El tratamiento inicial de un paciente que sufre de una enfermedad hiperlipidémica tal como la hipercolesterolemia y/o la aterosclerosis puede comenzar con dosis adaptadas de acuerdo con los factores mencionados anteriormente. El tratamiento generalmente debe continuarse según sea necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años hasta que la enfermedad haya sido controlada o eliminada. Los pacientes sometidos a tratamiento con los polímeros de la invención descrita en el presente documento se pueden monitorizar de forma rutinaria mediante, por ejemplo, la medición de suero, colesterol total y/o niveles de triglicéridos por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, para determinar la eficacia de la terapia de combinación. El análisis continuado de tales datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de modo que las cantidades eficaces óptimas de cada tipo de agente se administran en cualquier punto en el tiempo, y de tal modo que la duración del tratamiento puede ser determinada también. De esta manera, el régimen de tratamiento/programa de dosificación puede modificarse racionalmente durante el transcurso de la terapia de forma tal que se administra la menor cantidad del polímero de la invención y, opcionalmente, el tratamiento de combinación, al objeto de que la administración se continúe sólo el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la enfermedad hiperlipidémica.

Los polímeros de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las composiciones descritas en este documento, pueden ser suministrados al paciente usando una variedad de vías o modos de administración. Las vías preferidas para la administración son la oral o la intestinal. La vía intestinal de administración se refiere

en general a la administración directa en un segmento del tracto gastrointestinal, por ejemplo, a través de una sonda gastrointestinal o a través de un estoma. La vía más preferida para la administración es la vía oral.

5 Los polímeros (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar per se o en forma de una composición farmacéutica en la que el o los compuesto activos están agregados o mezclados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno
10 o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden portadores, diluyentes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden utilizar fisiológicamente. La composición apropiada depende de la vía de administración elegida.

15 Para la administración oral, los polímeros o composiciones de la invención pueden formularse fácilmente combinando el polímero o la composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales excipientes permiten que las composiciones de la invención sean formulados como polvos, comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, pastas, suspensiones,
20 obleas, y similares, para la ingestión oral por el paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como
25 azúcares, incluidas la lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinil pirrolidona (PVP); y diversos agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Si se desea, pueden añadirse agentes
30 disgregantes, tales como la polivinil pirrolidona (PVP) reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Habiendo descrito la invención en detalle, es evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones
35 adjuntas.

EJEMPLOSModelos experimentales

5 Para determinar la capacidad *in vitro* de los polímeros de la invención para secuestrar tanto COL de la dieta como AB, dichos compuestos fueron evaluados frente a una solución de COL y una solución de ácido cólico (AC) y ácido desoxicólico (ADC) como se describe en el ejemplo 3. La solución de AC-ADC es un buen modelo ya que el AC es el más predominante en la bilis, siendo su abundancia relativa de 37,5% (25% para ADC), y la afinidad de β -CD para ellos es de las más bajas de los componentes de los AB. Los polímeros fueron triturados hasta polvo y homogeneizados con un mortero antes del ensayo. Después de la incubación y la centrifugación los sobrenadantes fueron analizados por espectroscopia de masas de alta resolución (EMAR). Los resultados *in vitro* de los polímeros de la invención presentan una capacidad de unión máxima de aproximadamente 32,3 polímero mmol/gr. Por lo tanto, la capacidad de unión *in vitro* de sales biliares a los polímeros de la invención es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 polímero mmol/gr de polímero, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mmol/gr de polímero, y más particularmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mmol/gr de polímero cuando se mide en el mencionado ensayo.

