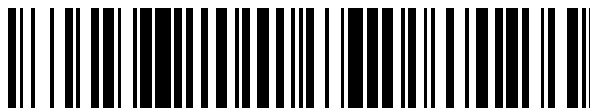


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 369**

21 Número de solicitud: 201300662

51 Int. Cl.:

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

12

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**09.07.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.02.2015**

71 Solicitantes:

**OCUPHARM DIAGNOSTICS S.L. (100.0%)**  
**C/ Francisco Silvela, 88, 7º B**  
**28002 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**CASTRO BUGARÍN , Ana ;**  
**GUZMÁN ARÁNGUEZ, Ana Isabel;**  
**PÉREZ DE LARA , María J. ;**  
**LOMA LOZANO, Patricia;**  
**MARTÍN GIL , Alba y**  
**PINTOR JUST , Jesús Jerónimo**

74 Agente/Representante:

**PERAL CERDÁ, David**

54 Título: **Uso del compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (calcio dobesilato) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la acondroplasia**

57 Resumen:

La presente invención describe la aplicación del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (calcio dobesilato) para el tratamiento de la acondroplasia (enanismo). La aplicación del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (calcio dobesilato) 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. El efecto del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (calcio dobesilato) reduciendo la fosforilación de ERK1/2 está relacionado con la disminución de los efectos patológicos asociados a esta enfermedad.

**DESCRIPCIÓN**

Uso del compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (calcio dobesilato) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la acondroplasia.

5

**OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención describe el empleo del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio para el tratamiento del enanismo congénito de tipo acondroplásico.

10

**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 morfogénicas del hueso (BMPs), factores de crecimiento derivados de insulina (IGFs), factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) y las interleucinas (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 al que conocemos con el nombre de displasias óseas.

15

20

25

30

35

40

45

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 FGFR3 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 crezca 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).

- 5 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  
10 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 (US2003068313, US2004198665). En otros casos el aumento del  
15 crecimiento y de la reabsorción ósea se lleva a cabo por medio de compuestos con un núcleo de pirazilo (EP 15122401), por medio de la administración de piridoxal y sus derivados (ES2286933B1) y por medio de administración de dinucleótidos (ES2278519). Por último, también se ha  
20 encontrado que los péptidos natriuréticos son capaces de modificar la condición característica de la acondroplasia y otras patologías óseas (US2004138134, WO02074234).

- En todos estos ejemplos se barajan tratamientos para la acondroplasia por medio de moléculas que nada tienen que  
25 ver con las descritas en la presente invención, ya que estructuralmente no están relacionadas.

- Las patentes que toman como base el 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, con sus derivados son numerosas, sirvan como ejemplo las patentes de referencia  
30 US20120015912A1 sobre el tratamiento de enfermedades oculares, la EP2208498A1 sobre el tratamiento de la insuficiencia vascular crónica, la EP2589382A1 sobre el tratamiento de enfermedades renales, WO2003004097A1 sobre el tratamiento de la disfunción eréctil, la EP2054051B1  
35 sobre el tratamiento de keratosis actínica. 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, además se utiliza como medicamento en pomadas para el tratamiento de las hemorroides. Sin embargo, ninguna de las aproximaciones patentadas en la actualidad tiene como fin el tratamiento  
40 de la acondroplasia.

## REFERENCIAS

- 45 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.  
50 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.
- 5 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.* 10 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.* 15 2002; 3(3):439-49.
- Monsonogo-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.* 20 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.* 25 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.
- 30 Prinos 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.* 35 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.* 40 1994; 371(6494):252-4.
- Rozenblatt-Rosen O, Mosonogo-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.* 45 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.
- 50 Schlessinger J, Plotnikov AN, Ibrahimi 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, Wisser J, Giedion A, Gitzelmann R, Steinmann B. A glycine 375-to-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 MAPK-dependent pathway. *Nat Med*. 2004; 10(1):80-6.

## 25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

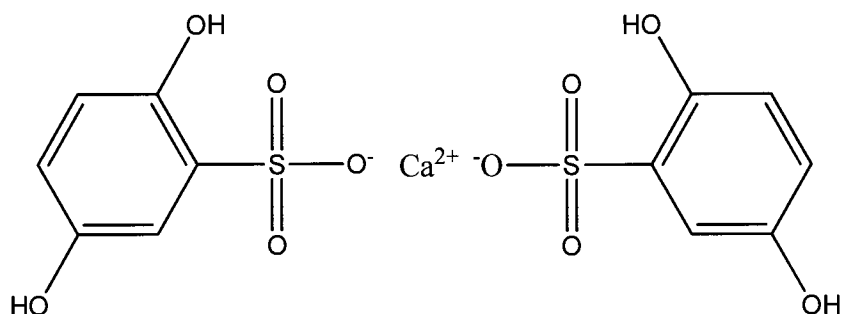
La presente invención se basa en el comportamiento que posee el 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio y sus derivados, ya que son capaces de disminuir la señal patológica que envía el receptor FGFR3 mutado de los condrocitos, causante de la acondroplasia. La disminución de los niveles de fosforilación 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 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio 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 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, u otro derivado. 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 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio con fórmula química  $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S})_2$ , parte de la estructura presente en la fórmula:



Formula

## 15 MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

### Ejemplo

Una muestra que contiene 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, molécula con la estructura general descrita en la fórmula, fue incubada con condrocitos acondroplásicos (que presentan el receptor mutado).

