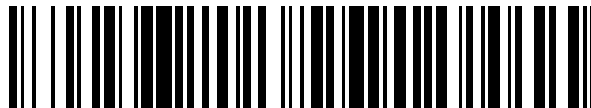


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 161**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2014 E 14187588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2857023**

54 Título: **Uso de odiparcil en el tratamiento de una mucopolisacaridosis**

30 Prioridad:

04.10.2013 FR 1359657

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.07.2016

73 Titular/es:

**INVENTIVA (100.0%)
50, rue de Dijon
21121 Daix, FR**

72 Inventor/es:

**MASSON, PHILIPPE y
JUNIEN, JEAN-LOUIS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 578 161 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de odiparcil en el tratamiento de una mucopolisacaridosis

5 La presente invención se refiere al uso de odiparcilo, o de una composición farmacéutica que contiene este compuesto, en el tratamiento de una mucopolisacaridosis y particularmente la enfermedad de Maroteaux-Lamy.

Antecedentes técnicos de la invención

10 Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades degenerativas genéticas relacionadas con un defecto enzimático. Particularmente, las MPS están causadas por la deficiencia o la inactividad de enzimas lisosomales que catalizan el metabolismo gradual de las moléculas complejas de azúcar llamadas glicosaminoglicanos (GAG). Estas deficiencias enzimáticas causan una acumulación de GAG en las células, los tejidos, y particularmente, los lisosomas de células de los sujetos afectados, que llevan a un daño permanente y progresivo que afecta la apariencia, las capacidades físicas, la función de los órganos y, en la mayoría de sus casos, el desarrollo mental de los sujetos afectados.

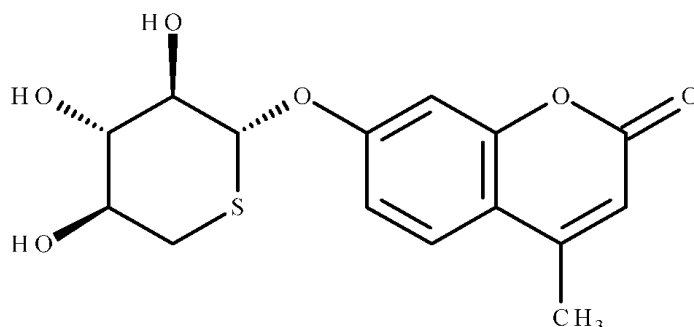
15 Se han identificado once defectos enzimáticos distintos, que corresponden a siete categorías clínicas distintas de MPS. Cada MPS está caracterizado por una deficiencia o inactividad de una o más enzimas que degradan los mucopolisacáridos, principalmente sulfato de heparan, sulfato de condroitina y sulfato de queratina.

20 La mucopolisacaridosis de tipo III (MPS III) o la enfermedad de Sanfilippo es una enfermedad de sobrecarga lisosómica, del grupo de mucopolisacaridosis, caracterizado por degradación intelectual severa y rápida. Los primeros síntomas aparecen entre 2 y 6 años de edad: problemas de comportamiento (hiperquinesia, agresividad) y degradación intelectual y problemas de sueño con signos dismórficos muy moderados. El daño neuronal se vuelve mucho más marcado alrededor de la edad de 10 años, con pérdida de adquisiciones psicomotoras y de comunicación con el entorno. La epilepsia a menudo ocurre después de la edad de 10 años. La enfermedad se debe a la presencia del sulfato de heparan no degradado debido al defecto en uno o más de cuatro enzimas requeridas para su catabolismo, responsable de uno de los cuatro tipos de MPS III: tipo IIIA (sulfamidasa de heparan), tipo IIIB (alfa-N-acetilglucosaminidasa), tipo IIIC (acetil CoA: sulfatasa alfa-glucosamina-6-sulfato). Actualmente no hay un tratamiento eficaz para esta enfermedad.

35 La mucopolisacaridosis de tipo VI (MPS VI) o la enfermedad de Maroteaux-Lamy es una enfermedad de sobrecarga lisosomal del grupo de mucopolisacaridosis, caracterizada por participación somática grave y una ausencia de regresión psicointelectual. La prevalencia de esta mucopolisacaridosis rara es entre 1/250.000 y 1/600.000 nacimientos. En formas severas, las primeras manifestaciones clínicas ocurren entre 6 y 24 meses y son acentuadas gradualmente, dismorfia facial (macroglia, la boca media abierta constantemente, trazos gruesos), limitaciones de articulares, disostosis múltiple muy severa, (platispondilia, sifosis, pectus carinatum, genu valgo, deformación de los huesos largos), de tamaño pequeño (menor a 1.10 m), hepatomegalia, daño de la válvula del corazón, cardiomiopatía, sordera, opacidades de la córnea. El desarrollo intelectual es usualmente normal o virtualmente normal, pero el daño auditivo y oftalmológico puede causar dificultades de aprendizaje. Los síntomas y la severidad de la enfermedad pueden variar considerablemente de un paciente a otro y existen formas intermedias, y también las muy moderadas (displasia espondiloepifisaria-metafisaria con implicación cardiovascular). Igual a otras mucopolisacaridosis, la enfermedad de Maroteaux-Lamy está relacionada con el defecto de una enzima del metabolismo mucopolisacárido, en este caso la N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (también llamada arilsulfatasa B). Esta enzima metaboliza el grupo sulfato del sulfato de dermatán (Neufeld y col., "The mucopolysaccharidoses" The Metabolic Basis of Inherited Diseases, eds. Scriver y col., New York, McGraw-Hill, 1989, p. 1565-1787). Este defecto enzimático bloquea la degradación gradual del sulfato de dermatán, lo que lleva a una acumulación de sulfato de dermatán en los lisosomas de los tejidos de almacenamiento. Actualmente, hay solo un medicamento autorizado para el tratamiento de esta enfermedad: Naglazyme® (galsulfasa recombinante humana), cuyo coste es extremadamente alto (en Estados Unidos de América, es de aproximadamente 350.000 dólares estadounidenses por año). Una alternativa a este tratamiento es el aloinjerto de la médula ósea.

45 La mucopolisacaridosis de tipo VII (MPS VII) o la enfermedad de Sly es una enfermedad de sobrecarga lisosomal muy rara del grupo de mucopolisacaridosis. La sintomatología es muy heterogénea: formas prenatales (anasarca fetoplacentaria no inmune), formas neonatales graves (con dismorfia, hernias, hepatoesplenomegalia, pies zambos, disostosis, hipotonía significativa y problemas neurológicos que evolucionan a retrasos en el crecimiento y una profunda deficiencia intelectual en el caso de la supervivencia) y formas muy moderadas descubiertas en la adolescencia o incluso en la edad adulta (cifosis torácica). La enfermedad se debe a un defecto en beta-D-glucuronidasa, responsable de la acumulación, en los lisosomas, de varios glicosaminoglicanos: sulfato de dermatán, sulfato de heparan y sulfato de condroitina. Actualmente no hay tratamiento eficaz alguno para esta enfermedad.

50 Por lo tanto, existe claramente la necesidad de proporcionar a los sujetos que sufren de MPS tipo III, VI y VII un tratamiento farmacológico y, en el caso de MPS tipo VI, un tratamiento alternativo no derivado de la biotecnología. El odiparcilo (4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirran-7-il-5-tio-β-D-xilopirranósido; CAS 137215-12-4) pertenece a la familia de tioxilósidos. Este compuesto, descrito en la solicitud de patente EP-A-0 421 829, corresponde a la fórmula:



5 Este compuesto fue objeto de un estudio clínico (fases 1 y 2) en el tratamiento de la trombosis al final de la década de 1990 y a comienzos de la década de 2000. Su mecanismo de acción se puede resumir de la siguiente manera: odiparcil se comporta como sustrato de una enzima, GT1 (galactosil transferasa 1), que inicia la síntesis de cadenas de GAG hacia la vía de sulfato de dermatán/sulfato de condroitina. Estos GAG son constituyentes de las células como proteoglicanos (cuando están unidas a las proteínas en una serina y un primer azúcar que es xilosa) y también se secretan en el medio extracelular. Los mismos desempeñan papeles variados, que van desde el control de la coagulación (heparina/heparan y sulfato de dermatán secretados en la circulación) hasta la regulación de los factores de crecimiento (beta-glucano).

15 Ahora se ha observado, y este es el objeto de la presente invención, que odiparcilo hace que sea posible aumentar la síntesis total de GAG extracelular y, por la misma razón, contribuirá a la reducción de la carga GAG intracelular al actuar como "señuelo", haciendo más eficaz la actividad residual de N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa. Por lo tanto, es posible prever el tratamiento de MPS tipo III, VI y VII debido a la disminución en la acumulación de GAG intracelular.