Para determinar la retención *in vivo* de AB y/o COL, los polímeros de la invención se analizan en un modelo de rata hipercolesterolémica como se describe en el Ejemplo 6. El modelo de rata proporciona una medida compleja y relevante de la capacidad secuestrante de bilis para el polímero AB y/o COL y su afinidad de unión por AB más de otros aniones en el tracto gastrointestinal. Preferiblemente se utilizaron ratas Wistar macho. Los animales se aclimataron y luego se indujo hipercolesterolemia mediante la suplementación de la dieta convencional con un 2% de peso sobre el peso total (p/p) COL (dieta hipercolesterolémica) durante dos semanas. A continuación, los animales fueron alimentados con la dieta hipercolesterolémica suplementada con 5% (p/p) del polímero de la invención a ensayar. Al final de dicho periodo los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y se tomaron muestra de sangre para el análisis de COL, TG, glucosa, creatinina y transaminasas.

35 Los ensayos *in vivo* en ratas con hipercolesterolemia revelan que los polímeros

seleccionados para tales ensayos producen similares niveles reducidos de COL. El análisis de la actividad de transaminasa y el nivel de creatinina no detecta ninguna diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de control lo cual apoya la ausencia de toxicidad de los polímeros ensayados. En general, la capacidad de estos polímeros para regular hipocolesterolemia es similar a la de la colestiramina SAB usada como referencia, pero con tres ventajas adicionales: i) normalizan el nivel de triglicéridos (TG), ii) no incrementan el nivel de creatinina, y iii) algunos de estos compuestos reducen los niveles de glucosa en suero.

10 Ensayos

A continuación se indican algunos ejemplos no limitantes para ilustrar los usos de los polímeros de la invención. Los siguientes experimentos fueron usados para llevar en a cabo las pruebas *in vitro* e *in vivo* que se detallan a continuación:

15

1. Síntesis de una biblioteca de polímeros SAB

Se preparó una biblioteca de 22 homo- y hetero-polímeros siguiendo la metodología descrita en la patente WO2011012749. β -CD (C), dextrina (X) y almidón (S) fueron entrecruzados con DVS utilizando cantidades estequiométricas adecuadas para conseguir una alta (h) o baja (l) reticulación. Las aminas bis (2-piridilmetil) amina (BPY), bis (2-hidroxietil) amina (DOH) o dietilamina (DE) se utilizaron en la preparación de polímeros catiónicos entrecruzados basados en sacáridos. Los componentes de la biblioteca preparados son los siguientes: HS (2), hx (3), HC (4), LS (5), IX (6), LC (7), I-CS (8), I-C_DE (9), I-X_DE (10), I-CX (11), h-S_DOH (12), h-X_DOH (13), h-C_DOH (14), I-S_DOH (15), I-X_DOH (16), I-C_DOH (17), I-CX_DOH (18), I-CS_DOH (19), I-X_BPY (20), I-S_BPY (21), I-CX_BPY (22), I-CS_BPY (23)

25

1. Protocolo para la preparación de homo-polímeros neutros: Se disolvió almidón, dextrina o β -CD (10 g) en tampón de carbonato (0,5 M, pH 12, 500 ml) bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Para el caso particular de almidón, la solubilización completa de este compuesto requiere además calefacción a reflujo (15-20 min), dejándose posteriormente un tiempo suficiente para alcanzar la temperatura ambiente. La agitación de las disoluciones de los sacáridos se continuo durante 30 min antes de la adición de 10 o 5 ml de DVS al objeto de obtener unas relaciones molares DVS:glucosa de 2:1 o 1:1, respectivamente. La reacción de entrecruzamiento se mantuvo durante 7-8 h a temperatura ambiente observándose la aparición de un polvo

30

35

sólido que precipitó en el medio de reacción. Dicho producto sólido se aisló por filtración, se lavó a fondo con agua desionizada y después con etanol. El polímero resultante se secó a vacío durante 18 horas a 50°C.

5 2. *Protocolo para la preparación de hetero-polímeros neutros:* β -CD (5 g) y almidón, dextrina (5 g) se co-polimerizan con DVS (5 ml, DVS: Glc proporción de 1:1 molar). La reacción de reticulación y el aislamiento del producto resultante se llevó a cabo tal y como se ha descrito anteriormente.

10 3. *Protocolo para la preparación de homo- y hetero-polímeros cargados:* Los polímeros se prepararon como se ha descrito anteriormente. Las cargas electrostáticas se introdujeron por adición de 25 mmoles de bis (2-piridilmetil) amina, bis (2-hidroxiethyl) amina o dietilamina una vez transcurridas 1,5 horas después de iniciada la reacción de entrecruzamiento. La reacción de co-polimerización se mantiene durante 6-7 horas antes del aislamiento del polímero

15 2. **Análisis de la capacidad secuestrante de la biblioteca de polímeros SAB**

La biblioteca de polímeros SAB se ensayó frente a una solución de COL y una solución de AC y ADC para evaluar la capacidad de dichos polímeros para secuestrar tanto el COL de la dieta como los AB. Los polímeros fueron triturados hasta obtener un polvo y homogeneizados usando un mortero antes del ensayo. El polímero (0,5 gr) se incubó durante 1 h a 37 °C, con 5 ml de una solución de CA (3 mM) y DCA (2 mM) en 25 mM HEPES a pH 7,8, 2,5% de DMSO o, alternativamente, con 5 ml de COL (5 mM) en THF. Después de la incubación las muestras se centrifugaron a 14000 rpm y los sobrenadantes se analizaron por espectroscopia de masas de alta resolución EMAR. Una representación gráfica de los datos obtenidos se muestra en la Figura 1.

25

3. **Selección de polímeros SAB para la experimentación in vivo con animales**

De acuerdo con los datos obtenidos, los polímeros 8, 11 y 21 fueron seleccionados como buenos candidatos para la experimentación con animales teniendo en cuenta sus propiedades como SAB y el rendimiento de su síntesis como parámetro crítico para la producción a escala.

30

a) El polímero 11 muestra un 70% de la capacidad de colestiramina para secuestrar tanto AC como ADC pudiendo por tanto ser capaz de comportarse como un medicamento SAB.

b) El polímero 21 se une preferentemente a COL por lo que debe ser capaz de comportarse como un aditivo de alimentos para reducir la absorción de COL.

35

c) El polímero 8 muestra una capacidad de secuestro similar tanto para COL como AB por lo que debe ser capaz de comportarse como un compuesto para la absorción simultánea del COL de la dieta y la excreción de AB.

5 **4. Síntesis a mayor escala de polímeros SAB para la experimentación con animales**

El sacárido correspondiente o la mezcla de sacáridos (25 gr) se disuelve en tampón de carbonato (0,5 M pH 12, 2,5 L) bajo agitación mecánica (700 rpm). La adición de DVS (25 ml) se llevó a cabo posteriormente gota a gota y la reacción de entrecruzamiento se mantuvo durante toda la noche. El producto sólido obtenido se aisló por filtración y se lavó a fondo con agua desionizada, con MeOH y finalmente con éter dietílico. Los polímeros de sacáridos entrecruzados resultantes se sometieron a extracción en Soxhlet con acetato de etilo para eliminar cualquier rastro de componentes sin reaccionar y luego se secaron a vacío durante 18 horas a 50°C. Las muestras fueron trituradas antes de la adición a la dieta.

5. Análisis de caracterización elemental de los polímeros SAB ensayados en la experimentación con animales

Los análisis elementales (CHNS) se determinaron con un analizador elemental Thermo Scientific flash 2000 (Tabla 1).

Compuesto	% N	% C	% S
Colestiramina	5.6 ± 0.11	63.4 ± 0.15	—
Polímero 8	—	39.9 ± 0.05	9.5 ± 0.11
Polímero 11	—	40.3 ± 0.14	8.6 ± 0.03
Polímero 21	0.4 ± 0.06	41.1 ± 0.00	8.5 ± 0.00

Tabla 1. Datos de Análisis Elemental (CHNS)

6. Experimentación animal

Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo siguiendo un estricto cumplimiento de las recomendaciones de la *Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud*. El cuidado de los animales y los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de Experimentación Animal (CEEA) de la Universidad de Granada, España (Ref. 420-

2012-CEEA).

Un total de 30 ratas Wistar macho que pesaban 100 gr fueron divididas aleatoriamente en 6 grupos y se les dio acceso *ad libitum* a comida y agua. El grupo de control fue alimentado exclusivamente con una dieta convencional. Los cinco grupos restantes se alimentaron con dieta convencional suplementada con 2% (p/p) de colesterol durante dos semanas para inducir la hipercolesterolemia y luego durante dos semanas adicionales con la misma dieta suplementada con 5% (p/p) de los polímero SAB seleccionados para ensayo. Al final del periodo experimental los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y se tomaron muestra de sangre para el análisis de colesterol, triglicéridos, glucosa, creatinina y transaminasas. Los análisis de química clínica se llevaron a cabo por un laboratorio veterinario certificado y se recogen en la Tabla 2.

	COL (mmol/L)	TG (mmol/L)	Creatinina (μ mol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Glucosa (mmol/L)
Control	1.93 \pm 0.22	0.73 \pm 0.15	51.27 \pm 4.42	113.2 \pm 26.8	52.4 \pm 4.72	0.86 \pm 1.23	12.17 \pm 3.98
Dieta	2.71 \pm 0.54 (p<0.02)	1.25 \pm 0.23 (p<0.01)	63.65 \pm 7.96 (p<0.05)	156.0 \pm 72.89	60.0 \pm 9.06	0.99 \pm 1.58	9.31 \pm 3.34
Colestiramina	1.8 \pm 0.32	1.98 \pm 0.83 (p<0.02)	64.53 \pm 6.19 (p<0.01)	161.2 \pm 108.59	74.0 \pm 30.18	1.36 \pm 1.58	11.01 \pm 1.83
Polímero 8	1.75 \pm 0.2	0.89 \pm 0.23	48.62 \pm 6.19	118.4 \pm 9.53	53.2 \pm 5.02	4.06 \pm 3.14	11.2 \pm 1.64
Polímero 11	1.61 \pm 0.24	0.82 \pm 0.22	58.22 \pm 9.72	102.4 \pm 13.20	41.0 \pm 4.95	1.04 \pm 0.97	7.64 \pm 3.54
Polímero 21	1.64 \pm 0.41	0.74 \pm 0.19	48.62 \pm 4.42	118.2 \pm 11.52	55.8 \pm 10.38	1.47 \pm 1.01	6.07 \pm 0.34 (p<0.01)

Tabla 2. Análisis de Química Clínica

El análisis de los datos revela que la hipercolesterolemia se indujo con éxito y que los valores tanto de COL y TG detectados en el grupo de animales de control que no recibieron ningún compuesto fueron 1,4 veces y 1,7 veces, respectivamente más altos que el grupo de animales alimentados con una dieta convencional, siendo estas
5 diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,02 y <0,01, respectivamente). Los grupos cuya dieta se complementó con cualquiera de polímeros o colestiramina mostraron bajos niveles similares de COL pero los niveles de TG en sangre eran dependientes del tratamiento. Así, los polímeros ensayados regularizan los niveles de TG en el grupo de control alimentado con dieta convencional mientras que la
10 colestiramina indujo un aumento de 1,6 veces en los niveles de TG. Este resultado es estadísticamente significativa (valor de p <0.01)

El análisis de los datos revela que los polímeros seleccionados no alteran la actividad transaminasa en la sangre, siendo los valores similares a los del grupo de control alimentado con dieta convencional excepto los valores de gamma-glutamilttransferasa (GGT) para el caso del polímero 8. El análisis de creatinina (indicativo de lesión renal aguda) indica valores normales.
15

Cuando se introducen elementos de la presente invención o en realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden indicar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.
20

En vista de lo anterior, se considera que se consiguen los objetivos de la invención y también otros resultados ventajosos.
25

Dado que es posible hacer distintos cambios en los polímeros de la invención, en las composiciones farmacéuticas y en los métodos de tratamiento descritos sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior y mostrada en la figura adjunta se interpreta como ilustrativa y no en un sentido limitativo.
30

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un compuesto que comprende un polímero basado en sacárido entrecruzados obtenido por polimerización de un sacárido o mezclas de sacáridos como monómeros y al menos una sulfona α,β -insaturada como agente de entrecruzamiento o una sal del polímero resultante como un medicamento.
- 10 2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 como medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por ácidos biliares.
- 15 3. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, donde la sulfona α,β -insaturada es preferiblemente una bis-vinil sulfona, preferiblemente seleccionada de entre $H_2C = CHSO_2RSO_2CH=CH_2$, $H_2C=CHSO_2CH_2CH_2XRXCH_2CH_2SO_2CH=CH_2$ donde R es un alquilo (C1-C10) un dialquilarilo ((C1-C10)Ar(C1-C10))(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂ con n=2-20, en el que X es O ó S, y mezclas de los mismos.
- 20 4. Uso de un compuesto según la reivindicación 3, en el que la bis-vinil sulfona es divinil sulfona.
- 25 5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que el polímero comprende al menos un sacárido seleccionado de almidón, almidón modificado, ciclodextrinas, ciclodextrinas modificadas, quitosano, celulosa, dextrano, inulina, amilosa, amilopectina, dextrina y sus mezclas.
- 30 6. Uso de un compuesto según la reivindicación 5 en el que el polímero comprende almidón, dextrina o mezclas de los mismos.
- 35 7. Uso de un compuesto según la reivindicación 5, en el que el polímero comprende al menos una ciclodextrina, preferiblemente α , β , ó γ -ciclodextrina, o mezclas de los mismos.
8. Uso de un compuesto según la reivindicación 5, en el que el polímero comprende al menos dos sacáridos

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 8, en el que el polímero comprende al menos un sacárido seleccionado de almidón o dextrina y un segundo sacárido que es una ciclodextrina.

5

10. Uso de un compuesto según la reivindicación 9 en el que el segundo sacárido es una ciclodextrina seleccionada de entre α , β o γ ciclodextrina, preferiblemente β -ciclodextrina.

10

11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 en donde el polímero incorpora grupos funcionales cargados positivos

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 en donde los grupos funcionales cargados positivos son grupos amino.

15

13. Uso de un compuesto según la reivindicación 12 en el que los grupos amino de carga positiva se introducen por la incorporación al polímero de un compuesto seleccionado de la lista que comprende $H_2N(CH_2)_nCOOH$ (donde $n=1-20$), $HS(CH_2)_nCOOH$ (donde $n=1-20$), $HN[(CH_2)_nCOOH]_2$ ($n=1-3$), $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3$, $HN[(CH_2)_nNMe_2]_2$ (donde $n=1-10$), $HN[(CH_2)_nPy]_2$ (donde $n=0-1$ y $Py = 2$ -piridil), $YCH_2CH_2(NCH_3)_3$, donde $Y = Cl, Br$ y mezclas de los mismos.

20

14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el polímero comprende:

25

a) un sacárido seleccionado de almidón, dextrina, β -ciclodextrinas y mezclas de los mismos;

b) al menos un bis-vinilsulfona, preferiblemente divinil sulfona

c) al menos un derivado de amina seleccionado de la lista que comprende $H_2N(CH_2)_nCOOH$ (donde $n=1-20$), $HS(CH_2)_nCOOH$ (donde $n=1-20$), $HN[(CH_2)_nCOOH]_2$ ($n=1-3$), $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3$, $HN[(CH_2)_nNMe_2]_2$ (donde $n=1-10$), $HN[(CH_2)_nPy]_2$ (donde $n=0-1$ y $Py = 2$ -piridil), $YCH_2CH_2(NCH_3)_3$, donde $Y = Cl, Br$ y mezclas de los mismos.

30

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 14, en el que el polímero comprende al menos una ciclodextrina seleccionada de α , β , ó γ ciclodextrina, preferiblemente β -ciclodextrina.

35

16. Uso de un compuesto según la reivindicación 15, en su forma de sal y que tiene un contraión seleccionado de entre Cl⁻, Br⁻, CH₃OSO₃⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, nitrato, HCO₃⁻, CO₃²⁻, acetato, lactato, fosfato, hidrophosphate, metanosulfonato, fumarato, malato, piruvato, 5 malonato, benzoato, glucuronato, oxalato, acetilglicinato, succinato, propionato, butirato, ascorbato, citrato, tartrato, maleato, folato, un derivado de aminoácido, un nucleótido, un lípido, un fosfolípido, o una combinación de los mismos.

17. Uso de un compuesto según la reivindicación 16 en el que el contraión es Cl⁻, Br⁻, 10 CO₃²⁻, citrato, o una combinación de los mismos.

18.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera del polímero basado en sacáridos entrecruzados de las reivindicaciones 1 a 17 o cualquiera de sus tautómeros, estereoisómeros, sales, 15 solvatos, hidratos o profármacos de los mismos, y al menos un portador, adyuvante ó vehículo farmacéuticamente aceptable.

19.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 18 en donde la composición es un polvo de flujo libre. 20

20.- Una composición farmacéutica, según las reivindicaciones 18 o 19, adecuada para la administración oral o intestinal, preferentemente administración oral,

21.- Un método de tratamiento para un mamífero, preferiblemente un ser humano, con necesidades del control de los niveles de ácidos biliares, que comprende la administración al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de polímero basado en sacárido entrecruzados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 a un sujeto con necesidad del mismo. 25

22.- Un método de tratamiento de un mamífero, preferiblemente un ser humano, con necesidad de una reducción de los niveles de colesterol, que comprende la administración al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de polímero basado en sácaridos entrecruzados de acuerdo con cualquiera 35 las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 18 o 19 a un sujeto con necesidad del mismo .

5 23.- Un método de tratamiento de un mamífero, preferiblemente un ser humano, con necesidad de una reducción de los niveles séricos de triglicéridos, que comprende la administración al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de polímero basados en sacáridos reticulados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 a un sujeto con necesidad del mismo.

10 24.- Un método de tratamiento de la diabetes de un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende la administración al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de polímero a base polímero basados en sacáridos reticulados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 18 o 19 a un
15 sujeto en necesidad del mismo.

20 25.- Un método de eliminación de sales biliares de un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de polímeros basados en sacáridos entrecruzados de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 a un sujeto con necesidad del mismo.

25 26. El método de la reivindicación 22 en el que el colesterol sérico se reduce en al menos un 10%, preferiblemente un 20%, más preferiblemente un 25% y más preferiblemente un 40% después de 2, 4, 12, 24, 52 o más semanas de tratamiento.

27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26 en el que el sujeto tiene hiperlipidemia primaria o la enfermedad cardíaca coronaria.

30 28. Un método para mejorar el control glucémico en un sujeto animal con diabetes mellitus de tipo II que comprende la administración de una cantidad eficaz de un polímero de acuerdo con cualquier reivindicación partir del 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 a un sujeto con necesidad de los mismos.

35

29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28 en el que el polímero basado en sacáridos entrecruzados se administra en la forma de un comprimido, un polvo, un polvo contenido dentro de una bolsita, una cápsula de gelatina blanda, o una cápsula de gelatina dura.

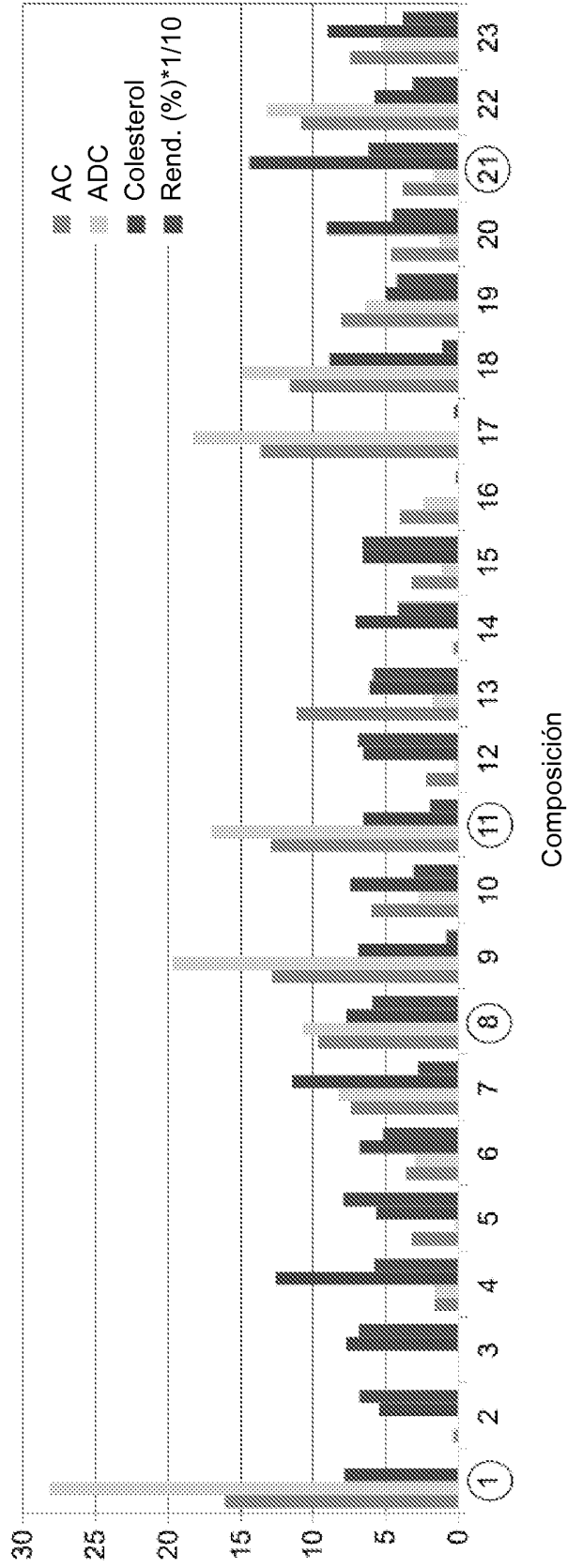


Figura 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201530160

②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.02.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	T. DEL CASTILLO et al., "Monovinyl sulfone β -cyclodextrin. A flexible drug carrier system", ChemMedChem, 2014, vol. 9, páginas 383-389.	1,3-5,7,11-15
X	L. CHEN et al., "Synthesis and characterization of hyperbranched poly(sulfone-amine) modified β -cyclodextrin", e-Polymers 2006, nº 45, páginas 1-8.	1,3-5,7,11,12
A	WO 2011012749 A2 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 03.02.2011, reivindicaciones 1-40.	1-29
A	M. NICHIFOR et al., "Bile acid sequestrants based on cationic dextran hydrogel microspheres. 2. Influence of length of alkyl substituents at the amino groups of the sorbents on the sorption of bile salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, vol. 90, nº 6, páginas 681-689.	1-29
A	US 2007122375 A1 (M. A. GORE et al.) 31.05.2007, párrafos [0012],[0013].	1-29
A	WO 9512620 A1 (ALPHA-BETA TECHNOLOGY) 11.05.1995, reivindicaciones 1-4,9-12.	1-29

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.02.2016

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08L1/02 (2006.01)

C08L3/02 (2006.01)

C08L3/12 (2006.01)

C08L5/02 (2006.01)

C08L5/16 (2006.01)

A61K31/716 (2006.01)

A61K31/724 (2006.01)

C08L81/06 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08L, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXT, XPESP, NLP, BIOSIS, MEDLINE, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.02.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2,6,8-10,16-29	SI
	Reivindicaciones 1,3-5,7,11-15	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2,6,8-10,16-29	SI
	Reivindicaciones 1,3-5,7,11-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	T. DEL CASTILLO et al., ChemMedChem, 2014, vol. 9, pp. 383-389	2014
D02	L. CHEN et al., e-Polymers 2006, nº 45, páginas 1-8	2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es el uso como medicamento de una matriz polimérica basada en sacáridos entrecruzados que se obtiene por la polimerización de uno o varios sacáridos con al menos una sulfona α,β -insaturada como agente de entrecruzamiento. La matriz polimérica se utiliza, en particular, como medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por ácidos biliares (reivindicaciones 1-17). La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene dicha matriz polimérica (reivindicaciones 18-20) y al método de tratamiento de un mamífero para el control de los niveles de ácidos biliares, reducción de los niveles de colesterol y niveles séricos de triglicéridos y para el tratamiento de la diabetes utilizando dicha matriz polimérica (reivindicaciones 21-24). Por último, la invención se refiere a un método de eliminación de sales biliares (reivindicaciones 25-27) y para mejorar el control glucémico en un mamífero mediante la administración de dicha matriz polimérica (reivindicaciones 28-29).

El documento D01 divulga una matriz polimérica entrecruzada obtenida mediante la polimerización de β -ciclodextrina funcionalizada con un resto etanolamina en presencia de divinilsulfona. Dicha matriz polimérica tiene actividad como medicamento por su capacidad para el transporte de fármacos (nitrofurazona) formando complejos de inclusión así como para el acoplamiento con receptores específicos (anticuerpo cAb-An33) (ver resumen y páginas 384, 387).

El documento D02 divulga la síntesis y caracterización de una β -ciclodextrina funcionalizada con restos poli(sulfona-amina) mediante polimerización de la ciclodextrina con 1-(2-aminoetil)piperazina y divinilsulfona formando una matriz polimérica de elevado entrecruzamiento. En D02 se mencionan sus potenciales aplicaciones, entre otras para el transporte de fármacos por su capacidad para formar complejos de inclusión (ver páginas 3-4,6).

Por lo tanto, se considera que el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1,3-5,7,11-15 no presenta novedad ni actividad inventiva a la vista de lo divulgado en los documentos D01 y D02.

Sin embargo, ninguno de los documentos D01-D06, tomado solo o en combinación con otro, revela ni contiene sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 2,6,8-10,16,17, que se refieren al uso de la matriz polimérica que comprende unidades de polisacáridos entrecruzados con sulfonas α,β -insaturadas como medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por ácidos biliares, o que dicha matriz polimérica comprenda al menos dos sacáridos y que además incorpore carga; así como a las reivindicaciones 18-20, que se refieren a una composición farmacéutica que comprende dicha matriz polimérica. Tampoco los documentos D01-D06 revelan ni contienen sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 21-29, que se refieren al método de tratamiento de un mamífero para el control de los niveles de ácidos biliares, reducción de los niveles de colesterol, niveles séricos de triglicéridos y tratamiento de la diabetes, así como al método de eliminación de sales biliares y mejora del control glucémico en un mamífero mediante la administración de dicha matriz polimérica que comprende unidades de polisacáridos entrecruzados con sulfonas α,β -insaturadas.

En consecuencia, se considera que la invención definida en las reivindicaciones 2, 6, 8-10, 16-29 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.