Una concentración de 100  $\mu\text{M}$  de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio fue incubada con las células durante 10 minutos. Este experimento se realizó en paralelo con otros tres idénticos. En el primero se le añadió FGF9 para establecer las condiciones que se dan en la acondroplasia en el segundo se añadió FGF9 con PPADS que también es conocido como fármaco para acondroplasia y un último con FGF9 más 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio.

Para medir y constatar las posibles modificaciones como consecuencia de la aplicación del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio se emplearon anticuerpos comerciales frente 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 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, cuando es comparado con el experimento con FGF9 (condiciones acondroplásicas) demuestra que los niveles de fosforilación de la proteínas ERK 1/2 son significativamente menores como se ve en la figura. Como

control de la correcta realización del ensayo se midió la proteína ERK2, que no varió en ninguno de los experimentos.

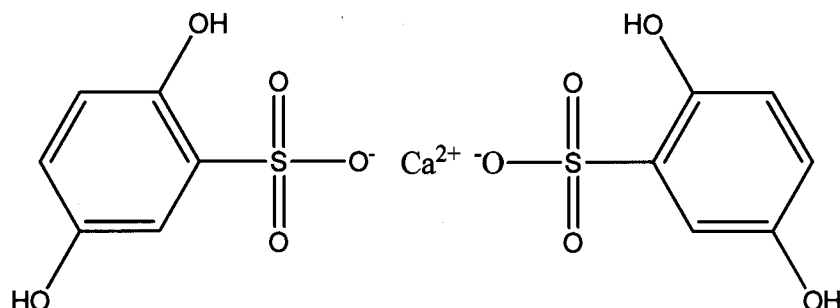
## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

**Figura 1.-** 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 (control), tras tratarlas con el compuesto dobesilato sólo, tras su exposición en las condiciones que se dan en la acondroplasia, es decir con FGF9 (FGF9), y a continuación con FGF9 más PPADS y con FGF9 más dobesilato de calcio (2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio). Se puede comprobar que, conforme a la patente previa (2286933 A1), el tratamiento con el compuesto PPADS induce un descenso de la intensidad de ésta banda en comparación con la que tiene el FGF9. Asimismo, con el tratamiento con 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio 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. Las bandas de la parte inferior corresponden a un control de carga usando la proteína ERK2 que demuestra que el experimento ha sido realizado correctamente ya que la intensidad de las bandas en todos los casos es idéntica. Abajo se incluye también un diagrama de barras en el cual se cuantifican los valores de las proteínas ERK 1/2 fosforiladas de la parte superior de la figura para cada agente ensayado.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- El uso de un compuesto con la estructura definida en la fórmula, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia:



10

Formula

- 15 2.- El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto pueda ser el 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio, tal y como se describe en la fórmula, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia.

20

3.- El uso, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 donde dicho compuesto sea administrado en una cantidad suficiente para lograr concentraciones en el cartílago que varíen entre  $10^{-7}$  a 100 g/litro.

25

4.- El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 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.

30

5.- El uso, de acuerdo con la reivindicación 4 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.

35

6.- El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 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.

40

45

7.- El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 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.