20 Objeto de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a odiparcilo para su uso en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo III, VI o VII y particularmente en el tratamiento de MPS tipo VI (también llamada enfermedad de Maroteaux-Lamy). Odiparcil y el proceso para su obtención se describen en la solicitud de patente EP-A-0 421 829.

25 En el contexto de la presente invención, el término "odiparcilo" denota la forma de " β -D-xilopiranosido".

30 En una realización, odiparcilo utilizado en el contexto de la invención es al menos 60 %, preferiblemente al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % en la configuración D. En esta realización, odiparcilo está preferiblemente en forma de anómero β .

En otra realización, el odiparcilo usado en el contexto de la invención es al menos 60 %, preferiblemente al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % en forma de anómero β .

35 Ventajosamente, el odiparcilo se administra en una proporción de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5000 mg por día. Por ejemplo, se administran aproximadamente 100, 250, 300, 375, 400, 500, 750, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 o 5000 mg de odiparcilo diariamente.

40 En una realización, se administran al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 70 mg de odiparcilo por kg de peso corporal del paciente al día. Por ejemplo, al menos aproximadamente 1 o 2 mg, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 mg de odiparcilo por kg de peso corporal del paciente se administran diariamente.

45 En una realización, odiparcilo se administra una vez o dos veces por día (por ejemplo, cada 10 a 12 horas). Por lo tanto, las dosis diarias mencionadas anteriormente se pueden dividir para una administración dos veces al día (bid), por ejemplo, se puede administrar una dosis diaria de 1000 mg en una proporción de dos dosis de 500 mg cada una. Se entiende que cada dosis puede consistir en una o más formas farmacéuticas, por ejemplo, una dosis de 500 mg puede consistir de dos formas farmacéuticas de 250 mg cada una.

50 En una realización, se administra odiparcilo en un estado de ayuno (es decir, con el estómago vacío, por ejemplo, al menos 1 hora antes de comer o de más de 2 horas después de comer). En otra realización, odiparcilo se administra durante una ingesta de alimentos (es decir, al mismo tiempo que o justo antes de tomar una comida, por ejemplo, aproximadamente 20 a 30 min antes de una comida o dentro de 5 min después del final de una comida).

55

En una realización, odiparcilo se formula en una composición farmacéutica que contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, los descritos en el libro "Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición Lippincott Williams & Wilkins, 2006".

5 Por lo tanto, de acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene odiparcilo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo III, VI o VII, particularmente el tratamiento de la enfermedad de Maroteaux-Lamy.

10 La composición farmacéutica puede estar en cualquier forma adecuada para la ruta de administración deseada. Esta administración puede ser por vía oral, lingual, sublingual, oral, rectal, tópica, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intranasal, transdérmica, intramuscular o intraperitoneal.

15 En una realización, la composición farmacéutica contiene aproximadamente 100 a 1000 mg de odiparcilo, por ejemplo 100, 125, 150, 250, 375, 400, 500 o 1.000 mg de odiparcilo.

20 En una realización, la composición farmacéutica se administra por vía inyectable y comprende un vehículo que es típicamente una solución acuosa estéril que contiene a veces, además del agua, uno o más ingredientes tales como azúcares, conservantes, sales, tampones, etc., las suspensiones inyectables pueden comprender un agente de suspensión y un vehículo líquido dado.

25 En una realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen formulaciones sólidas y líquidas. Cuando la composición farmacéutica es una formulación sólida (tal como, por ejemplo, cápsulas de gelatina, comprimidos, polvos secos), los excipientes útiles incluyen, en particular, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, cargas, etc. Las formulaciones sólidas se pueden recubrir o no; cuando están recubiertas, el recubrimiento puede ser entérico o no entérico. Cuando la composición farmacéutica es una formulación líquida (como, por ejemplo, un elixir o un jarabe), los excipientes útiles incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, una solución salina, alcoholes, agentes aromatizantes, etc.

30 Ventajosamente, la composición farmacéutica es un comprimido. Dicha composición se prepara en una o más etapas, que comprenden la mezcla de los diferentes constituyentes hasta obtener una mezcla homogénea y la compresión de la mezcla para obtener un comprimido. En una realización, la composición se prepara por medio de un proceso de granulación en húmedo, que es una técnica bien conocida para los expertos en la técnica. Por ejemplo, odiparcilo, todo o parte del diluyente, el aglutinante y una cantidad suficiente de líquido de granulación (tal como agua) se combina, se granula, se seca y se muele con el fin de formar gránulos. Los gránulos se combinan posteriormente, o no, con el resto de los constituyentes y la mezcla se comprime. Los comprimidos comprenden ventajosamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 % de odiparcilo, con respecto al peso total del comprimido.

40 De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo III, VI o VII, en particular la enfermedad de Maroteaux-Lamy, que consiste en la administración, a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de odiparcilo o de una composición farmacéutica que contiene este compuesto. En una realización, el régimen de dosificación diaria de odiparcilo y la composición farmacéutica son como se definen anteriormente.

45 La invención se ilustra por la sección experimental siguiente.

Actividad farmacológica

50 1. Resultados obtenidos en células en cultivo

1.1. Células endoteliales aórticas bovinas

55 Las células endoteliales aórticas bovinas (ECACC 92010601), se cultivaron en placas de 6 pocillos, se incubaron durante 24 h en presencia de sulfato de sodio ³⁵S (10 µci/ml) y de odiparcilo solubilizado en DMSO en varias concentraciones (1-10 µM; concentración final 0,1 % de DMSO). Los sobrenadantes del cultivo se recuperaron y las capas de células se lavaron con tampón de fosfato (PBS). Los sobrenadantes del cultivo y las soluciones de lavado se combinaron en tubos. Posteriormente, se agregó una solución de sulfato de dermatán no marcada (200 g) con el fin de servir como un agente de arrastre. El ³⁵S no incorporado se separó después por filtración en gel en columnas de Sephadex G25, los GAG se eluyeron en la fracción de exclusión en columna (V0). Se agregó una solución de cloruro de cetilpiridinio (0.1 % de concentración final) al eluyente para precipitar los GAG durante 24 horas a temperatura ambiente. Las muestras se centrifugaron posteriormente y se eliminó el sobrenadante. El precipitado obtenido se disolvió de nuevo en cloruro de magnesio 2 M y las GAG se precipitaron con 5 volúmenes de etanol al 95 %. Después de la centrifugación, los precipitados alcohólicos se volvieron a disolver en cloruro de sodio al 0.9 % y después se midió la radiactividad en una fracción alícuota después de la adición de líquido de centelleo en viales de recuento.

Para tipificar los GAG producidos en los sobrenadantes de las células en cultivo, los precipitados alcohólicos que se volvieron a disolver se trataron con condroitinasa ABC (*Proteus vulgaris*) en una proporción de 0,5 mU/μl, durante 3 horas a 37 °C. Después de la inactivación de la enzima durante 3 min a 100 °C, los GAG no digeridos se precipitaron con 5 volúmenes de etanol al 95 %, durante la noche a 4 °C. Después de la centrifugación, los precipitados alcohólicos se volvieron a disolver en cloruro de sodio al 0,9 % y después se midió la radiactividad en una fracción alícuota después de la adición de líquido de centelleo en viales de recuento.

Los GAG de tipo sulfato de heparan fueron tratados con heparinasa II (*Flavobacterium heparinum*) en una proporción de 4 mU/μl, durante 12 horas a 30 °C. Después de la inactivación de la enzima durante 3 min a 100 °C, los GAG no digeridos se precipitaron con 5 volúmenes de etanol al 95 %, durante la noche a 4 °C. Después de la centrifugación, los precipitados alcohólicos se volvieron a disolver en cloruro de sodio al 0,9 % y después se midió la radiactividad en una fracción alícuota después de la adición de líquido de centelleo en viales de recuento.

Como se puede ver en la figura 1, odiparcilo aumenta, de una manera dependiente de la dosis, el nivel de GAG marcado con ³⁵S de en el sobrenadante de cultivo de células endoteliales aórticas bovinas.

Además, las digestiones enzimáticas sugieren que los GAG sintetizados por las células en cultivo son predominantemente de tipo sulfato de condroitina.

1.2 Fibroblastos humanos

Los fibroblastos dérmicos humanos normales (BIOAlternatives PF2) se cultivaron en placas de 96 pocillos durante 24 h. El medio de cultivo se reemplazó con medio de cultivo que contiene o no (control) odiparcilo en varias concentraciones (1 μM, 3 μM, 10 μM) o la referencia TGF-β a 10 ng/ml (control positivo), y después las células se incubaron durante 72 h con la adición del marcador radiactivo ³H-glucosamina para la evaluación de la síntesis total de GAG. Al final de la incubación, se agregó un tampón caotrópico a los pocillos de las placas de cultivo con el fin de lisar los fibroblastos. Los GAG totales de los lisados de células se purificaron posteriormente por cromatografía de intercambio de iones (columna de Q-Sefarosa). La radiactividad incorporada en las fracciones aniónicas se midió por centelleo líquido.

Como se puede ver en la figura 2, odiparcilo estimula, de una manera dependiente de la dosis, la síntesis total de GAG por los fibroblastos dérmicos humanos (+94 % a 10 μM). Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el análisis de la varianza para un factor, seguido de la prueba de Dunnett (* p <0,05 vs control; **p <0,01 vs control; *** p<0,001 vs control).

2. Resultados obtenidos en vivo en conejos después de la administración oral

El odiparcil se administró por vía oral a conejos de Nueva Zelanda en la dosis de 400 mg/kg. 4 h después de la administración, los animales se anestesiaron y se tomaron muestras de sangre en tubos de citrato después de la cateterización de la arteria carótida. Después de la centrifugación, el plasma se retiró y se congeló. Los GAG del plasma se aislaron después de la digestión de las proteínas con Pronasa E, durante 48 horas a 50 °C. Las proteínas y los residuos de proteínas se precipitaron mediante la adición de ácido tricloroacético y se incubaron durante la noche a 4 °C. Después de la centrifugación, se recogieron los sobrenadantes, y después se dializaron frente a 100 volúmenes de tampón de fosfato, durante 48 h a 4 °C. Se añadió una solución de cloruro de cetilpiridinio (0,1 % de concentración final) a los dializados con el fin de precipitar los GAG, durante 24 horas a temperatura ambiente. Las muestras se centrifugaron posteriormente y se eliminó el sobrenadante. El precipitado obtenido se disolvió de nuevo en cloruro de sodio 2 M y los GAG se precipitaron con 5 volúmenes de etanol al 95 %. Después de la centrifugación, los precipitados alcohólicos se volvieron a disolver en cloruro de sodio 0.9 % y se separaron en una columna Sephadex G25 (PD10).

Los GAG extraídos del plasma se cuantificaron mediante el ensayo del contenido de ácido urónico, método del carbazol modificado de Bitter y Muir. El análisis cualitativo de los extractos de GAG de plasma se llevó a cabo por HPLC de los disacáridos obtenidos después de la digestión enzimática con condroitinasa ABC de *Proteus vulgaris* y condroitinasa AC de *Arthrobacter aureus*.

La siguiente tabla muestra que el tratamiento de los animales con odiparcilo con dosis de 400 mg/kg aumenta en un factor de 5 el nivel de GAG plasmático (medido a través del contenido de ácido urónico) en comparación con los animales de control. Desde un punto de vista cualitativo, los GAG de tipo condroitina experimentan un aumento en su componente galactosamina-6-sulfato y también en el componente de sulfato de dermatán (condroitina B), medida a través de los disacáridos galactosamina-4-sulfato (Δdi-4S DS).

	µg UA/ml de plasma	Δdi-0S (%)	Δdi-4S (%)	Δdi-6S (%)	Δdi-UA2S (%)	Δdi-4S DS (%)
Control	2,1	51,1	45,8	3,1	0	0
Odiparcil	11,4	18,6	26	30,8	4,1	20,5
UA: Ácido urónico Δdi-0S: disacárido no sulfatado Δdi-4S: disacáridos 4-sulfatados Δdi-6S: disacáridos 6-sulfatados (componente galactosamina-6-sulfato) Δdi-UA2S: disacáridos 2UA-sulfatados Δdi-4S DS: disacáridos 4-sulfatados (componente de sulfato de dermatán)						

5 Estos resultados demuestran que odiparcilo tiene la capacidad de aumentar la síntesis de GAG totales (fibroblastos humanos), de aumentar la concentración de GAG extracelulares de tipo condroitina (células endoteliales aórticas bovinas) y de aumentar la síntesis de GAG del plasma, en particular para GAG de tipo condroitina. Puesto que las MPS tipo III, VI y VII se caracterizan por una acumulación de GAG intracelulares, estos resultados indican que odiparcilo tiene la capacidad de disminuir la carga intracelular de GAG y por lo tanto tener efectos beneficiosos en el tratamiento de dichas MPS.

10 **Ejemplo de formulación farmacéutica**

Comprimido obtenido por medio de un proceso de granulación en húmedo, que contiene (% en peso):

15	Odiparcil	90 %
	Celulosa microcristalina (NF o F. Eur.)	7 %
	Povidona o polivinilpirrolidona (USP o F. Eur)	3 %
	Agua (USP o F. Eur.)	c.b.p. para granulación en húmedo

REIVINDICACIONES

1. Odiparcil para su uso en el tratamiento de una mucopolisacaridosis de tipo III, VI o VII.
- 5 2. Odiparcil para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que está destinado para su administración en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5000 mg por día.
3. Odiparcil para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que está destinado para su administración por vía oral.
- 10 4. Odiparcil para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, que está destinado para su administración con alimentos.
5. Odiparcil para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 en el tratamiento de la enfermedad de Maroteaux-Lamy.
- 15 6. Composición farmacéutica que contiene odiparcil y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo III, VI o VII.
7. Composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 que contiene de 100 mg a 1000 mg de odiparcil.
- 20 8. Composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que es una forma farmacéutica oral, preferiblemente una formulación sólida.
- 25 9. Composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, que es un comprimido.
10. Composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 9 en el tratamiento de la enfermedad de Maroteaux-Lamy.

30

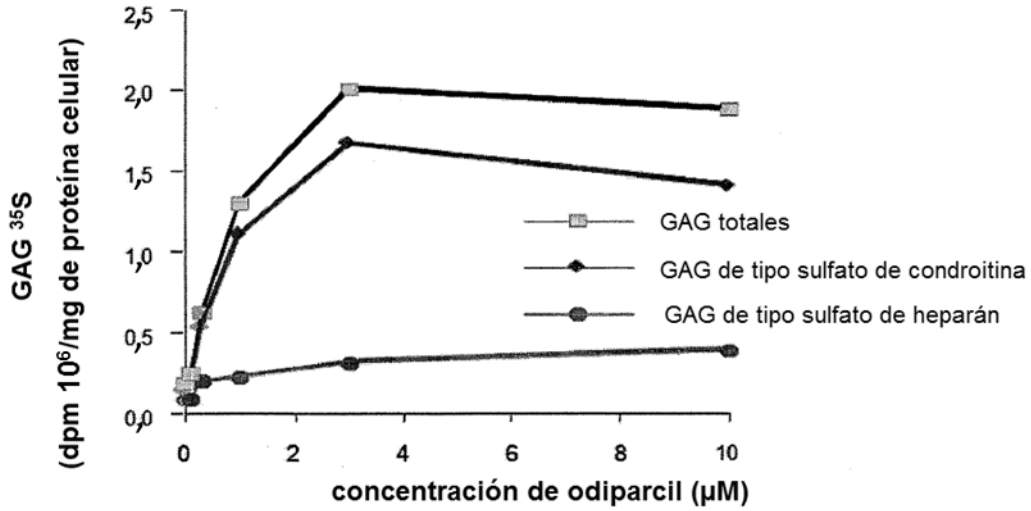


Figura 1

Síntesis de GAG (Odiparcil)

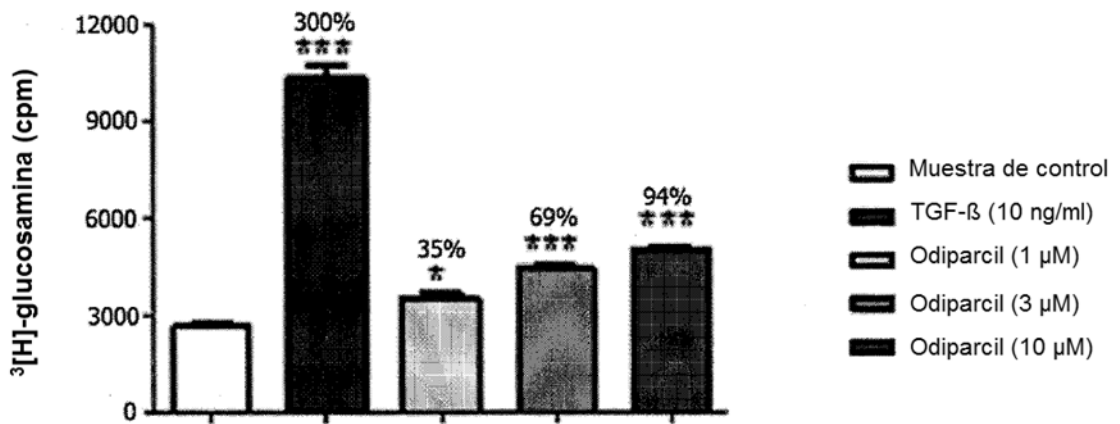


Figura 2