5

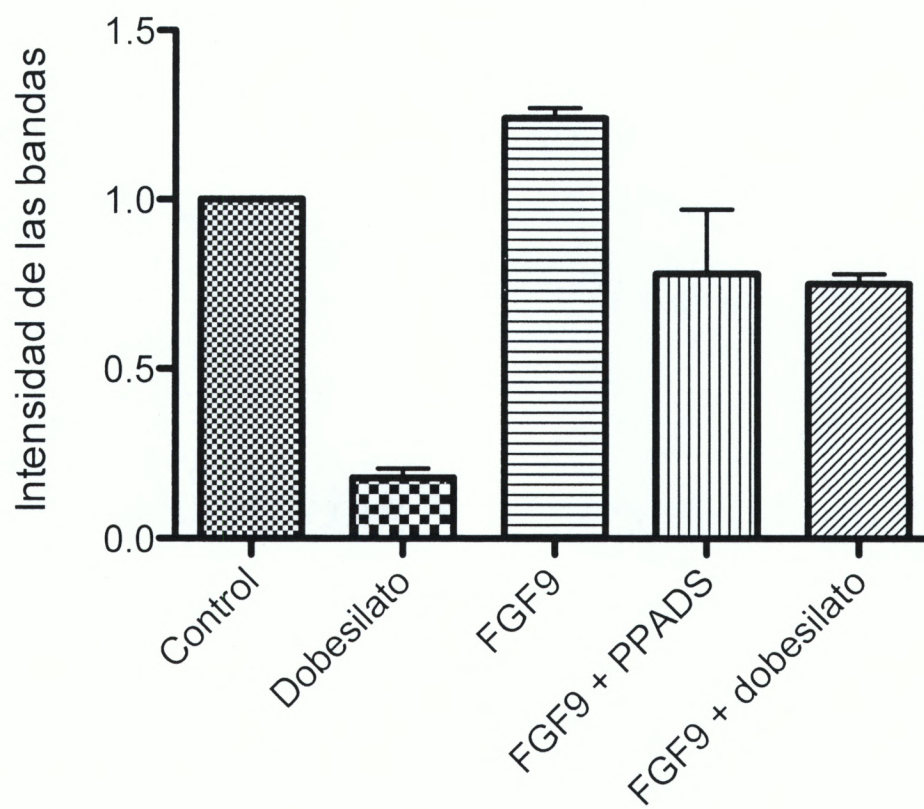
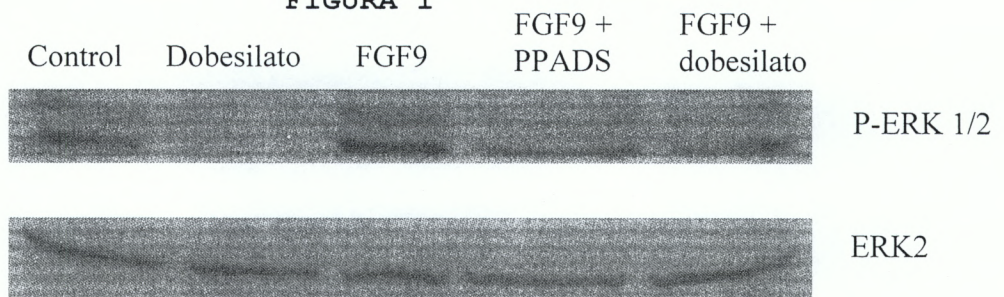
8.-El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 donde dicha administración sistémica del mencionado compuesto sea llevada a cabo, administrando una forma inyectable del mismo tal que una cantidad terapéuticamente activa de él contacte con el cartílago a través de la absorción sistémica y circulación.

10

9.- El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 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.

15

**FIGURA 1**





- ②① N.º solicitud: 201300662  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.07.2013  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/185** (2006.01)  
**A61P19/08** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados                                                        | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | ES 2315117 B1 (ACTION MEDICINES SL) 16.03.2009, reivindicaciones.            | 1-9                        |
| A         | US 2012015912 A1 (SANCHEZ PEDRO CUEVAS et al.) 19.01.2012, reivindicaciones. | 1-9                        |
| A         | ES 2286933 B1 (FUNDACION LOPEZ HIDALGO) 01.12.2007, reivindicaciones.        | 1-9                        |
| A         | US 2003068313 A1 (NAKAO KAZUWA) 10.04.2003, reivindicaciones.                | 1-9                        |

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  
19.05.2014

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

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

A61P, A61K

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, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.05.2014

**Declaración**

|                                                 |                      |           |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 1-9 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones     | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones 1-9 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones     | <b>NO</b> |

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       | ES 2315117 B1 (ACTION MEDICINES SL)            | 16.03.2009        |
| D02       | US 2012015912 A1 (SANCHEZ PEDRO CUEVAS et al.) | 19.01.2012        |
| D03       | ES 2286933 B1 (FUNDACION LOPEZ HIDALGO)        | 01.12.2007        |
| D04       | US 2003068313 A1 (NAKAO KAZUWA)                | 10.04.2003        |

**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**

La presente solicitud se refiere al uso del compuesto 2,5 dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato de calcio) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la acondroplasia que pertenece a un conjunto de patologías conocidas como displasias óseas, siendo la acondroplasia el tipo más común de enanismo.

En los documentos D1 y D2 se citan diferentes usos terapéuticos para el compuesto al que se refiere la presente solicitud, 2,5 dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato de calcio), así se conoce su utilización para el tratamiento del asma (documento D1), para el tratamiento de diferentes enfermedades oculares (documento D2).

Por otro lado también se describen diferentes compuestos para su uso en el tratamiento de la acondroplasia, así en el documento D3 se cita la utilización del piridoxal y sus derivados y en el documento D4 se utilizan péptidos que activan la guanilil ciclasa B actuando sobre la acondroplasia provocada por mutaciones en el gen FGFR3.

Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, no se conoce el uso del dobesilato de calcio para el tratamiento de la acondroplasia, por lo que la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-9 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP.