

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 796**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724	(2006.01)	A61P 7/04	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 38/58	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/727	(2006.01)		
A61K 31/737	(2006.01)		
C08B 37/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2017 PCT/NL2017/050275**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017 WO17188820**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2017 E 17727407 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3448395**

54 Título: **Ciclodextrinas como procoagulantes**

30 Prioridad:

29.04.2016 EP 16167738

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

19.11.2020

73 Titular/es:

**ALVERON PHARMA B.V. (100.0%)
Transistorweg 5, Gebouw M, nr. 1412
6534 AT Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**MEIJERS, JOSEPHUS CORNELIS MARIA;
BAKHTIARI, KAMRAN;
PETERS, STEPHAN LEONARD MARIA y
ZOLLINGER, DANIEL PHILIPP**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 794 796 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

Ciclodextrinas como procoagulantes

5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo de la medicina, en particular a las ciclodextrinas sustituidas y su uso como procoagulantes. La presente invención se refiere a una ciclodextrina sustituida de fórmula (I) para su uso como procoagulante en un sujeto. La invención también se refiere a una ciclodextrina sustituida de fórmula (II).

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos tromboembólicos como el infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular y el tromboembolismo venoso son las causas más comunes de mortalidad y morbilidad en las sociedades occidentales. Estos eventos tromboembólicos pueden desencadenarse por la activación excesiva de la coagulación, y la trombina desempeña un papel importante en estos procesos. Los agentes que más se usan para la terapia antitrombótica son las heparinas (que incluye las heparinas de bajo peso molecular, LMWH) y los inhibidores orales indirectos de la trombina, como los antagonistas de la vitamina K (VKA) (warfarina, acenocumarol y fenprocumón). Sin embargo, debido a la necesidad de un monitoreo frecuente y al deseo de anticoagulantes más seguros, se han desarrollado varios anticoagulantes orales (NOAC) novedosos que no dependen de la vitamina K. Estos agentes más recientes incluyen los inhibidores del factor Xa (como rivaroxabán, apixabán, edoxabán), junto con los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán). A diferencia de los antagonistas de la vitamina K, estos nuevos anticoagulantes no requieren monitoreo de rutina (INR) y poseen propiedades farmacológicas favorables. Los NOAC actúan rápidamente, y tienen un efecto anticoagulante estable y predecible relacionado con la dosis con pocas interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. A pesar de estas mejoras en el tratamiento, la terapia anticoagulante en general se asocia con un mayor riesgo de sangramiento.

15

20

25

Los anticoagulantes tradicionales, la heparina no fraccionada (UFH) y los antagonistas de la vitamina K (VKA), tienen antídotos para revertir su efecto terapéutico previsto. El sulfato de protamina revierte en gran medida el efecto antitrombótico de la UHF, pero no sin algunos posibles efectos secundarios graves. La vitamina K revierte la alteración de la coagulación inducida por los VKA tras restablecer la síntesis de los factores reducidos de coagulación dependientes de la vitamina K, pero no sin el inconveniente de requerir de 12-24 h para alcanzar niveles significativos de estos factores para mejorar la coagulación. Las LMWH y el fondaparinux, ambos refinamientos adicionales en la molécula de heparina, tienen una capacidad de inversión más limitada por el sulfato de protamina. El fondaparinux solo tiene actividad anti-Xa y no se revierte con sulfato de protamina, que también es el caso del danaparoid. Además, el argatrobán y la bivalirudina (anticoagulantes intravenosos) no tienen un agente de reversión, pero tienen una vida media muy corta de 30-50 min, sus indicaciones son limitadas y su uso es generalmente por períodos relativamente cortos.

30

35

Los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K más recientes son moléculas pequeñas que se unen directamente a su objetivo deseado, ya sea el factor II activado (IIa o trombina) o el factor X activado (Xa) y antagonizan su actividad. Estos fármacos se destinan al uso ambulatorio a largo plazo para muchas de las mismas indicaciones que los VKA. En consecuencia, no solo hay millones de usuarios de estos fármacos, sino que para muchas indicaciones se toman durante una parte importante de la vida. Esto da como resultado muchos años-pacientes en los que las personas corren el riesgo de sangramiento, ya sea espontáneamente o después de un traumatismo o procedimientos quirúrgicos. Solo para un inhibidor anti-IIa (dabigatrán) se dispone actualmente de un antídoto selectivo. Para los otros NOAC (rivaroxabán, edoxabán y apixabán) aún no se han desarrollado antídotos. Existe un consenso general de que la falta de un agente de reversión para los NOAC es una barrera importante para su uso más extendido, e incluso con su corta vida media, sería ciertamente beneficioso que pudiera revertir rápidamente la anticoagulación frente a un sangramiento grave o potencialmente mortal. La reversión también podría ser valiosa en el caso de sobredosis o en la preparación para intervenciones o cirugías de emergencia. Para las intervenciones electivas, un agente de reversión también podría permitir intervalos más cortos cuando un paciente está subterapéutico en la preparación para la intervención.

40

45

50

El documento núm. WO 2018/116366 describe polisacáridos sulfatados o sulfonados no anticoagulantes, que en particular se seleccionan de celotriosa, celutetraosa, celopentaosa, maltotriosa, maltotetraosa, maltopentaosa, xilohexaosa, rafinosa, melizitosa, estaquiosa, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y 6-carboxiodextrina, icodextrina y xilano, para el tratamiento de trastornos de sangramiento.

55

Adam J.M. y otros (J. Med. Chem. 2002,45; 1806-1816) y el documento núm. WO 01/40316 describen derivados de 6-mercaptop-ciclodextrina sustituidos como agentes de reversión para el bloqueo neuromuscular inducido por fármacos.

60

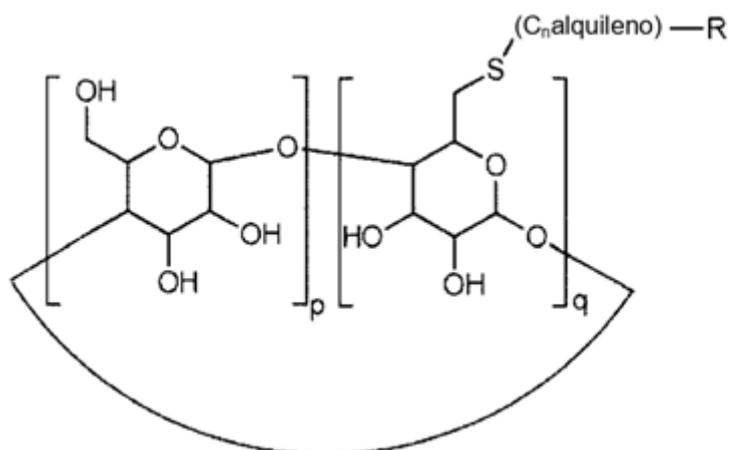
En consecuencia, se mantiene la necesidad de antídotos seguros, efectivos inmediatamente y fáciles de administrar para pacientes que toman anticoagulantes en situaciones de sangramiento mayor, necesidad de cirugía de emergencia y sobredosis accidental. Un antídoto general que puede usarse en situaciones de emergencia, independientemente del tipo de terapia anticoagulante que se haya usado, en particular tendría ventajas sobre los antídotos más selectivos ya que, especialmente en situaciones de emergencia, el tipo exacto de terapia anticoagulante a menudo se desconoce. Un antídoto general preferido puede encontrar un uso adicional como procoagulante en el tratamiento de trastornos de sangramiento.

65

Resumen de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar ciclodextrinas que tengan un efecto procoagulante. Preferentemente, las ciclodextrinas tienen dicho efecto procoagulante tanto en presencia como en ausencia de anticoagulantes. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar dichas ciclodextrinas para su uso en métodos para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante y/o para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto y/o para tratar o impedir trastornos de la coagulación sanguínea.

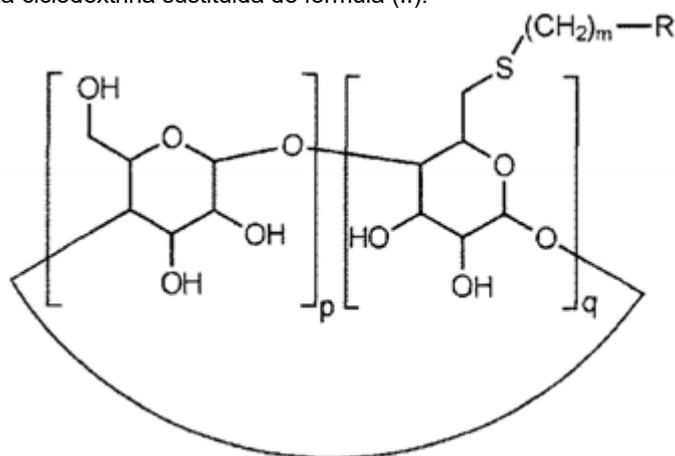
Por lo tanto, la invención proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (I):



Fórmula (I),

en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona particularmente del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO (1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso como procoagulante en un sujeto.

Además, se proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (II):



Fórmula (II).

en donde:

- 20 - p es 6, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 5 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 6 y R es COOH;
- 25 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH;
- p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH;
- 30 - p es 7, q es 1, m es 6 y R es COOH; o
- p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas, o una ciclodextrina sustituida de fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH.

También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la fórmula I, que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es 3-7, y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Fórmula (I)

En una ciclodextrina sustituida preferida para su uso de acuerdo con la invención, p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1, o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8.

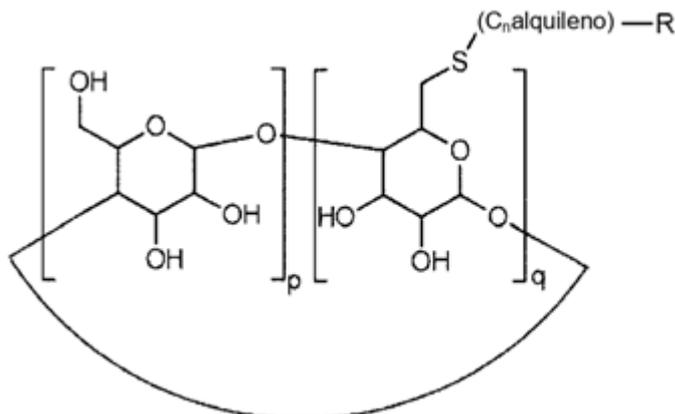
En la ciclodextrina sustituida preferida para su uso de acuerdo con la invención, S-(C_nalquileo)-R es -S-(CH₂)_m-R, en donde m es un número entero de 3 a 7. En una ciclodextrina sustituida preferida para su uso de acuerdo con la invención, R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH.

En una ciclodextrina sustituida más preferida de acuerdo con la invención, p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, como se define en las reivindicaciones.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes que comprende:

- ciclodextrina sustituida de fórmula (I):

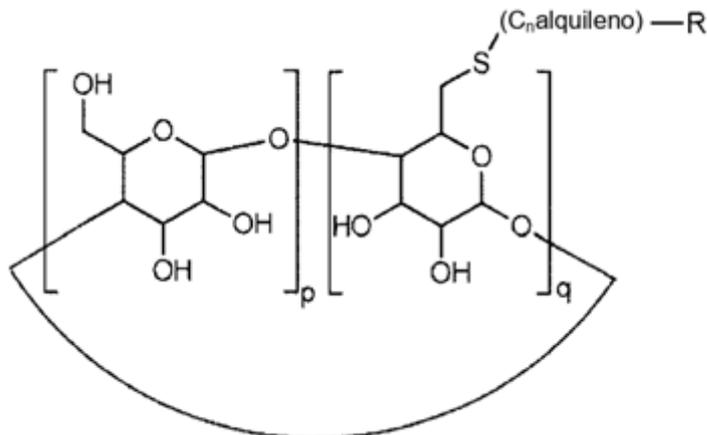


Fórmula (I),

en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este, y

- un factor de coagulación recombinante o aislado.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (I):



Fórmula (I),

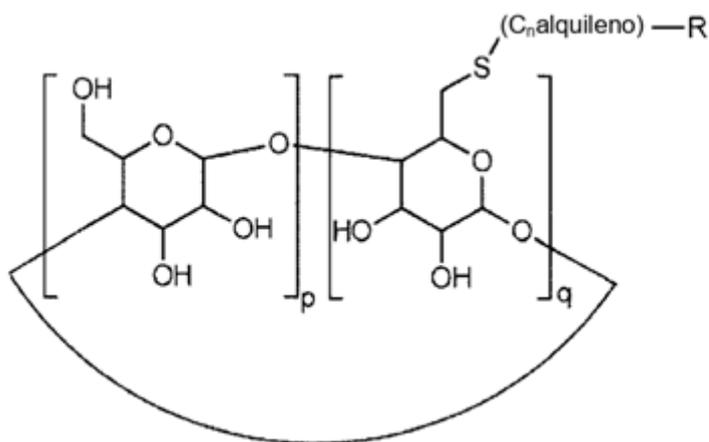
en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es

0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en un método para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto.

5 También se describe un método para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto, a cuyo sujeto se le ha administrado dicho anticoagulante, una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

10 También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para revertir el efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (I):



Fórmula (I).

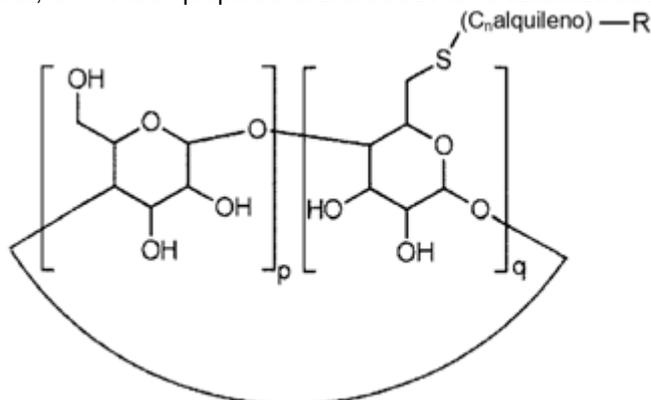
15 en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en un método para reducir o impedir la el sangramiento en un sujeto.

20 También se describe un método para inducir o estimular la coagulación en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

25 También se describe un método para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

30 También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (I):



Fórmula (I).

35 en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es

0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en un método para el tratamiento o prevención de un trastorno de coagulación sanguínea.

También se describe un método para el tratamiento o prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea.

Descripción detallada

Los presentes inventores han identificado un conjunto de ciclodextrinas que tienen uno o más sustituyentes específicos que tienen un efecto procoagulante tanto *in vitro* como *in vivo*. Dicho efecto procoagulante de las ciclodextrinas era previamente desconocido. Se determinó el efecto de las ciclodextrinas en varios parámetros de la generación de trombina *inter alia*. La generación de trombina es una de las etapas finales del proceso de coagulación sanguínea y, por lo tanto, un parámetro particularmente importante cuando se evalúa el efecto de un compuesto en el proceso de coagulación. La actividad procoagulante de las ciclodextrinas se evidencia por una reducción en el tiempo de retraso para la generación de trombina, un aumento en el nivel máximo de trombina, una reducción en el tiempo para alcanzar el nivel máximo de trombina o una combinación de estos en presencia de las ciclodextrinas de la invención. Además, se demostró la actividad procoagulante de las ciclodextrinas *in vivo* como lo demuestra la estimulación de la formación de coágulos sanguíneos. Como se muestra en los Ejemplos, las ciclodextrinas descritas en la presente descripción son capaces de revertir al menos parcialmente el efecto anticoagulante de una amplia gama de agentes anticoagulantes. Además, se ha demostrado que las ciclodextrinas específicas descritas en la presente descripción ejercen un efecto procoagulante en plasma normal agrupado, es decir, influyen en la coagulación sanguínea normal en ausencia de anticoagulantes o deficiencia de un factor de coagulación. Además, las ciclodextrinas descritas en la presente descripción tienen un efecto procoagulante en el plasma deficiente en un factor de coagulación sanguínea.

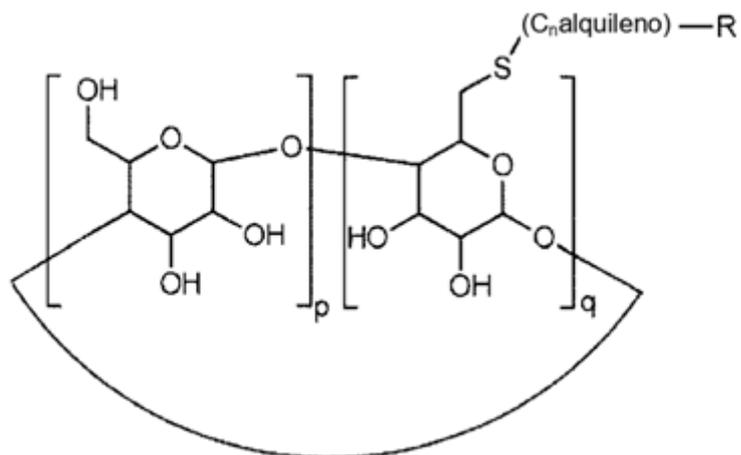
El uso de las ciclodextrinas como se describe en la presente descripción como procoagulantes tiene muchas ventajas sobre el uso de procoagulantes conocidos. Por ejemplo, las ciclodextrinas tienen la ventaja de que pueden usarse para revertir el efecto anticoagulante de una amplia variedad de anticoagulantes. La actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales de acción directa como los inhibitorios del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán), y los inhibitorios directos de la trombina (por ejemplo, dabigatrán), de los pentasacáridos como el fondaparinux, de las heparinas de bajo peso molecular como la nadroparina y la tinzaparina, de la heparina no fraccionada y de los antagonistas de la vitamina K se revierten por las ciclodextrinas descritas en la presente descripción. Por el contrario, muchos de los procoagulantes que se conocen actualmente son específicos para un anticoagulante o una clase de anticoagulantes. En consecuencia, las ciclodextrinas de la presente invención pueden usarse para revertir un efecto anticoagulante sin la necesidad de identificar primero el anticoagulante específico ya que, en situaciones de emergencia, esto a menudo se desconoce. Se prefiere un procoagulante general que pueda usarse independientemente del tipo de terapia anticoagulante que se use, en lugar de antídotos más selectivos en situaciones de emergencia.

Además, las ciclodextrinas de la presente invención pueden revertir el anticoagulante de compuestos tales como argatrobán, bivalirudina, rivaroxabán, edoxabán y apixabán para los que actualmente no hay agentes de reversión disponibles.

Además, las ciclodextrinas de la presente invención en principio ejercen su actividad procoagulante rápidamente después de su administración, por ejemplo, en minutos, a diferencia de muchos procoagulantes específicos que se conocen como la vitamina K, que es capaz de revertir el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K solo después de 12-24 h. Sin embargo, la vida media de las ciclodextrinas depende de su hidrofiliidad. Por lo tanto, la vida media de las ciclodextrinas de la invención puede ser influenciada, típicamente por la introducción de grupos que son más hidrófilos o la introducción de grupos hidrófilos adicionales. Esto da como resultado un aumento en la vida media de las ciclodextrinas. De esta manera, las ciclodextrinas pueden modificarse para tener la vida media óptima para una aplicación deseada.

Además de lo anterior, las ciclodextrinas se han usado ampliamente en productos alimenticios y composiciones farmacéuticas. Se asocian con pocos efectos secundarios. Por ejemplo, las ciclodextrinas son menos inmunogénicas cuando se administran a humanos en comparación con los procoagulantes proteínicos, como los factores de coagulación recombinantes que se usan actualmente para tratar a pacientes que padecen de una deficiencia en dicho factor de coagulación.

Por consiguiente, la invención proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (I):

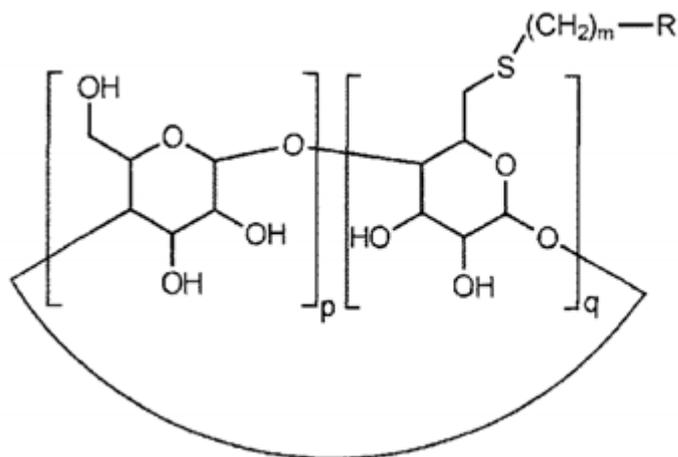


Fórmula (I),

en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1 o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso como procoagulante en un sujeto.

5

También se proporciona una ciclodextrina sustituida de fórmula (II):



Fórmula (II),

10

en donde:

- p es 0, q es 7, m es 3 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 3 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es COOH;
- 15 - p es 6, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 5 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es OH;
- 20 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH;
- p es 0, q es 7, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 6 y R es COOH;
- 25 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH;
- p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH;

- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH;
 - p es 7, q es 1, m es 6 y R es COOH; o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas, o una ciclodextrina sustituida de fórmula (II) en donde p es q es 8, m es 5 y R es COOH.

También se describe una ciclodextrina sustituida que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es 1 o un número entero de 3 a 10 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Preferentemente n es un número entero de 3 a 7.

También se describe una ciclodextrina sustituida que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es 1 o un número entero de 3 a 10, preferentemente de 3-7, y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso como procoagulante.

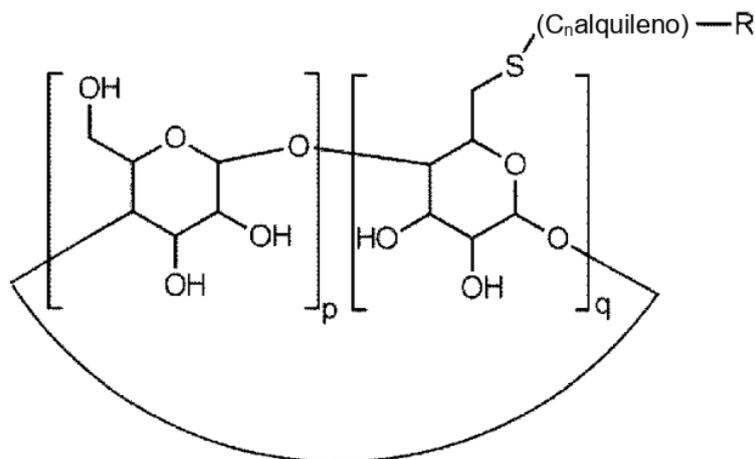
Las ciclodextrinas son una familia de oligosacáridos cíclicos. Las ciclodextrinas están compuestas de 6 o más unidades de α-D-glucopiranosido unidas 1->4 (véase la figura 1a). Las ciclodextrinas que contienen 6, 7 y 8 unidades de azúcar se denominan alfa-ciclodextrinas (α-CD), beta-ciclodextrinas (β-CD) y gamma-ciclodextrinas (γ-CD), respectivamente. Las ciclodextrinas contienen una cavidad central algo lipofílica y una superficie externa hidrofílica. Se usan en la industria alimentaria, farmacéutica y química y para el suministro de fármacos. Uno o más de los grupos -OH pueden sustituirse para proporcionar una amplia variedad de derivados de ciclodextrina o ciclodextrinas sustituidas.

Como se usa en la presente descripción, el término "ciclodextrina" se refiere a una porción de oligosacárido cíclico compuesta de 6 o más unidades de D-glucopiranosido unidas a través de enlaces glucosídicos α-(1,4). El término "ciclodextrina sustituida" como se usa en la presente descripción se refiere a una porción de ciclodextrina que está sustituida con al menos un grupo -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n y R son como se definen en la presente descripción. Dicha ciclodextrina sustituida también se denomina derivado de ciclodextrina. Preferentemente, uno o más grupos -OH ubicados en la cara primaria de la porción de ciclodextrina (véase la figura 1b) se reemplazan con un grupo -OS-(C_nalquileo)-R, en donde n y R son como se definen en la presente descripción. Dicha porción de ciclodextrina no contiene ningún sustituyente adicional.

Una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención comprende de 6-8 unidades de glucopiranosido. Por lo tanto, una ciclodextrina sustituida comprende α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina o mezclas de estas. Se prefiere además una mezcla de una o más α-ciclodextrinas sustituidas, una o más β-ciclodextrinas sustituidas y/o una o más γ-ciclodextrinas sustituidas. Por lo tanto, una ciclodextrina sustituida comprende más preferentemente α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina o mezclas de estas.

La ciclodextrina sustituida preferentemente está sustancialmente libre de un compuesto de complejo de inclusión, es decir, un compuesto que forma un complejo con la ciclodextrina y se ubica dentro de la cavidad central lipofílica de la ciclodextrina.

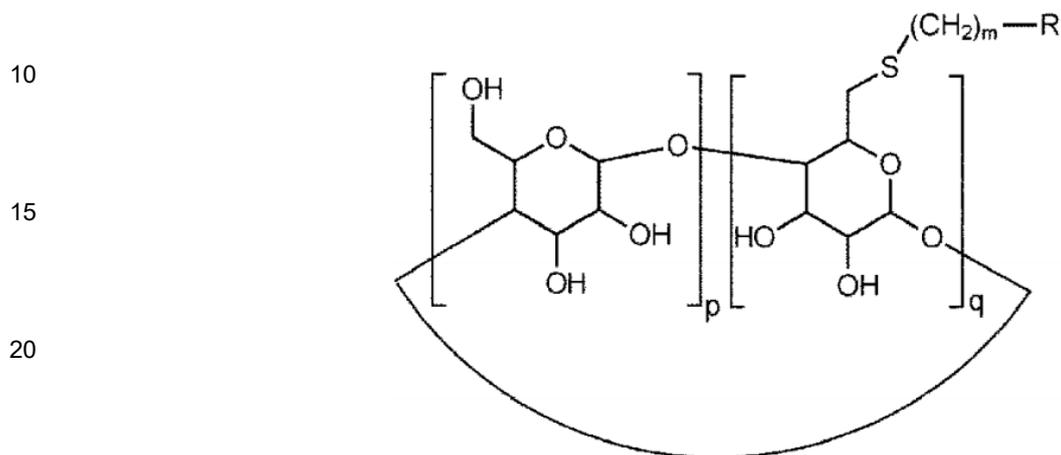
Una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo. Las sustituciones se realizan mediante la sustitución de los grupos hidroxilo primarios ubicados en la cara primaria de las unidades de glucopiranososa (véase la figura 1b).



Como se usa en la presente descripción, el término "-C_nalquileo-" se refiere a un grupo alquileo saturado ramificado o no ramificado que tiene n átomos de carbono. Por ejemplo, C_nalquileo en donde n es 4 puede ser el siguiente: -(CH₂)₄-.

$-(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-(\text{CH}_2)_2-$. En el $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ sustituyente, n es un número entero de 3 a 7. Dicho $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ sustituyente preferentemente es $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$, en donde m es un número entero de 3 a 7. En una modalidad particularmente preferida, la porción $-(\text{CH}_2)_m-$ no está sustituida.

5 Por lo tanto, una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención tiene preferentemente la fórmula (II) como se define en las reivindicaciones:



Fórmula (II),

en donde m es un entero de 3 a 7. En una modalidad particularmente preferida, la porción $-(\text{CH}_2)_m-$ no está sustituida y m es un número entero de 3 a 7, más preferentemente de 3 a 5.

30 Una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina monosustituida o per-sustituida.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "ciclodextrina monosustituida" se refiere a una ciclodextrina que comprende un $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ sustituyente o $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ como se define en la presente descripción. En una α -ciclodextrina monosustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 5 y q es 1. En una β -ciclodextrina monosustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 6 y q es 1. En una γ -ciclodextrina monosustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 7 y q es 1.

40 Como se usa en la presente descripción, el término "ciclodextrina per-sustituida" se refiere a una ciclodextrina en donde todos los grupos OH primarios están sustituidos con un $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ o $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ sustituyente como se define en la presente descripción. Por lo tanto, una α -ciclodextrina per-sustituida contiene 6 sustituyentes $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ o $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ como se define en la presente descripción, una β -ciclodextrina per-sustituida contiene 7 sustituyentes $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ o $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ como se define en la presente descripción y una γ -ciclodextrina per-sustituida contiene 8 sustituyentes $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ o $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ como se define en la presente descripción. En una α -ciclodextrina per-sustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 0 y q es 6. En una β -ciclodextrina per-sustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 0 y q es 7. En una γ -ciclodextrina per-sustituida de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II), p es 0 y q es 8.

50 Por lo tanto, en la fórmula (I) y la fórmula (II), preferentemente p + q es 7, de manera que p es 0 y q es 7, o p es 6 y q es 1; o p + q es 8, de manera que p es 0 y q es 8, o p es 7 y q es 1.

55 En el $-\text{S}-(\text{C}_n\text{alquileo})-\text{R}$ sustituyente y en el $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ sustituyente, en donde n y m son como se definen en la presente descripción, R se selecciona del grupo que consiste en COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo. Más preferentemente, R se selecciona del grupo que consiste en COOH y OH.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (I) en donde:

- 60 - p + q es 7, de manera que p es 0 y q es 7, o p es 6 y q es 1; o p + q es 8, de manera que p es 0 y q es 8, o p es 7 y q es 1;
 - n es un número entero de 3 a 7, más preferentemente de 3 a 5, y
 - R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, más preferentemente del grupo que consiste en -COOH y -OH,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

65

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- p + q es 7, de manera que p es 0 y q es 7; o p es 6 y q es 1; o p + q es 8, de manera que p es 0 y q es 8, o p es 7 y q es 1;
- 5 – m es un número entero de 3 a 7, preferentemente de 3 a 5;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - está opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos CH_3 , preferentemente en donde la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida; y
- R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, más preferentemente del grupo que consiste en -COOH y -OH,
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- 15 – p + q es 7, de manera que p es 0 y q es 7, o p es 6 y q es 1; o p + q es 8, de manera que p es 0 y q es 8, o p es 7 y q es 1;
- m es un número entero de 3 a 7, preferentemente de 3 a 5;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida; y
- R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH,
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- p + q es 7, de manera que p es 0 y q es 7;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida;
- 25 – m es 3 o 4, preferentemente 3; y
- R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH, preferentemente R es COOH,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- 30 – p + q es 7, de manera que p es 6 y q es 1;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida;
- m es un número entero de 3 a 7, preferentemente un número entero de 3 a 5; más preferentemente un número entero de 3 a 5, más preferentemente m es 5; y
- 35 – R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH, preferentemente R es COOH,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- 40 – p + q es 8, de manera que p es 0 y q es 8;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida;
- m es un número entero de 3 a 7, preferentemente de 3 a 5; más preferentemente de 3 a 5; y
- R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH, preferentemente R es COOH,
- 45 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

Otras ciclodextrinas sustituidas preferidas de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- p + q es 8, de manera que p es 7 y q es 1;
- la porción $\text{CH}_2)_m$ - no está sustituida;
- 50 – m es un número entero de 3 a 7, preferentemente de 3 a 5; más preferentemente de 3 a 5; y
- R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH, preferentemente R es COOH,
- o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

Las ciclodextrinas sustituidas particularmente preferidas usadas de acuerdo con las invenciones son las ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- 55 – p es 0, q es 7, m es 3 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 3 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- 60 – p es 0, q es 7, m es 5 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 5 y R es COOH;

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es OH;
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH;
- 5 – p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH;
- p es 0, q es 7, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 6 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH;
- 10 – p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH;
- p es 7, q es 1, m es 6 y R es COOH; o
- 15 – p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas. En una modalidad preferida, dicha ciclodextrina sustituida no es la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-(5-carboxipentil)tio-γ-ciclodextrina, la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-3-carboxipropil)tio-γ-ciclodextrina o la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-(3-carboxipropil)tio-β-ciclodextrina. En otra modalidad preferida adicional, dicha sal farmacéuticamente aceptable no es una sal de sodio.

20 Más preferentemente, una ciclodextrina sustituida para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH,
 - 25 – p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
 - p es 0, q es 8, m es 3 y R es COOH,
 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
 - p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
 - 30 – p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH, o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- 35 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas. En una modalidad preferida, dicha ciclodextrina sustituida no es la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-(5-carboxipentil)tio-γ-ciclodextrina o la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-3-carboxipropil)tio-γ-ciclodextrina. En otra modalidad preferida adicional, dicha sal farmacéuticamente aceptable no es una sal de sodio.

40 En una modalidad preferida adicional, una ciclodextrina sustituida para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
 - p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
 - p es 7, q es 1, m es 3 y R es COOH,
 - 45 – p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH, o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- 50 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas. En una modalidad preferida, dicha ciclodextrina sustituida no es la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-(5-carboxipentil)tio-γ-ciclodextrina o la sal de sodio 6-per-desoxi-6-per-3-carboxipropil)tio-γ-ciclodextrina. En otra modalidad preferida adicional, dicha sal farmacéuticamente aceptable no es una sal de sodio.

55 En otra modalidad preferida adicional, una ciclodextrina sustituida para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina en donde:

- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 7, q es 1, m es 3 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH, o
- 60 – p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas.

Una ciclodextrina sustituida particularmente preferida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH o un éster de esta, preferentemente una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH. Otra ciclodextrina particularmente preferida de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención es una ciclodextrina de fórmula (II), en donde p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, preferentemente una ciclodextrina de fórmula (II) en donde p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH.

También se proporcionan sales de ciclodextrinas sustituidas de acuerdo con la invención. Dichas sales pueden usarse como procoagulantes en los métodos y usos de la invención. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a, sales de adición ácida y sales de adición básica. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción se refiere a las sales que mantienen la actividad farmacológica de las ciclodextrinas sustituidas y que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuadas para su uso en seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y están acorde con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Pueden prepararse *in situ* cuando se aíslan y purifican las ciclodextrinas sustituidas de la invención, o por separado tras hacerlas reaccionar con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo se hace reaccionar el ácido libre o las formas de base libres del producto con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un solvente como agua o un solvente orgánico que después se elimina *al vacío* o por liofilización, o mediante intercambio de los cationes de una sal existente por otro catión en una resina de intercambio iónico adecuada. Los ejemplos de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido maleico, ácido malónico, ácido trifluoroacético, ácido cinámico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico y ácido fosfórico, y bases como etilamina, metilamina, dimetilamina, trietilamina, isopropilamina, diisopropilamina y otras mono, di y trialkilaminas, y arilaminas, y sales de sodio, sales de potasio y sales de litio.

También se proporcionan ésteres de ciclodextrinas sustituidas de acuerdo con la invención. Dichos ésteres pueden usarse como procoagulantes en los métodos y usos de la invención. Los compuestos que contienen un grupo o enlace éster se conocen bien como profármacos para un compuesto que contiene un ácido carboxílico. Dichos ésteres se activan por una esterasa *in vivo* después de la administración a un paciente. Dicho éster es preferentemente una ciclodextrina como se define en la presente descripción en donde R es -COO(1-4C)alquilo, preferentemente -COO(1-2C)alquilo.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un auxiliar farmacéuticamente aceptable incluyen un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el auxiliar, portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al receptor de este. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente adecuado que no interfiera con la función de los compuestos activos. Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada preferentemente para uso humano. Los ejemplos de portadores adecuados comprenden una solución, lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de estos. En una modalidad preferida, dicho portador adecuado es una solución, por ejemplo, solución salina. Para preparar unidades de dosificación, por ejemplo, tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. Los ejemplos de excipientes que pueden incorporarse en tabletas, cápsulas y similares son los siguientes: un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como celulosa microcristalina; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria o cereza. Las composiciones para administración intravenosa pueden ser, por ejemplo, soluciones que comprenden los anticuerpos de la invención en tampón acuoso isotónico estéril. Las composiciones intravenosas pueden incluir, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes y/o un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

En una modalidad, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se formula a partir de la administración sistémica, preferentemente para administración parenteral, que incluye, pero no se limita a administración intravenosa, intramuscular y subcutánea, o para administración oral, que incluye, pero no se limita a tabletas, cápsulas, líquidos, emulsiones, suspensiones.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferentemente adecuada para la administración tópica, para el tratamiento tópico (local) del sangramiento. Por lo tanto, una composición farmacéutica se formula preferentemente para administración tópica, preferentemente como gel, crema, pomada, aerosol, enjuague bucal, gotas para los ojos, vendaje, compresa, yeso, tirita o parche. Dichas formulaciones tópicas son particularmente adecuadas para su uso en el tratamiento de una herida y/o sangramiento local (mayor).

Además, se proporciona un kit de partes que comprende:

- una ciclodextrina sustituida o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta de acuerdo con la invención, y

– un factor de coagulación recombinante o aislado.

El término "factor de coagulación recombinante aislado" se refiere a una coagulación que se produce o se aísla de manera recombinante a partir de sangre o plasma. Los factores de coagulación preferidos, pero no limitantes, son factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, factor XIII, antiplasmina alfa₂, factor von Willebrand. Particularmente se prefieren el factor VIII y el factor IX. Preferentemente, un factor de coagulación presente en un kit de partes de acuerdo con la invención es el factor de coagulación recombinante.

Dicho kit de partes es particularmente adecuado para proporcionar una terapia combinada para el tratamiento de pacientes que tienen deficiencia de un factor de coagulación, tales como pacientes que padecen hemofilia A, hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand o hemofilia C. El uso de dicho kit de partes tiene la ventaja de que se necesita un factor de coagulación menos aislado o recombinante para el tratamiento de dichos pacientes.

En una modalidad preferida, un kit de partes de acuerdo con la invención comprende el factor VIII como factor de coagulación recombinante o aislado y una ciclodextrina sustituida seleccionada del grupo de ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o

– p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad preferida, un kit de partes de acuerdo con la invención comprende el factor IX como factor de coagulación recombinante o aislado y una ciclodextrina sustituida seleccionada del grupo de ciclodextrinas de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o
- p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad preferida, un kit de partes de acuerdo con la invención comprende el factor XI como factor de coagulación recombinante o aislado y una ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende uno o más contenedores llenos con una ciclodextrina sustituida o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta de acuerdo con la invención y un factor de coagulación recombinante o aislado. Asociados con dichos contenedores puede haber varios materiales escritos, como instrucciones de uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria. Preferentemente, un kit de partes de acuerdo con la invención comprende instrucciones de uso.

Como se usa en la presente descripción, el término "coagulación" se refiere al proceso de polimerización de monómeros de fibrina, que da como resultado la formación de un coágulo sanguíneo, de manera que la sangre o el plasma cambian de una fase líquida a gel. Como se usa en la presente descripción, el término "uso como procoagulante" se refiere a iniciar o acelerar el proceso de formación de coágulos sanguíneos. Puede usarse cualquier método conocido en la técnica para determinar el efecto procoagulante de una ciclodextrina sustituida como se describe en la presente descripción, por ejemplo, medir la generación de trombina y/o el tiempo antes de la formación de coágulos sanguíneos en muestras de plasma o sangre. Un método particularmente adecuado se describe en los ejemplos de la presente descripción para medir la generación de trombina. En resumen, el plasma normal se enriquece con ciclodextrina y opcionalmente con un anticoagulante. La coagulación se desencadena por recalcificación en presencia de, por ejemplo, Z-Gly-Gly-Arg-AMC humano recombinante, factor tisular y sustrato fluorogénico. La fluorescencia puede monitorearse y seguirse mediante el cálculo del tiempo de retraso para la formación de trombina, trombina máxima, índice de velocidad y área bajo la curva.

También se describe el uso de una ciclodextrina sustituida que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es un número entero de 3 a 10, preferentemente de 3 a 7, y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como procoagulante. También se describe un método para la procoagulación que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es un número entero de 3 a 10 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. También se describe un método para inducir o estimular la coagulación en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida que comprende al menos un -S-(C_nalquileo)-R sustituyente, en donde n es un número entero de 3 a 10 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH, y -COO(1-4C)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Las ciclodextrinas descritas en la presente descripción son particularmente adecuadas para revertir el efecto anticoagulante de un anticoagulante, es decir, como antídoto para anticoagulantes. Como se demostró en los ejemplos, las ciclodextrinas sustituidas fueron capaces de revertir la actividad anticoagulante de todos los anticoagulantes evaluados. Por lo tanto, se proporciona una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en un método para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto. También se describe un método para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto, a cuyo sujeto se le ha administrado dicho anticoagulante, una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta. Se describe además una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto.

El término "anticoagulante" como se usa en la presente descripción se refiere a un agente o compuesto capaz de impedir o retrasar la formación de coágulos sanguíneos *in vitro* y/o *in vivo*.

Como se usa en la presente descripción, el término "revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante" se refiere a disminuir la capacidad del anticoagulante para impedir o retrasar la formación de coágulos sanguíneos. Por lo tanto, el efecto anticoagulante del anticoagulante se revierte al menos parcialmente. En particular, el término se refiere a un acortamiento del tiempo de iniciación de la formación del coágulo sanguíneo o a un aumento de la resistencia del coágulo sanguíneo en presencia de una ciclodextrina sustituida como se describe en la presente descripción y un anticoagulante en comparación con el tiempo de iniciación de la formación del coágulo sanguíneo o la resistencia del coágulo sanguíneo en presencia del anticoagulante pero en ausencia de la ciclodextrina sustituida. Puede usarse cualquier método que se conoce en la técnica para determinar el efecto procoagulante de una ciclodextrina sustituida como se describe en la presente descripción, por ejemplo, medir la generación de trombina, la resistencia del coágulo sanguíneo y/o el tiempo antes de la formación del coágulo en plasma o muestras de sangre o en un modelo de sangramiento *in vivo*. Un ensayo de formación de trombina adecuado se describe en los ejemplos y anteriormente. Un ensayo de sangramiento *in vivo* adecuado también se describe en los ejemplos. En resumen, las venas safenas en la extremidad posterior de los ratones anestesiados se cortan mediante perforación con una aguja seguida de una incisión. La sangre se elimina suavemente hasta que se produce la hemostasia. Luego se retira el coágulo y la sangre se elimina nuevamente hasta la hemostasia, que se repite durante 30 minutos. Los parámetros que pueden evaluarse son la cantidad de veces que se produce la hemostasia en 30 minutos y el tiempo requerido para cada hemostasia.

El anticoagulante puede ser cualquier anticoagulante que se conoce en la técnica, ya que las ciclodextrinas de acuerdo con la invención tienen actividad demostrable contra todos los anticoagulantes evaluados. En una modalidad preferida, el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en:

- un inhibidor directo de la trombina, como dabigatrán, hirudina, bivalirudina, lepirudina o argatrobán,
- un inhibidor directo del factor Xa, como rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, darexabán, letaxabán o eribaxabán,
- un pentasacárido, como fondaparinux o idraparinix,
- heparinas de bajo peso molecular, como nadroparina, tinzaparina, dalteparina, enoxaparina, bemiparina, reviparina, parnaparina o certoparina,
- heparina no fraccionada,
- un antagonista de la vitamina K, como acenocumarol, fenprocumón, warfarina, atromentina o fenindiona, y
- un fármaco antiplaquetario, como un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (como aspirina o un derivado de esta o triflusal), un inhibidor del receptor de ADP (como clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopedina, cangrelor o elinogrel), un inhibidor de la fosfodiesterasa (como cilostazol), un antagonista de PAR-1 (como voraxapar), un inhibidor de GPIIb/IIIa (como abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban u orbofiban), un inhibidor de la recaptación de adenosina (como dipiridamol), un inhibidor del tromboxano (como ifetroban o picotamida) o un antagonista del receptor de tromboxano (como terutroban o picotamida).

Se observa que esta lista no es exhaustiva, muchos otros anticoagulantes que pertenecen a las categorías enumeradas de anticoagulantes se conocen por un experto en la materia. Sus efectos anticoagulantes también pueden revertirse

mediante el uso de las ciclodextrinas sustituidas de la invención. En una modalidad específica de la invención, el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, fondaparinux, nadroparina, tinzaparina, heparina no fraccionada, hirudina, bivalirudina y un antagonista de la vitamina K. En una modalidad preferida, el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

En una modalidad preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto se selecciona del grupo que consiste en OKL-1105, OKL-1106, OKL-1107, OKL-1108, OKL-1109, OKL-1110, OKL-1111, OKL-1146, OKL-1171, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1178, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1186, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1190, OKL-1191, cuyas estructuras se indican en la tabla 1, y sus combinaciones, más preferentemente se seleccionan del grupo que consiste en OKL-1105, OKL-1106, OKL-1107, OKL-1108, OKL-1110, OKL-1111, OKL-1146, OKL-1171, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1178, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1186, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1190, OKL-1191 y combinaciones de estos. En una modalidad particularmente preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto es OKL-1111, una γ -ciclodextrina per-sustituida de la fórmula (II), en donde el sustituyente es $-S-(CH_2)_5-COOH$ o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este, u OKL-1187, una α -ciclodextrina per-sustituida de la fórmula (II), en donde el sustituyente es $-S-(CH_2)_5-COOH$ o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.

Una persona experta puede evaluar fácilmente si el efecto de un anticoagulante particular puede revertirse o no con una ciclodextrina sustituida particular de la invención, por ejemplo, tras realizar un ensayo de coagulación como se describe en los ejemplos de la presente descripción. En dicho ensayo, el plasma humano normal que contiene el anticoagulante se incuba con y sin la ciclodextrina sustituida y se determina uno o más de los parámetros descritos en la presente descripción (tiempo de retraso para la formación de trombina, trombina máxima, índice de velocidad y área bajo la curva) para evaluar si la ciclodextrina sustituida puede revertir el efecto anticoagulante en la muestra de plasma específica.

Los ejemplos muestran además que las ciclodextrinas de la invención tienen un efecto procoagulante en plasma de pacientes que son deficientes en uno de los factores de coagulación. Por lo tanto, las ciclodextrinas de la invención son además particularmente adecuadas para antagonizar los trastornos de la coagulación sanguínea, es decir, como agentes prohemostáticos. Por lo tanto, se proporciona una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea. También se describe un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta. También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea.

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno de la coagulación sanguínea" se refiere a una enfermedad que causa una anomalía en el sistema hemostático y/o de la coagulación. Dicho trastorno se caracteriza típicamente por una tendencia al sangramiento. Los ejemplos que se conocen bien de trastornos de la coagulación sanguínea incluyen la hemofilia A, que se caracteriza por una deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII), la hemofilia B, que se caracteriza por una deficiencia del factor de coagulación IX (FIX) y la hemofilia C, que se caracteriza por una deficiencia del factor de coagulación XI (FXI). Una persona experta puede evaluar fácilmente si un trastorno particular de la coagulación sanguínea es tratable con una ciclodextrina sustituida particular de la invención, por ejemplo, mediante la realización de un ensayo de coagulación como se describe en los ejemplos de la presente descripción. En dicho ensayo, el plasma de uno o más pacientes que padecen el trastorno de la coagulación sanguínea se incuba con y sin la ciclodextrina sustituida y uno o más de los parámetros que se describen en la presente descripción (tiempo de retraso para la formación de trombina, trombina máxima, índice de velocidad y área bajo el curva) se determinan para evaluar si la ciclodextrina sustituida tiene un efecto procoagulante en la muestra de plasma específica. Los ejemplos preferidos de trastornos de la coagulación sanguínea son la hemofilia A congénita o adquirida, la hemofilia B, la hemofilia C, la enfermedad de von Willebrand, la deficiencia del factor de coagulación, como la deficiencia de factor V, el factor VII, y/o del factor X, la deficiencia del factor XIII o la antiplasmina alfa2, la trombocitopenia hereditaria o inducida por fármacos, que incluye la trombocitopenia púrpura inmune, la púrpura trombocitopénica trombótica, la trombocitopenia aloimmune fetal o neonatal y la púrpura trombocitopénica postransfusión, el Síndrome de Wiskott-Aldrich, la trombostenia de Glanzmann, el Síndrome de Bernard-Soulier, el trastorno idiopático de gránulo denso, el síndrome de Hermansky-Pudlak, el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de plaquetas grises, el síndrome de Paris-Trousseau/Jacobson, la coagulación intravascular diseminada y la deficiencia de la vitamina K, que incluye la deficiencia de la vitamina K del recién nacido. En una modalidad preferida de la invención, el trastorno de la coagulación sanguínea se selecciona del grupo que consiste en dichos trastornos. En una modalidad preferida adicional, dicho trastorno es la deficiencia de una deficiencia de un factor de coagulación, en particular la deficiencia de un factor de coagulación que se selecciona del grupo que consiste en factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, factor XIII y antiplasmina alfa2. Los trastornos particularmente preferidos que se tratan o se previenen de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo que consiste en la hemofilia A, la hemofilia B y la hemofilia C.

En una modalidad preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea, preferentemente la hemofilia A, la hemofilia B o la hemofilia C, se selecciona del grupo que consiste en OKL-1111, OKL-1171, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1191, preferentemente se seleccionan del grupo que consiste en OKL-1111, OKL-1172, OKL-1180, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189 y OKL-1191, preferentemente se seleccionan del grupo que consiste en OKL-1111, OKL-1180 y OKL-1187, cuyas estructuras se indican en la tabla 1, y sus combinaciones. En una modalidad particularmente preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea, preferentemente la hemofilia A, la hemofilia B o la hemofilia C, se selecciona del grupo que consiste en OKL-1111, OKL-1172, OKL-1180, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189 y OKL-1191, o mezclas de estas, preferentemente OKL-1111, una γ -ciclodextrina per-sustituida de la fórmula (II), en donde el sustituyente es $-S-(CH_2)_5-COOH$ o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En una modalidad preferida, el trastorno de la coagulación sanguínea es la hemofilia A y la ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o
- p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas.

En otra modalidad preferida, el trastorno de la coagulación sanguínea es la hemofilia B y la ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o
- p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas sustituidas.

En otra modalidad preferida, el trastorno de la coagulación sanguínea es la hemofilia C y la ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.

Los ejemplos muestran además que las ciclodextrinas de la invención tienen un efecto procoagulante en plasma normal tanto en presencia como en ausencia de un anticoagulante. Por lo tanto, las ciclodextrinas de la invención también son particularmente adecuadas para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto, es decir, como agentes prohemostáticos en una situación de sangramiento, independientemente de la causa del sangramiento. Por lo tanto, se proporciona además una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en un método para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto. También se describe un método para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta. También se describe una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta para la preparación de un medicamento para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto.

Preferentemente, dicho sujeto se trató con un anticoagulante, se somete a una cirugía, se somete a un tratamiento dental, padece de un traumatismo, padece de un sangramiento mayor inducido o espontáneo, como un sangramiento intracraneal o gastrointestinal, y/o padece de o tiene riesgo de trombocitopenia hereditaria o inducida por fármacos.

El anticoagulante puede ser cualquier anticoagulante que se conoce en la técnica, ya que las ciclodextrinas de acuerdo con la invención tienen actividad demostrable contra todos los anticoagulantes evaluados. En una modalidad preferida, el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en:

- un inhibidor directo de la trombina, como dabigatrán, hirudina, bivalirudina, lepirudina o argatrobán,

- un inhibidor directo del factor Xa, como rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, darexabán, letaxabán o eribaxabán,
- un pentasacárido, como fondaparinux o idraparinux,
- una heparina de bajo peso molecular, como nadroparina, tinzaparina, dalteparina, enoxaparina, bemiparina, reviparina, parnaparina o certoparina,
- heparina no fraccionada,
- un antagonista de la vitamina K, como acenocumarol, fenprocumón, warfarina, atromentina o fenindiona, y
- un fármaco antiplaquetario, como un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (como aspirina o un derivado de esta o triflusal), un inhibidor del receptor de ADP (como clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopedina, cangrelor o elinogrel), un inhibidor de la fosfodiesterasa (como cilostazol), un antagonista de PAR-1 (como voraxapar), un inhibidor de GPIIb/IIIa (como abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban u orbofiban), un inhibidor de la recaptación de adenosina (como dipiridamol), un inhibidor del tromboxano (como ifetroban o picotamida) o un antagonista del receptor de tromboxano (como terutroban o picotamida).

Se observa que esta lista no es exhaustiva, muchos otros anticoagulantes que pertenecen a las categorías enumeradas de anticoagulantes cuyos efectos pueden revertirse con los métodos o usos de la invención se conocen por un experto en la técnica. En una modalidad específica de la invención, el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, fondaparinux, nadroparina, tinzaparina, heparina no fraccionada, hirudina, bivalirudina y un antagonista de la vitamina K.

En una modalidad preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto se selecciona del grupo que consiste en una ciclodextrina de la fórmula (II) en donde:

- p es 0, q es 7, m es 3 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 3 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 5 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 3 y R es OH;
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH;
- p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH;
- p es 0, q es 7, m es 4 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 6 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH;
- p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH;
- p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH;
- p es 7, q es 1, m es 6 y R es COOH; o
- p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en OKL-1105, OKL-1106, OKL-1107, OKL-1108, OKL-1109, OKL-1110, OKL-1111, OKL-1146, OKL-1171, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1178, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1186, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1190, OKL-1191 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estas y combinaciones de estas, más preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en OKL-1105, OKL-1106, OKL-1107, OKL-1110, OKL-1111, OKL-1146, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1191 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estas y combinaciones de estas, más preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en OKL-1106, OKL-1107, OKL-1111, OKL-1146, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1180, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1191 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estas y combinaciones de estas, más preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en OKL-1106, OKL-1111, OKL-1174, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189, OKL-1191 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estas y combinaciones de estas. En una modalidad preferida adicional, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto es una ciclodextrina sustituida de la fórmula (II), en donde m es un número entero de 5 a 7, más preferentemente 5, p es 0 y q es 7 u 8. En una modalidad particularmente preferida, la ciclodextrina sustituida que se usa de acuerdo con la invención para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto es OKL-1111, una γ -ciclodextrina per-sustituida de la fórmula (II), en donde el sustituyente es $-S-(CH_2)_5-COOH$ o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, u OKL-1187, una α -ciclodextrina per-sustituida de la fórmula (II), en donde el sustituyente es $-S-(CH_2)_5-COOH$ o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente descripción se refiere a la cantidad de la composición farmacéutica, que proporciona un beneficio terapéutico en la prevención, el tratamiento o el manejo de la enfermedad que se trata.

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" abarca seres humanos y animales, preferentemente mamíferos. Preferentemente, un sujeto es un mamífero, más preferentemente un ser humano. En una modalidad particular, un sujeto es un paciente que se trató con un anticoagulante, padece de un trastorno de la coagulación sanguínea, se somete a una cirugía, se somete a un tratamiento dental, padece de un traumatismo, padece de un sangramiento mayor inducido o espontáneo, como un sangramiento intracraneal o gastrointestinal, y/o padece de o tiene riesgo de trombocitopenia hereditaria o inducida por fármacos.

Como se usa en la presente descripción, el término "prevención" se refiere a impedir o retrasar la aparición de una enfermedad y/o la aparición de síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que aún no experimenta síntomas clínicos de la enfermedad. El término "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir su desarrollo o al menos un síntoma clínico de esta, y a aliviar los síntomas de la enfermedad.

Las ciclodextrinas sustituidas descritas en la presente descripción pueden prepararse mediante el uso de cualquier método que se conoce en la técnica para la preparación de ciclodextrinas. En los ejemplos se describen métodos particularmente adecuados para la preparación de ciclodextrinas sustituidas, en particular α -ciclodextrinas sustituidas, β -ciclodextrinas sustituidas y γ -ciclodextrinas, a partir de ciclodextrinas intermedias disponibles comercialmente y su purificación.

La invención se explicará con más detalle en los ejemplos siguientes.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Estructura básica de las α -, β - y γ -ciclodextrinas. a. estructura química; b. estructura tridimensional.

Figura 2: Estructuras de OKL-1108 (A), OKL-1109 (B), OKL-1110 (C) y OKL-1111 (D).

Figuras 3-8, 12, 14-19 y 22-27: El plasma normal agrupado se enriqueció con ciclodextrinas (100 μ M, a menos que se indique lo contrario) y anticoagulantes. Las concentraciones de los anticoagulantes fueron 100 ng/ml para dabigatrán (A), 100 ng/ml para rivaroxabán (B), 60 ng/ml para apixabán (C), 60 ng/ml para edoxabán (D). Los plasmas se sometieron al análisis de generación de trombina como se describe en la sección de Materiales y métodos con el factor tisular (TF) 1 pM como iniciador de la coagulación.

Figura 9: El plasma normal agrupado se enriqueció con OKL-1111 (100 μ M, a menos que se indique lo contrario (A) y anticoagulantes (B-E). Las concentraciones de los anticoagulantes fueron 100 ng/ml para dabigatrán (B), 100 ng/ml para rivaroxabán (C), 60 ng/ml para apixabán (D), 60 ng/ml para edoxabán (E). Los plasmas se sometieron al análisis de generación de trombina como se describe en la sección de Materiales y métodos con el factor tisular (TF) 1 pM como iniciador de la coagulación.

Figura 10: El plasma normal agrupado se enriqueció con OKL-1111 (100 μ M) y anticoagulantes (A-F). Las concentraciones de los anticoagulantes fueron 2 μ g/ml para fondaparinux (A), 0,4 U/ml para nadroparina (B), 0,1 U/ml para tinzaparina (C), 0,03 U/ml para heparina no fraccionada (UFH) (D), 0,5 U/ml para hirudina (E) y 10 μ g/ml para bivalirudina (F). Los plasmas se sometieron al análisis de generación de trombina como se describe en la sección de Materiales y métodos con el factor tisular (TF) 1 pM como iniciador de la coagulación.

Figura 11: Se usó plasma de individuos que tomaban antagonistas de la vitamina K (plasma VKA). Estuvieron disponibles dos intensidades de tratamiento diferentes (dadas como INR), como se muestra en (A) y (B). Los plasmas se sometieron al análisis de generación de trombina como se describe en la sección de Materiales y métodos con el factor tisular (TF) 1 pM como iniciador de la coagulación.

Figura 13: El plasma normal agrupado se enriqueció con OKL-1147 (100 μ M, a menos que se indique lo contrario (A) y anticoagulantes (B-E). Las concentraciones de los anticoagulantes fueron 100 ng/ml para dabigatrán (B), 100 ng/ml para rivaroxabán (C), 60 ng/ml para apixabán (D), 60 ng/ml para edoxabán (E). Los plasmas se sometieron al análisis de generación de trombina como se describe en la sección de Materiales y métodos con el factor tisular (TF) 1 pM como iniciador de la coagulación.

Figura 20: El plasma deficiente en el factor de coagulación VIII se enriqueció con ciclodextrina OKL-1111 (A), OKL-1180 (B), y OKL-1187 (C) a las concentraciones que se indican.

Figura 21: Efecto de OKL-1111 sobre plasma normal enriquecido con anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII (A); el factor IX (B), y el factor XI (C).

Figura 28: Efecto de OKL-1111 (A), OKL-1180 (B) y OKL-1187 (C) sobre la coagulación en plasma de un paciente con hemofilia A con anticuerpos anti-factor VIII. BU = Unidades Bethesda.

Figura 29: *Análisis in vivo* del potencial procoagulante de OKL-1111 y OKL-1147. A excepción de los controles, los animales se trataron con rivaroxabán durante 4 días y las ciclodextrinas se administraron 5 minutos antes del ensayo de sangramiento.

Figura 30: Efecto de OKL-1111 y OKL-1187 sobre la coagulación en el ensayo de hemofilia A de ratón.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Materiales y métodos

Síntesis de ciclodextrinas

Procedimiento general para la síntesis de β -ciclodextrinas decoradas con tioles.

5

Para la síntesis de derivados monodecorados de la β -ciclodextrina, se desgasificó una solución de 6-monotosil- β -ciclodextrina (500 mg, 0,388 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (3 ml). La solución se añadió gota a gota a una solución desgasificada del tiol apropiado (H-S-R; 4,67 mmol, 12 equiv.) y NaOH (460 mg, 11,5 mmol, 30 equiv.) en DMSO/H₂O (4 ml/2 ml). La suspensión se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió metanol (8 ml). El precipitado blanco se filtró y se lavó con metanol. El precipitado se disolvió en H₂O (5 ml) y se ajustó el pH a 7 con HCl acuoso 3 M. La solución se vertió en MeOH (8-16 ml) o acetona. El precipitado se filtró, se lavó con metanol o acetona y se secó a presión reducida.

10

15

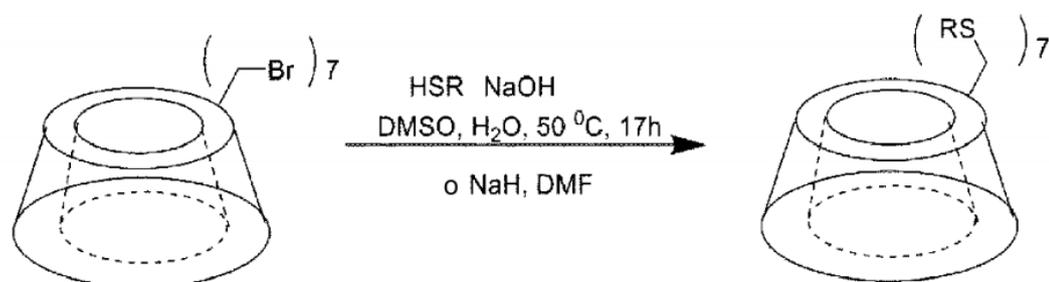
La síntesis de los derivados de la β -ciclodextrina per-decorada con un enlace de azufre se realizó mediante el uso de heptakis-(6-bromo-6-desoxi)- β -ciclodextrina comercial como material de partida. Las reacciones con el tiol apropiado (H-S-R) e NaOH se realizaron exitosamente con NaH como base en DMF con agitación durante una noche a temperatura ambiente.

20

El esquema 1 muestra la reacción para los derivados de la β -ciclodextrina per-decorada.

25

30



Esquema 1: Procedimiento para el anclaje de azufre de las beta-dextrinas

35

Procedimiento general para la síntesis de γ -ciclodextrinas decoradas con tioles.

40

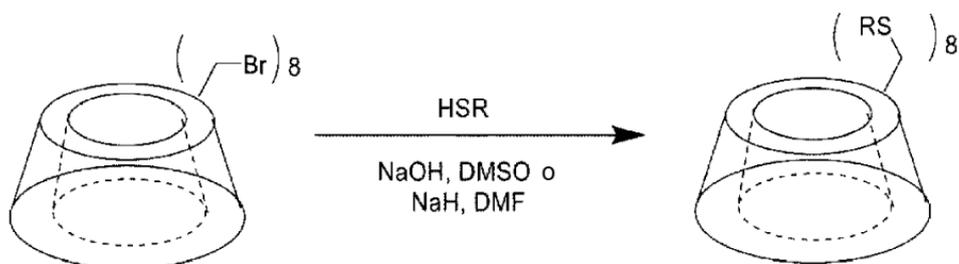
Para la síntesis de los derivados de la γ -ciclodextrina per-decorada se desgasificó una solución de Octakis-6-bromo-6-desoxi- γ -ciclodextrina (1,8 g, 1 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (9 ml). La solución se añadió gota a gota a una solución desgasificada del tiol apropiado (12,5 mmol, 12,5 equiv.) e NaOH (1,1 g, 27,5 mmol, 27 equiv.) en DMSO/H₂O (12 ml/6 ml). La suspensión se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió metanol (80 ml). El precipitado blanco se filtró y se lavó con metanol. El precipitado se disolvió en H₂O (50 ml) y se ajustó el pH a 7 con HCl acuoso 3 M. La solución se vertió en EtOH (100 ml) o acetona. El precipitado se filtró, se lavó con metanol o acetona y se secó a presión reducida.

45

Para la síntesis de los derivados de la γ -ciclodextrina monodecorada, se funcionalizaron las γ -ciclodextrinas monotosiladas de una manera similar a la descrita para las beta-ciclodextrinas monodecoradas.

50

55



60

Esquema 2: Procedimiento para el anclaje de azufre de las gamma-dextrinas

65

De manera análoga a las beta-ciclodextrinas, las γ -ciclodextrinas se funcionalizaron (véase el esquema 2 para las γ -ciclodextrinas per-sustituidas). Los compuestos se sintetizaron mediante el uso de NaOH y DMSO como disolvente, lo que proporcionó aislamientos difíciles, pero finalmente la adición de EtOAc condujo a una buena precipitación.

Purificación

En general, las ciclodextrinas funcionalizadas se aislaron mediante precipitación a partir de un disolvente adecuado, seguido de varios lavados con disolventes para eliminar el exceso de reactivos y productos secundarios. Frecuentemente este procedimiento proporcionaba materiales que se consideraban puros para la aplicación basados en ^1H NMR (frecuentemente se observaron picos anchos o especialmente en el caso de monosustitución, espectros bastante complejos) o HPLC-MS o la combinación de ambos. En varios casos, la reacción hacia la ciclodextrina decorada tuvo que repetirse para preparar un nuevo lote para aislar el producto puro. Además, se realizaron otros métodos para purificar las ciclodextrinas, que incluyen la cromatografía en fase normal, la cromatografía en fase inversa y la HPLC preparativa.

Síntesis de alfa ciclodextrinas decoradas

El ácido alfa-mono-S-C6 (OKL-1186) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente mediante el uso de ácido 6-mercaptohexanoico (131 μl , 140 mg, 0,943 mmol), NaOH (38 mg, 0,0925 mmol) y 6-monodesoxi-6-monoyodo- α -ciclodextrina (200 mg, 0,185 mmol). Otras ciclodextrinas alfa-mono-sustituídas de acuerdo con la invención pueden prepararse de la misma manera mediante el uso de los compuestos de partida apropiados.

Ácido alfa per-S-C6 (OKL-1187): Bajo una atmósfera de N_2 , se suspendió NaH (70 mg, 1,70 mmol, 23,0 eq.) en DMF (5 ml). Se añadió gota a gota una solución de ácido 6-mercaptohexanoico (134 mg, 0,897 mmol, 12,1 eq.) en DMF (2 ml). Después de 10 minutos, se añadió hexakis-(6-bromo-6-desoxi)- α -ciclodextrina (102 mg, 0,0741 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de acetona (gran exceso), se filtró y se lavó con acetona. El precipitado se disolvió en agua desmineralizada (5 ml) y se ajustó el pH a justo por debajo de 7 con una solución de HCl 3 M en agua desmineralizada. La suspensión resultante se diluyó con acetona, se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío para dar el producto. Otras alfa ciclodextrinas per-sustituídas de acuerdo con la invención pueden prepararse de la misma manera mediante el uso de los compuestos de partida apropiados.

Las tablas 1 y 2 muestran las ciclodextrinas que se prepararon. La Figura 2 muestra la estructura de cuatro beta y gamma ciclodextrinas, mono y per-sustituídas ilustrativas (compuestos OKL-1108, OKL-1109, OKL-1110 y OKL-1111).

Tabla 1. Ciclodextrinas con actividad procoagulante.

compuesto	tipo de ciclodextrina	patrón de sustitución	sustituyente
OKL-1105	beta	per	-S-(CH ₂) ₃ -COOH
OKL-1106	gamma	mono	-S-(CH ₂) ₃ -COOH
OKL-1107	gamma	per	-S-(CH ₂) ₃ -COOH
OKL-1108	beta	mono	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1109	beta	per	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1110	gamma	mono	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1111	gamma	per	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1146	gamma	per	-S-(CH ₂) ₃ -OH
OKL-1171	gamma	per	-S-(CH ₂) ₄ -COOH
OKL-1172	gamma	per	-S-(CH ₂) ₆ -COOH
OKL-1174	gamma	per	-S-(CH ₂) ₄ -OH
OKL-1178	beta	per	-S-(CH ₂) ₄ -COOH
OKL-1179	beta	per	-S-(CH ₂) ₆ -COOH
OKL-1180	beta	per	-S-(CH ₂) ₇ -COOH
OKL-1181	beta	per	-S-(CH ₂) ₃ -OH
OKL-1186	alfa	mono	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1187	alfa	per	-S-(CH ₂) ₅ -COOH
OKL-1188	beta	mono	-S-(CH ₂) ₆ -COOH
OKL-1189	beta	mono	-S-(CH ₂) ₄ -OH
OKL-1190	gamma	mono	-S-(CH ₂) ₆ -COOH
OKL-1191	gamma	mono	-S-(CH ₂) ₄ -OH

Tabla 2. Ciclodextrinas comparativas.

compuesto	tipo de ciclodextrina	patrón de sustitución	sustituyente
OKL-1100	beta	mono	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
OKL-1101	beta	per	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
OKL-1102	gamma	mono	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
OKL-1103	gamma	per	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
OKL-1147	gamma	per	-NH ₂
OKL-1170	gamma	per	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

Ensayos de coagulación

El Calibrated Automated Thrombogram® evalúa la generación de trombina en plasma de coagulación mediante el uso de un fluorómetro de lectura de placa de microtitulación (Fluoroskan Ascent, ThermoLab systems, Helsinki, Finlandia) y el programa Thrombinoscope® (Thrombinoscope BV, Maastricht, Holanda). El ensayo se realizó según lo descrito por Hemker y otros (Pathofysiol. Haemost. Thromb. 2003, 33, 4-15), y el manual Thrombinoscope®. La coagulación se desencadenó mediante recalcificación en presencia de factor de tejido humano recombinante 1 o 5 pM (Innovin®, Siemens, Marburg, Alemania), fosfolípidos 4 µM y sustrato fluorogénico Z-Gly-Gly-Arg-AMC 417 µM (Bachem, Bubendorf, Suiza). La fluorescencia se monitoreó mediante el uso del fluorómetro Fluoroskan Ascent (ThermoLabsystems, Helsinki, Finlandia), y se calcularon el tiempo de retraso, la trombina máxima, el índice de velocidad y el área bajo la curva (ETP) mediante el uso del programa Thrombinoscope® (Thrombinoscope BV).

Modelo de sangramiento in vivo

Todos los protocolos animales se aprobaron por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad de Carolina del Norte. Los ratones C57BL6/J se adquirieron de Charles River Laboratories (Willmington, MA). Los estudios de sangramiento se realizaron esencialmente como se describió anteriormente Pastoft y otros (Haemophilia 2012; 18: 782-8). Los ratones se anestesiaron con isoflurano en todos los procedimientos. Se eliminó el vello del lado ventral de ambas extremidades posteriores. Los animales se colocaron en posición supina en una placa de control de temperatura y ECG. Las patas se sujetaron suavemente tras enrollar un tubo de polietileno suave alrededor de ellas y fijar el tubo a la placa de ECG. Se realizó una incisión en la piel de la extremidad posterior ventral izquierda y derecha que expone una longitud del haz neurovascular safeno; el haz se cubrió con solución salina normal para impedir el secado. Para evaluar la hemostasia, la vena safena derecha se cortó mediante perforación con una aguja de 23 G seguida de una incisión longitudinal en la porción distal del vaso. La sangre se eliminó suavemente hasta que se produjo la hemostasia. Después se retiró el coágulo para reiniciar el sangramiento y la sangre nuevamente se eliminó hasta que la hemostasia ocurra nuevamente. La ruptura del coágulo se repitió después de cada incidencia de hemostasia durante 30 minutos. Los ratones se alimentaron con pienso que contenía 0,1 mg de rivaroxabán por g de pienso. Los ratones siguieron esta dieta durante 4 días para permitirles alcanzar un estado estable. Las ciclodextrinas se administraron mediante una inyección en la vena de la cola 5 minutos antes del inicio del ensayo de sangramiento. Se midieron dos parámetros: 1) la cantidad de veces que ocurre la hemostasia en un período de 30 minutos, y 2) el tiempo requerido para cada hemostasia.

Resultados

Ensayos de coagulación en plasma normal

Los análisis de generación de trombina se realizaron en plasma normal agrupado con y sin la adición de anticoagulantes. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la actividad procoagulante de las ciclodextrinas evaluadas.

5

Modificación	α -mono	α -per	β -mono	β -per	γ -mono	γ -per
S-C2-COOH			1100	1101	1102	1103/1170
S-C3-COOH				1105	1106	1107
S-C4-COOH				1178		1171
S-C5-COOH	1186	1187	1108	1109	1110	1111
S-C6-COOH			1188	1179	1190	1172
S-C7-COOH				1180		
S-C2-OH						
S-C3-OH				1181		1146
S-C4-OH			1189		1191	1174

10

15

20

25

El sombreado muestra la fortaleza de la actividad procoagulante.
 El sombreado más oscuro indica una actividad procoagulante más fuerte.
 Las cajas blancas con números indican que no hubo efecto en el ensayo de coagulación.
 Cajas blancas sin número: no determinado.

30 Alfa-mono-carboxil ciclodextrinas:

La OKL-1186 tuvo un efecto procoagulante sustancial en el plasma normal y antagonizó el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 14).

35 Alfa-per-carboxil ciclodextrinas:

La OKL-1187 mostró un efecto procoagulante muy fuerte en plasma normal y antagonizó fuertemente el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 15).

40 Beta-mono-carboxil ciclodextrinas:

La OKL-1108 tuvo un efecto procoagulante sustancial en plasma y antagonizó el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 3). La OKL-1109 tuvo pequeños efectos sobre la generación de trombina en plasma. En presencia de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, hubo efectos marginales o nulos en la generación de trombina (tabla 4 y Figura 5). OKL-1178, OKL-1179 y OKL-1180 mostraron actividad procoagulante en plasma normal en diversos grados (tabla 4 y Figuras 25-26).

45

Beta-per-carboxil ciclodextrinas:

La adición de la OKL-1105 produjo un efecto procoagulante significativo en plasma. En presencia de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán también se observaron efectos procoagulantes. Como tal, se antagonizó el efecto anticoagulante de los NOAC (tabla 4 y Figura 4). La OKL-1109 tuvo pequeños efectos sobre la generación de trombina en plasma. En presencia de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, hubo efectos marginales o nulos en la generación de trombina (tabla 4 y Figura 5). OKL-1178, OKL-1179 y OKL-1180 mostraron actividad procoagulante en plasma normal en diversos grados (tabla 4 y Figuras 25-26).

55 Gamma-ciclodextrinas monocarboxílicas

La OKL-1106 indujo un efecto procoagulante en plasma normal y antagonizó significativamente las acciones anticoagulantes de dabigatrán y rivaroxabán. Su efecto sobre las acciones anticoagulantes de apixabán y edoxabán fue menos pronunciado (tabla 4 y Figura 6). La OKL-1110 indujo un efecto procoagulante muy potente en plasma normal y contrarrestó completamente el efecto anticoagulante de los antagonistas de Xa rivaroxabán, edoxabán y apixabán. La OKL-1110 también antagonizó fuertemente los efectos anticoagulantes del inhibidor directo de la trombina dabigatrán (tabla 4 y Figura 7). La OKL-1190 tuvo un efecto procoagulante en plasma normal y también antagonizó el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 18).

65

Gamma-ciclodextrinas per-carboxílicas

La adición de la OKL-1107 produjo efectos procoagulantes fuertes en plasma. La trombina máxima se incrementó en gran medida y el tiempo de retraso fue considerablemente más corto. Después de la adición de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, los efectos de la OKL-1107 se mantuvieron y la generación de trombina se restableció por completo o incluso más que en el plasma no anticoagulado (tabla 4 y Figura 8). OKL-1171 y OKL-1172 mostraron actividad procoagulante significativa en plasma (tabla 4 y Figuras 22-23). La adición de la OKL-1111 produjo efectos procoagulantes muy fuertes en plasma (tabla 4 y Figura 9). La trombina máxima aumentó en gran medida y el tiempo de retraso fue considerablemente más corto que en ausencia de CD. Después de la adición de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, los efectos de la OKL-1111 todavía eran altamente procoagulantes con la restauración de la generación de trombina a niveles muy superiores a los del plasma no anticoagulado (Figura 10). La OKL-1111 también fue capaz de restaurar la generación de trombina en plasma anticoagulado con heparina no fraccionada y de bajo peso molecular, pentasacárido (arixtra), hirudina y bivalirudina (Figura 10). Además, en el plasma de pacientes que usan antagonistas de la vitamina K, la generación de trombina podría mejorarse mediante la adición de la OKL-1111 (Figura 11).

Beta-ciclodextrinas monohidroxílicas

La OKL-1189 mostró una actividad procoagulante fuerte en el plasma normal y antagonizó fuertemente el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 17).

Beta-ciclodextrinas per-hidroxílicas

La OKL-1181 mostró actividad procoagulante significativa en plasma (tabla 4 y Figura 27).

Gamma-ciclodextrinas monohidroxílicas

La OKL-1191 mostró una actividad procoagulante fuerte en plasma y también antagonizó el efecto anticoagulante de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (tabla 4 y Figura 19).

Gamma-ciclodextrinas per-hidroxílicas

La adición de la OKL-1146 produjo efectos procoagulantes muy fuertes en plasma (tabla 4 y Figura 12). La trombina máxima aumentó en gran medida y el tiempo de retraso fue considerablemente más corto que en ausencia de CD. Después de la adición de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, los efectos de la OKL-1146 todavía eran altamente procoagulantes con la restauración de la generación de trombina a niveles muy superiores a los del plasma no anticoagulado (Figura 12). De manera similar, la OKL-1174 produjo efectos procoagulantes fuertes en plasma, también en presencia de anticoagulantes (Figura 24).

Ciclodextrinas sustituidas que contienen un sustituyente C2

Las ciclodextrinas beta-mono-, beta-per-, gamma-mono- y gamma-per-hidroxílicas sustituidas OKL-1100, OKL-1101, OKL-1102 y OKL-1103/OKL-1170 no mostraron actividad procoagulante en plasma normal, ni en plasma que contenía anticoagulantes. Por lo tanto, estas ciclodextrinas no se analizaron en plasma deficiente.

Gamma-ciclodextrinas per-amina sustituidas

En varios experimentos la γ -ciclodextrina sustituida con amina OKL-1147 se usó como control negativo para las ciclodextrinas de la serie y ya que no tenía efecto procoagulante en plasma, ni influía en el efecto anticoagulante de los NOAC (Figura 13).

Ensayos de coagulación en plasma deficiente

El efecto procoagulante de las ciclodextrinas sustituidas también se evaluó en plasma deficiente en los factores de coagulación VIII y IX. El efecto procoagulante de las ciclodextrinas OKL-1107, OKL-1110, OKL-1111 se ha investigado adicionalmente en plasma humano deficiente en el factor de coagulación XI. Los resultados se resumen en la tabla 4 y los gráficos representativos para OKL-1111, OKL-1180 y OKL-1187 se muestran en la Figura 20.

La OKL-1111 estimuló la coagulación significativamente en plasma deficiente en factor VIII, IX y XI (tabla 4, Figura 20). OKL-1171, OKL-1172, OKL-1174, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1187, OKL-1188, OKL-1189 y OKL-1191 también mostraron efectos procoagulantes en plasma deficiente en factor VIII y OKL-1172, OKL-1174, OKL-1180, OKL-1181, OKL-1188, OKL-1189 y OKL-1191 mostraron actividad procoagulante en plasma deficiente en el factor IX (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto de las CD procoagulantes en el plasma agotado del Factor VIII o el Factor IX.

El sombreado y la cantidad de * muestra la fortaleza de la actividad procoagulante. El sombreado más oscuro y la mayor cantidad de * indican una actividad procoagulante más fuerte. Los - indican que no hubo actividad procoagulante en el ensayo de coagulación.

Compuesto	Plasma normal	FVIII dp	FIX dp
OKL-1105	**	-	-
OKL-1106	***	-	-
OKL-1107	***	-	-
OKL-1108	*	-	-
OKL-1109	*	-	-
OKL-1110	**	-	-
OKL-1111	***	**	*
OKL-1146	***	-	-
OKL-1171	*	*	-
OKL-1172	***	***	***
OKL-1174	***	*	*
OKL-1178	*	-	-
OKL-1180	***	***	***
OKL-1181	**	*	*
OKL-1186	*	-	-
OKL-1187	*****	*****	-
OKL-1188	***	**	***
OKL-1189	***	**	**
OKL-1190	*	-	-
OKL-1191	***	*	**

Ensayos de coagulación en plasma pretratado con anticuerpos

El plasma normal se enriqueció con anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII (Sanquin, VK34, 14 µg/ml), el factor IX (Sanquin, 5F5, 20 µg/ml) o el factor XI (Sanquin, mezcla de # 203 y # 175, 75 µg/ml). El efecto de la OKL-1111 se evaluó en un ensayo de generación de trombina mediante el uso de factor tisular (TF) 1 pM. Este modelo es representativo de pacientes con hemofilia A, B y C que han desarrollado anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII o IX u XI derivado de plasma o recombinante con los que se les trata. La generación de trombina estimulada dependientemente de la concentración de la OKL-1111 en plasma humano normal pretratado con anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, el factor IX y el factor XI (Figura 21A-C).

Ensayos de coagulación en plasma de un paciente con hemofilia A

El efecto procoagulante de OKL-1111, OKL-1180 y OKL-1187 también se evaluó en el plasma de un paciente con hemofilia A (George King Bio-Medical, Estados Unidos). El paciente había desarrollado anticuerpos contra el factor VIII antes de la extracción del plasma. El plasma contenía niveles altos de anticuerpos anti-FVIII (50 BU). Todas las ciclodextrinas evaluadas estimularon, de manera dependiente de la concentración, la generación de trombina en este plasma que contenía anticuerpos anti-FVIII (Figura 28).

Modelo de sangramiento in vivo

Para investigar si el efecto procoagulante observado en los ensayos in vitro también se observó in vivo, se administró la OKL-1111 a ratones que fueron anticoagulados con rivaroxabán. En un ratón no anticoagulado, se forma un coágulo en poco más de 1 minuto después de la punción del vaso sanguíneo. Como tal, en un período de tiempo de 30 minutos se formarán aproximadamente de 20-25 coágulos. En ratones alimentados con rivaroxabán, el tiempo de sangramiento se duplicó aproximadamente, de manera que los animales solo

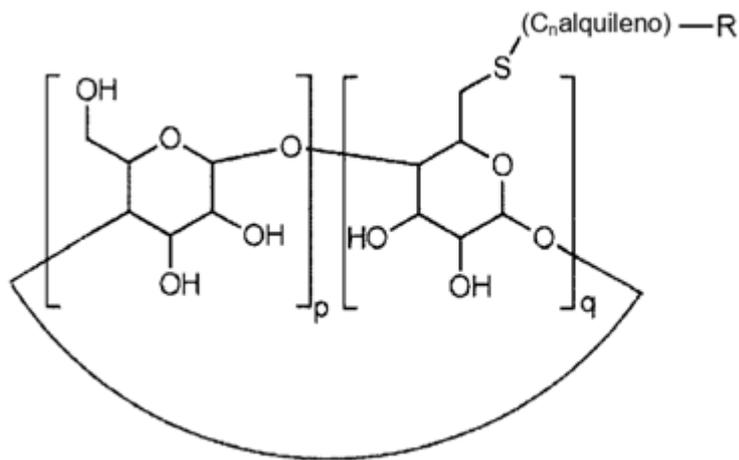
formaron aproximadamente de 10-13 coágulos en 30 minutos. Una dosis de la OKL-1111 prevista para proporcionar 25 μM en plasma, produjo una normalización de los tiempos de coagulación. En contraste, la OKL-1147 no tuvo ningún efecto significativo a este respecto (Figura 29).

- 5 Para probar la eficacia de la OKL-1111 y la OKL-1187 en la hemofilia *in vivo*, también se usó el modelo de sangramiento de la vena safena. A los ratones con hemofilia A se les inyectó una dosis muy baja del factor VIII (2,5 UI/kg que está diseñada para proporcionar niveles plasmáticos de aproximadamente 0,0625 UI/dl) con o sin la OKL-1111 o la OKL-1187. Los ratones hemofílicos (que carecen por completo del factor VIII) no forman o solo forman un coágulo en 30 minutos después de la punción de la vena safena, mientras que en los ratones de tipo salvaje esto representa aproximadamente
- 10 20 coágulos. En presencia de una dosis baja del factor VIII, el número de coágulos en ratones hemofílicos se incrementa a aproximadamente de 2-3 coágulos. A una dosis de 1 $\mu\text{mol/kg}$, diseñada para proporcionar un valor plasmático de 25 μM , la OKL-1111 aumentó significativamente la hemostasia en comparación con el factor VIII solo. En presencia de la OKL-1111, se formaron de 7-9 coágulos durante un período de 30 minutos (Figura 30). Se obtuvieron resultados similares en presencia de 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ de la OKL-1187.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una ciclodextrina sustituida de la fórmula (I):

5



Fórmula (I),

en donde n es un número entero de 3 a 7 y R se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -OH y -COO(1-4C)alquilo, y en donde p + q es 6, 7 u 8, de manera que p es 5 y q es 1, o p es 6 y q es 1, o p es 7 y q es 1, o p es 0 y q es 6, o p es 0 y q es 7, o p es 0 y q es 8, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso como procoagulante en un sujeto.

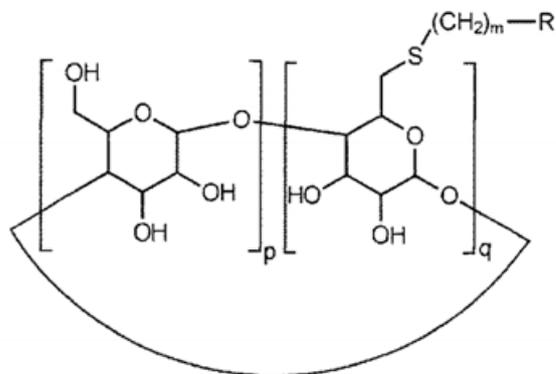
10

2. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde S-(C_nalquileo)-R es -S-(CH₂)_m-R, y en donde m es un número entero de 3 a 7.
3. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde R se selecciona del grupo que consiste en -COOH y -OH.
4. Una composición farmacéutica que comprende al menos una ciclodextrina sustituida o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1-3 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición farmacéutica se formula para la administración tópica como un gel, crema, pomada, apósito, compresa, yeso, tirita o parche.
5. Una ciclodextrina sustituida de la fórmula (II):

15

20

25



Fórmula (II),

en donde:

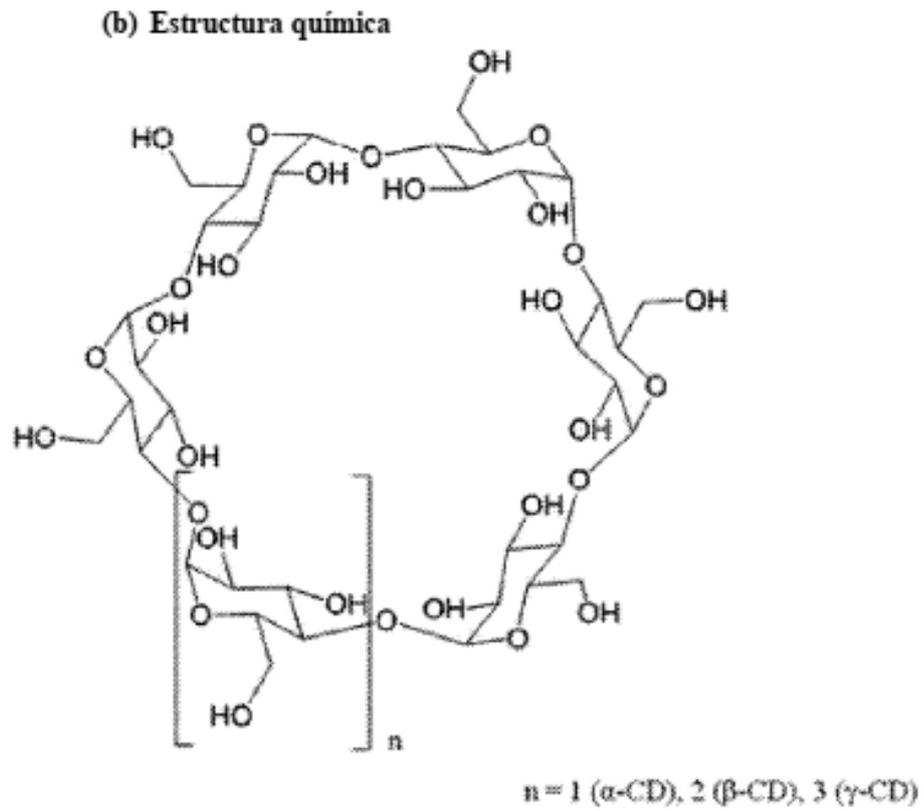
- p es 6, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 5 y R es COOH;
- p es 7, q es 1, m es 5 y R es COOH;
- p es 0, q es 7, m es 4 y R es COOH;

30

- 5
10
- p es 0, q es 7, m es 6 y R es COOH;
 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH;
 - p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH;
 - p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
 - p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH;
 - p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH;
 - p es 7, q es 1, m es 6 y R es COOH; o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas, o una ciclodextrina sustituida de la fórmula (II) en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH.
6. Una ciclodextrina sustituida de acuerdo con la reivindicación 5 en donde:
- p es 5, q es 1, m es 5 y R es COOH; o
 - p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH;
- 15
- una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas ciclodextrinas.
7. Una composición farmacéutica que comprende una ciclodextrina sustituida o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 20
8. Un kit de partes que comprende:
- una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y
 - un factor de coagulación recombinante o aislado.
- 25
9. Un kit de partes de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:
- dicho factor de coagulación recombinante o aislado es el factor VIII y dicha ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina en donde S-(C_nalquileo)-R es -S-(CH₂)_m-R, y en donde:
- 30
- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
 - p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- 35
- p es 0, q es 6, m es 5 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- 40
- o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta o
- dicho factor de coagulación recombinante o aislado es el factor IX y dicha ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina en donde S-(C_nalquileo)-R es -S-(CH₂)_m-R, y en donde:
- 45
- p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 6 y R es COOH,
 - p es 0, q es 8, m es 4 y R es OH,
 - p es 0, q es 7, m es 7 y R es COOH,
 - p es 0, q es 7, m es 3 y R es OH,
- 50
- p es 6, q es 1, m es 6 y R es COOH,
 - p es 6, q es 1, m es 4 y R es OH o
 - p es 7, q es 1, m es 4 y R es OH,
- 55
- o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta o
- dicho factor de coagulación recombinante o aislado es el factor IX y dicha ciclodextrina sustituida es una ciclodextrina en donde S-(C_nalquileo)-R es -S-(CH₂)_m-R y en donde p es 0, q es 8, m es 5 y R es COOH, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de esta.
- 60
10. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método para revertir un efecto anticoagulante de un anticoagulante en un sujeto.
- 65
11. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método para reducir o impedir el sangramiento en un sujeto.
12. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho sujeto se ha tratado con un anticoagulante, se somete a cirugía, se somete

a un tratamiento dental, padece de un traumatismo, padece de un sangramiento mayor inducido o espontáneo, tal como un sangramiento intracraneal o gastrointestinal, y/o padece de o tiene riesgo de trombocitopenia hereditaria o inducida por fármacos.

- 5 13. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o 12, en donde el anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en:
- un inhibidor directo de la trombina, tal como dabigatrán, hirudina, bivalirudina, lepirudina o argatrobán,
 - un inhibidor directo del factor Xa, como rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, darexabán, letaxabán o eribaxabán,
 - 10 - un pentasacárido, tal como fondaparinux o idraparinux,
 - una heparina de bajo peso molecular, tal como nadroparina, tinzaparina, dalteparina, enoxaparina, bemiparina, reviparina, parnaparina o certoparina,
 - heparina no fraccionada,
 - 15 - un antagonista de la vitamina K, tal como acenocumarol, fenprocumón, warfarina, atromentina o fenindiona, y
 - un fármaco antiplaquetario, tal como un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (tal como aspirina o un derivado de esta o triflusal), un inhibidor del receptor de ADP (tal como clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopedina, cangrelor o elinogrel), un inhibidor de la fosfodiesterasa (tal como cilostazol), un antagonista de PAR-1 (tal como voraxapar), un inhibidor de GPIIb/IIIa (tal como abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban u orbofiban), un inhibidor de la recaptación de adenosina (tal como dipiridamol), un inhibidor de tromboxano (tal como ifetroban o picotamida) o un antagonista del receptor de tromboxano (tal como terutroban o picotamida).
- 20 14. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno de la coagulación sanguínea.
- 25 15. Una ciclodextrina sustituida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en hemofilia A congénita o adquirida, hemofilia B, hemofilia C, enfermedad de von Willebrand, deficiencia del factor V, factor VII, factor X y/o factor XI, deficiencia del factor XIII o alfa2-antiplasmina, trombocitopenia hereditaria o inducida por fármacos, incluida la púrpura trombocitopénica inmunitaria, la púrpura trombocitopénica trombótica, la trombocitopenia aloinmunitaria fetal o neonatal y la púrpura trombocitopénica postranfusión, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la trombastenia de Glanzmann, el Síndrome de Bernard-Soulier, el trastorno idiopático de gránulo denso, el síndrome de Hermansky-Pudlak, el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de plaquetas grises, el síndrome de Paris-Trousseau/Jacobson, la coagulación intravascular diseminada y la deficiencia de la vitamina K, incluida la deficiencia de la vitamina K del recién nacido.
- 30
- 35



(a) Estructura 3D

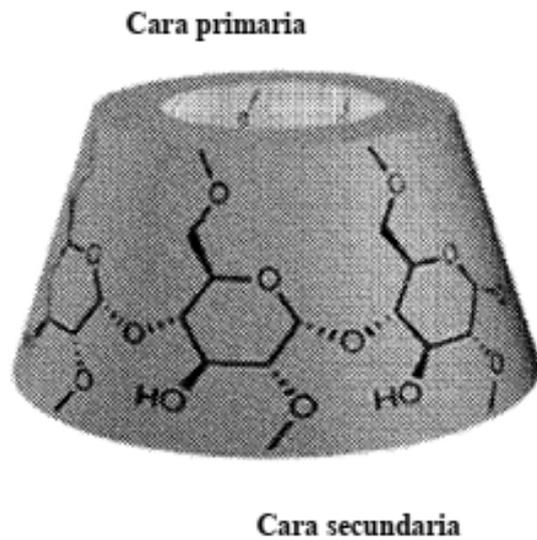
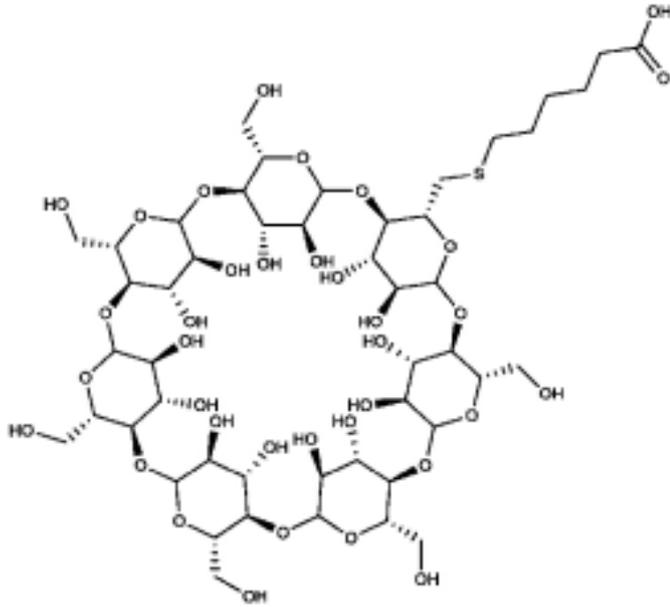


Figura 1

A



B

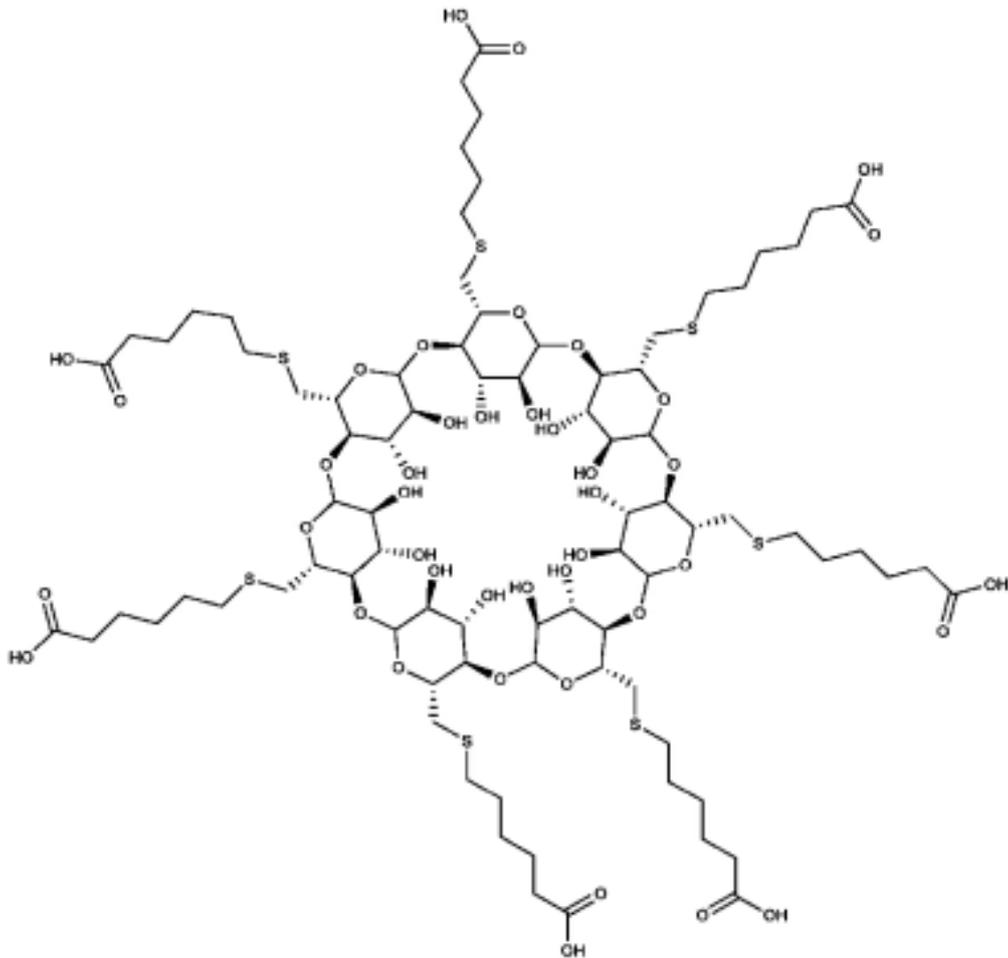
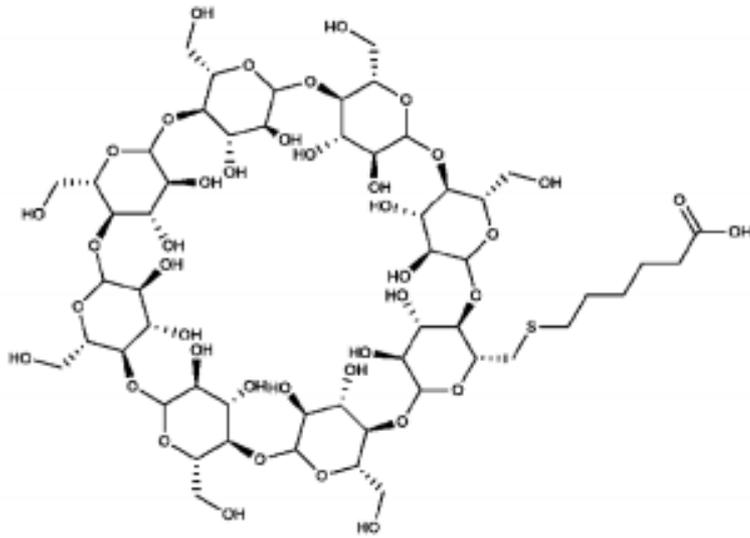


Figura 2

C



D

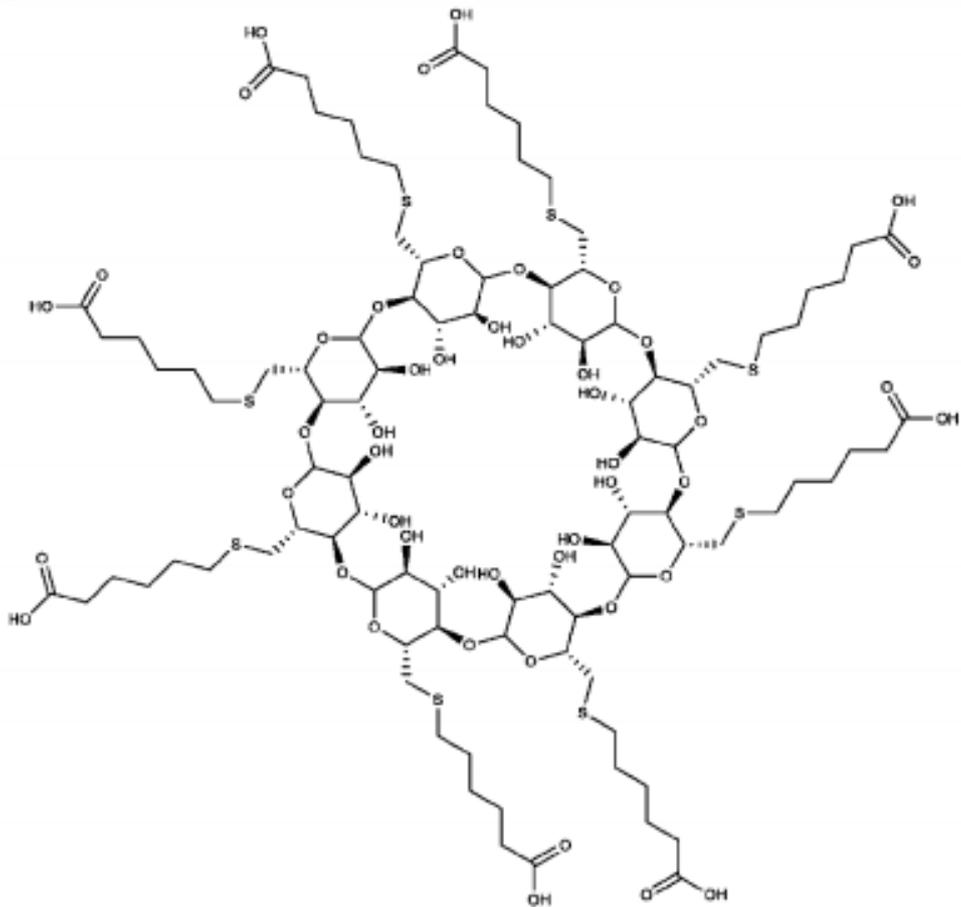


Figura 2 continuación

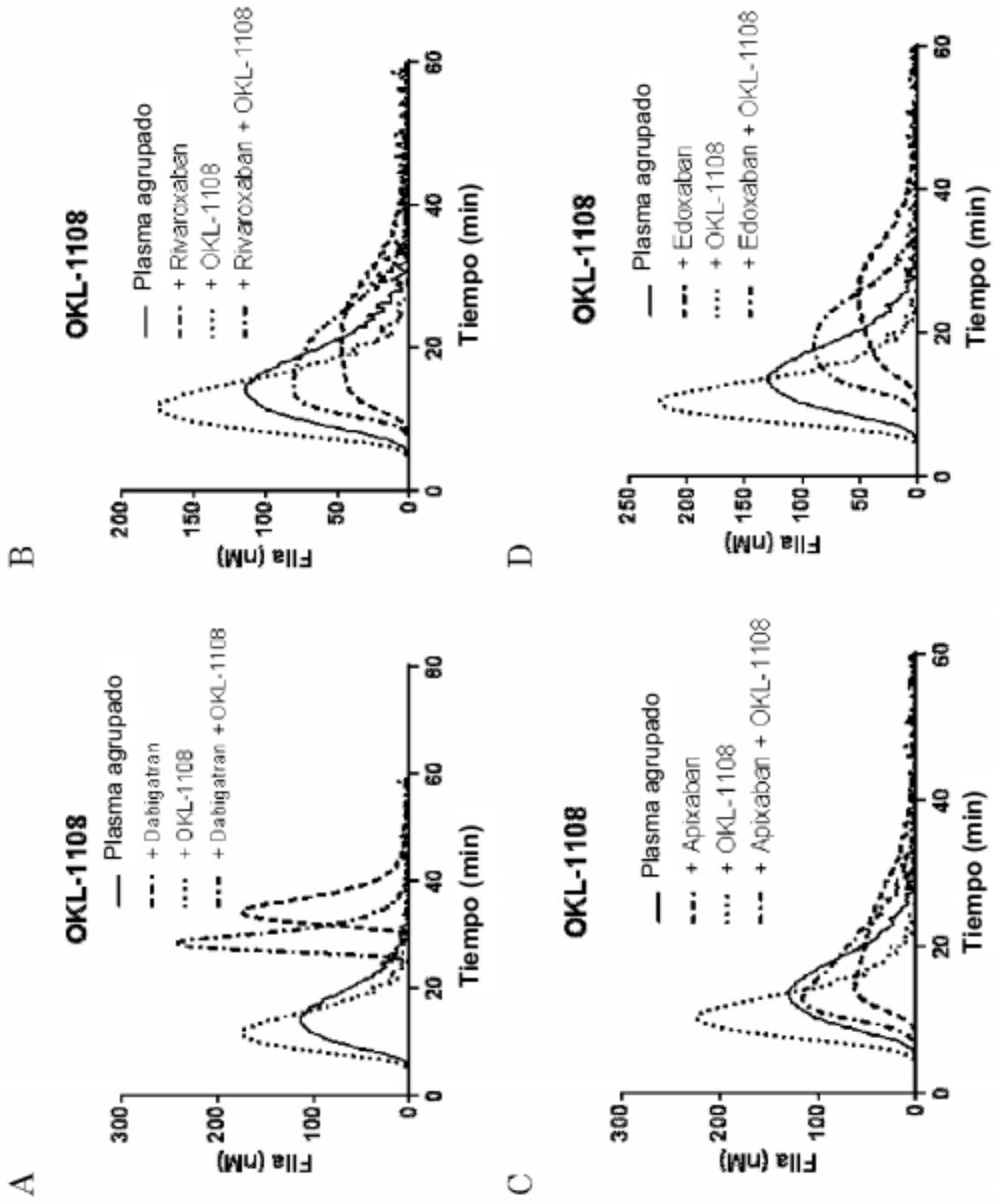


Figura 3

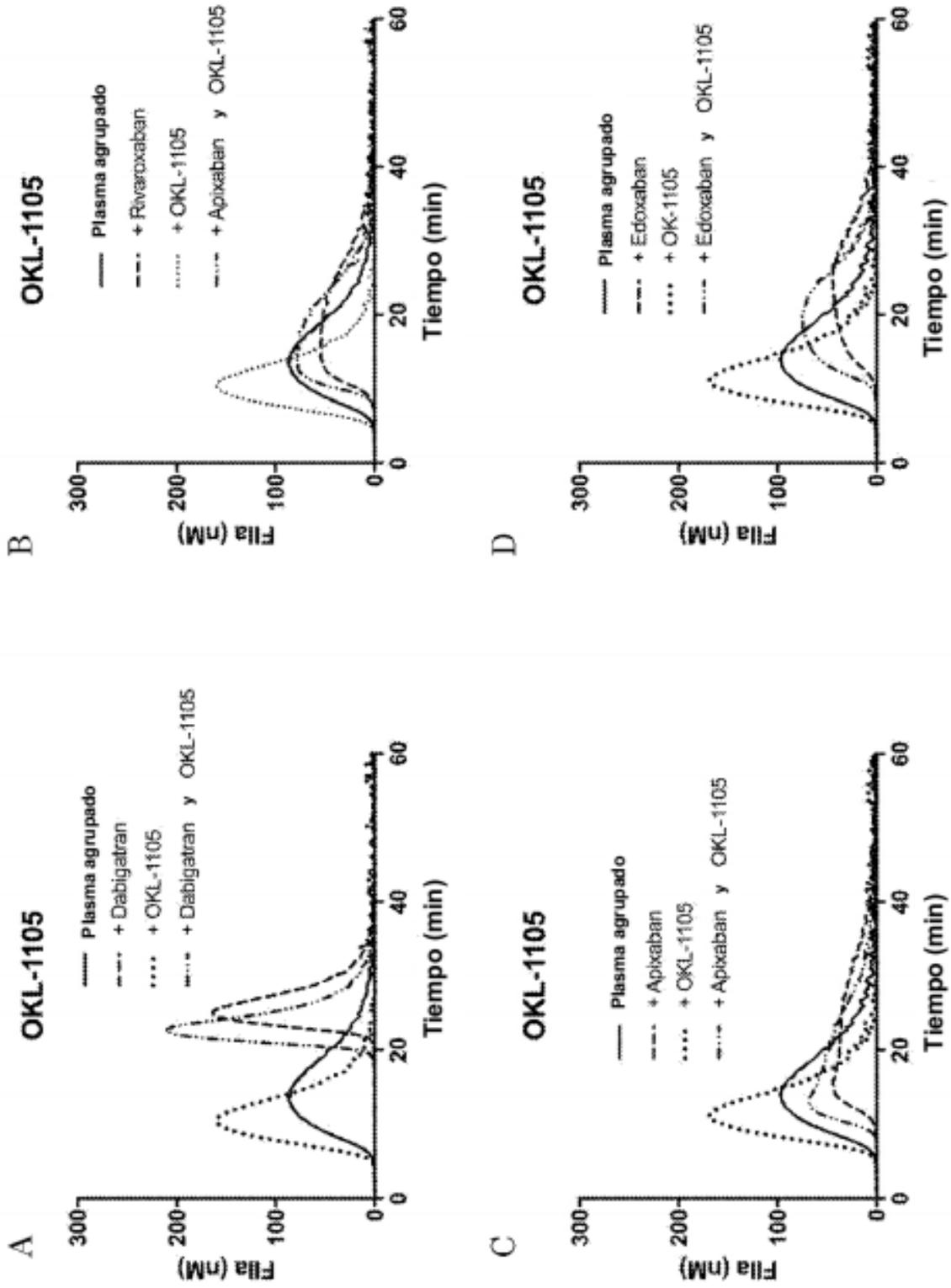


Figura 4

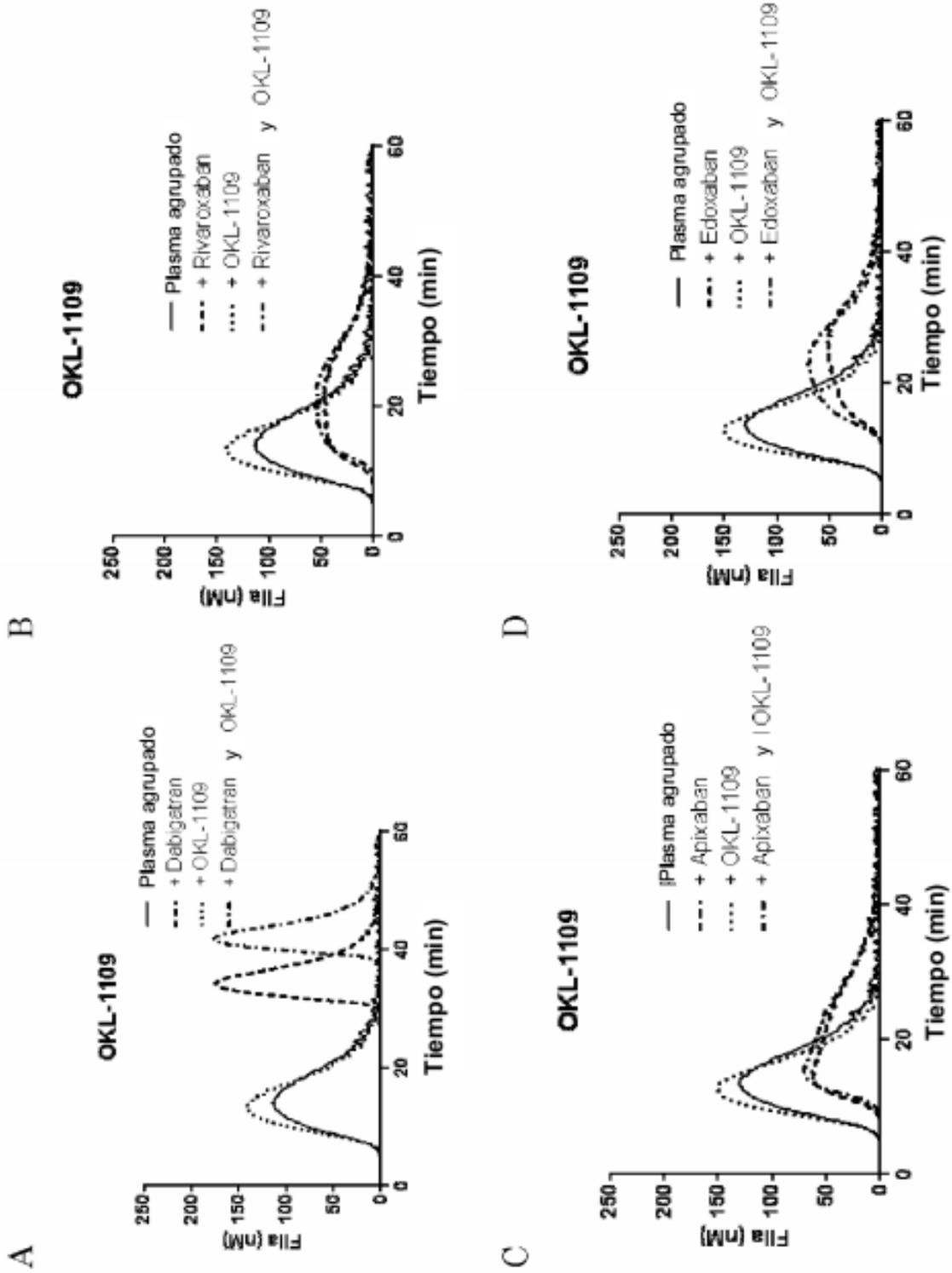


Figura 5

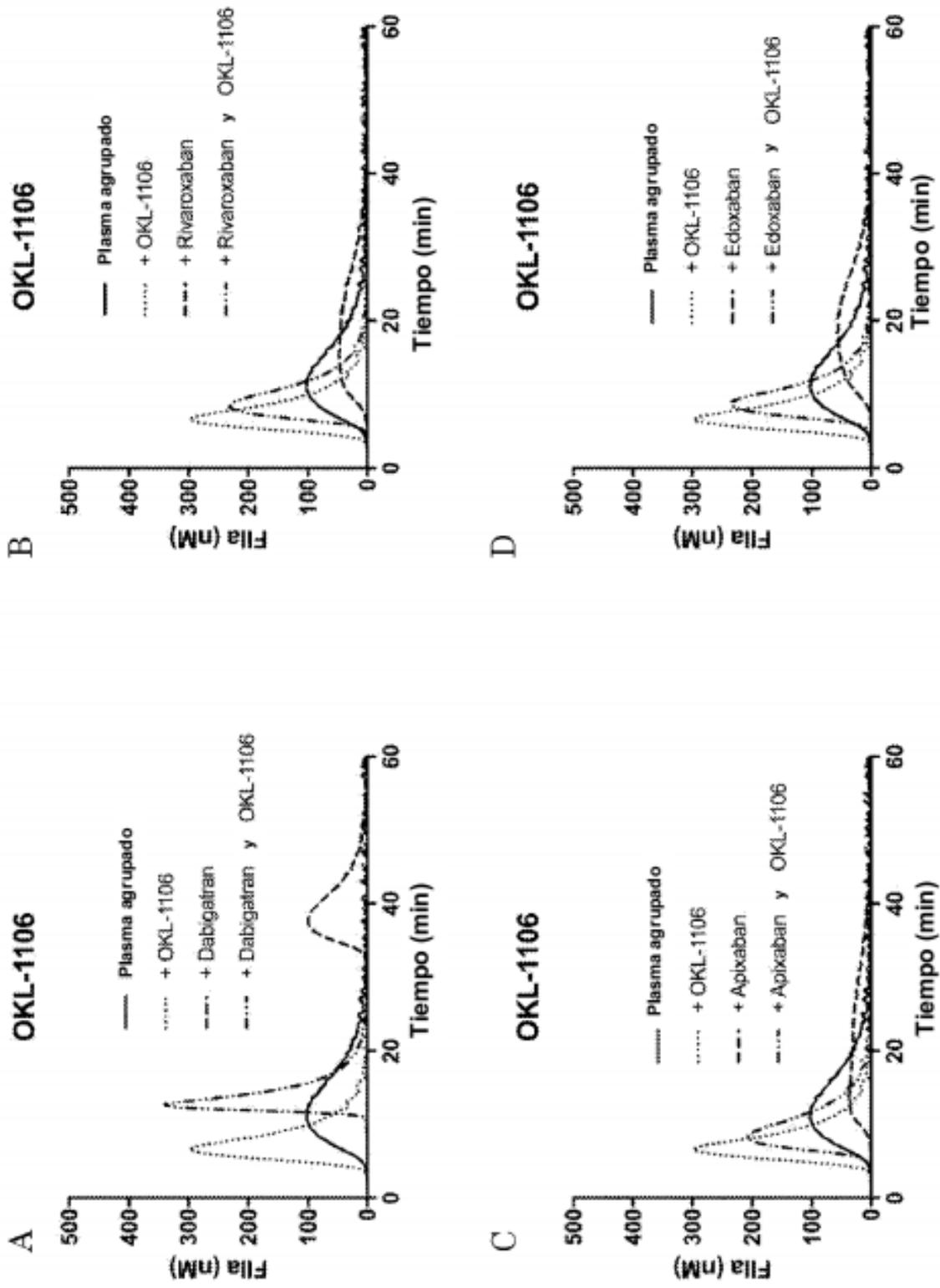


Figura 6

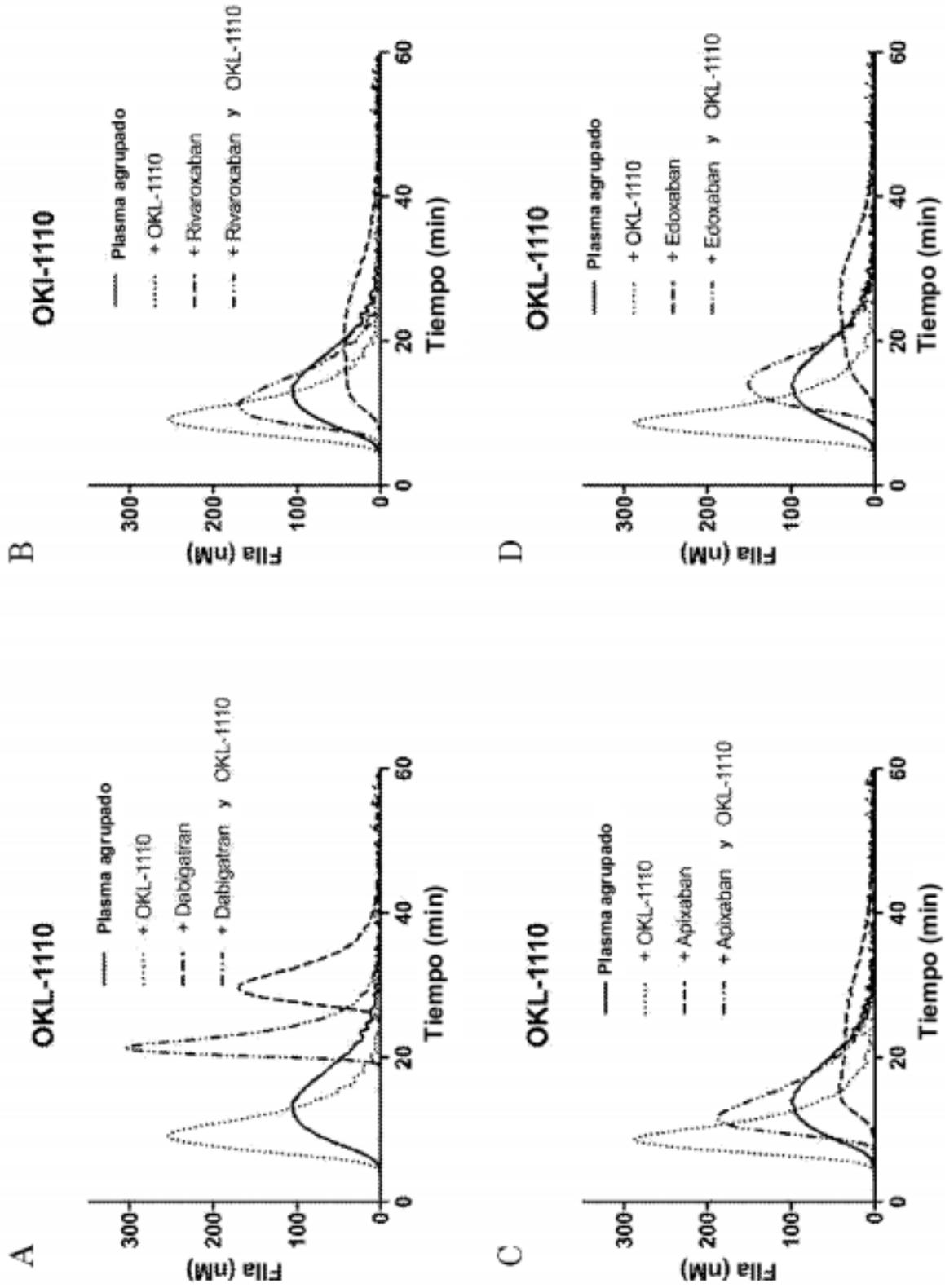


Figura 7

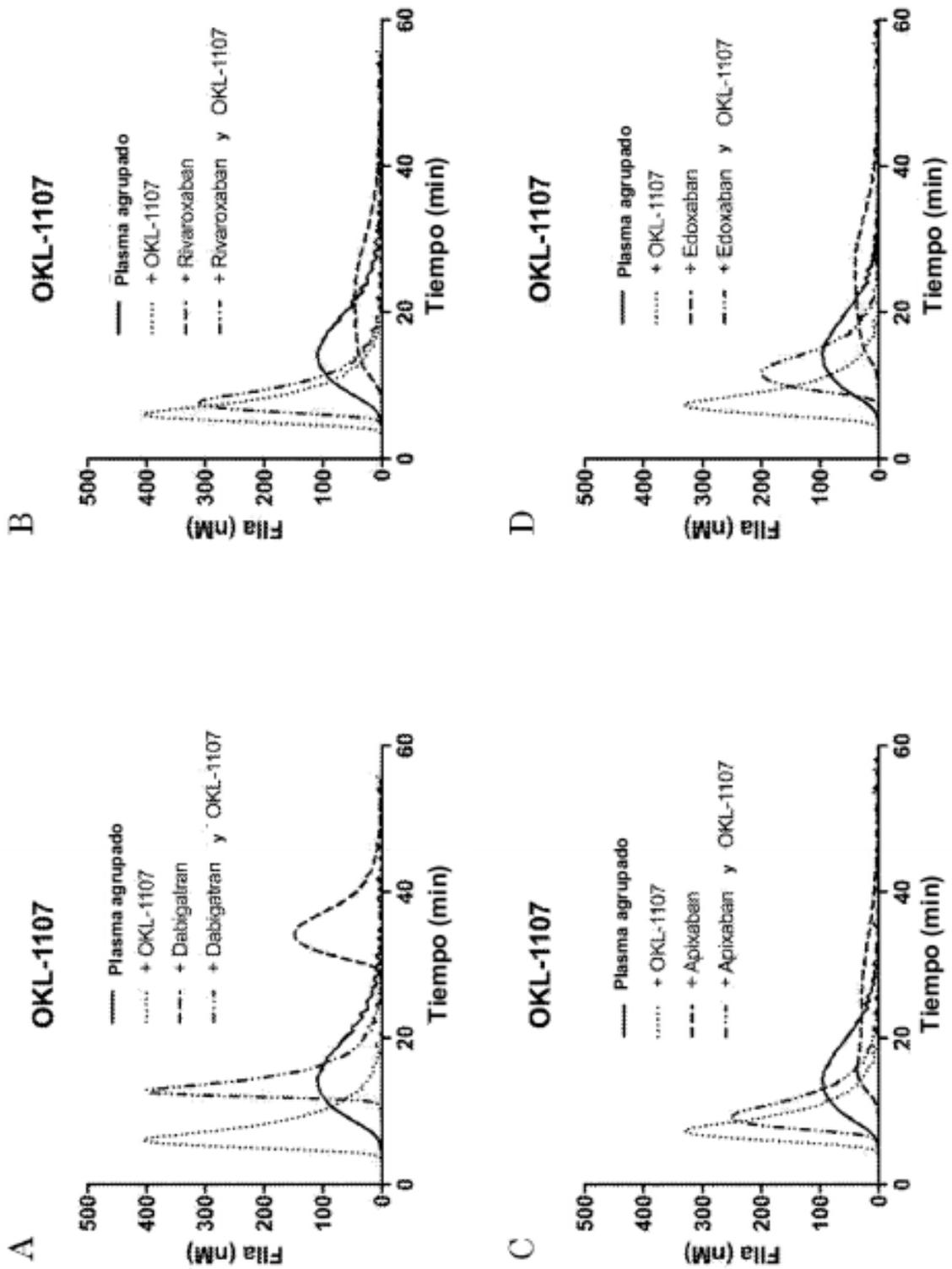


Figura 8

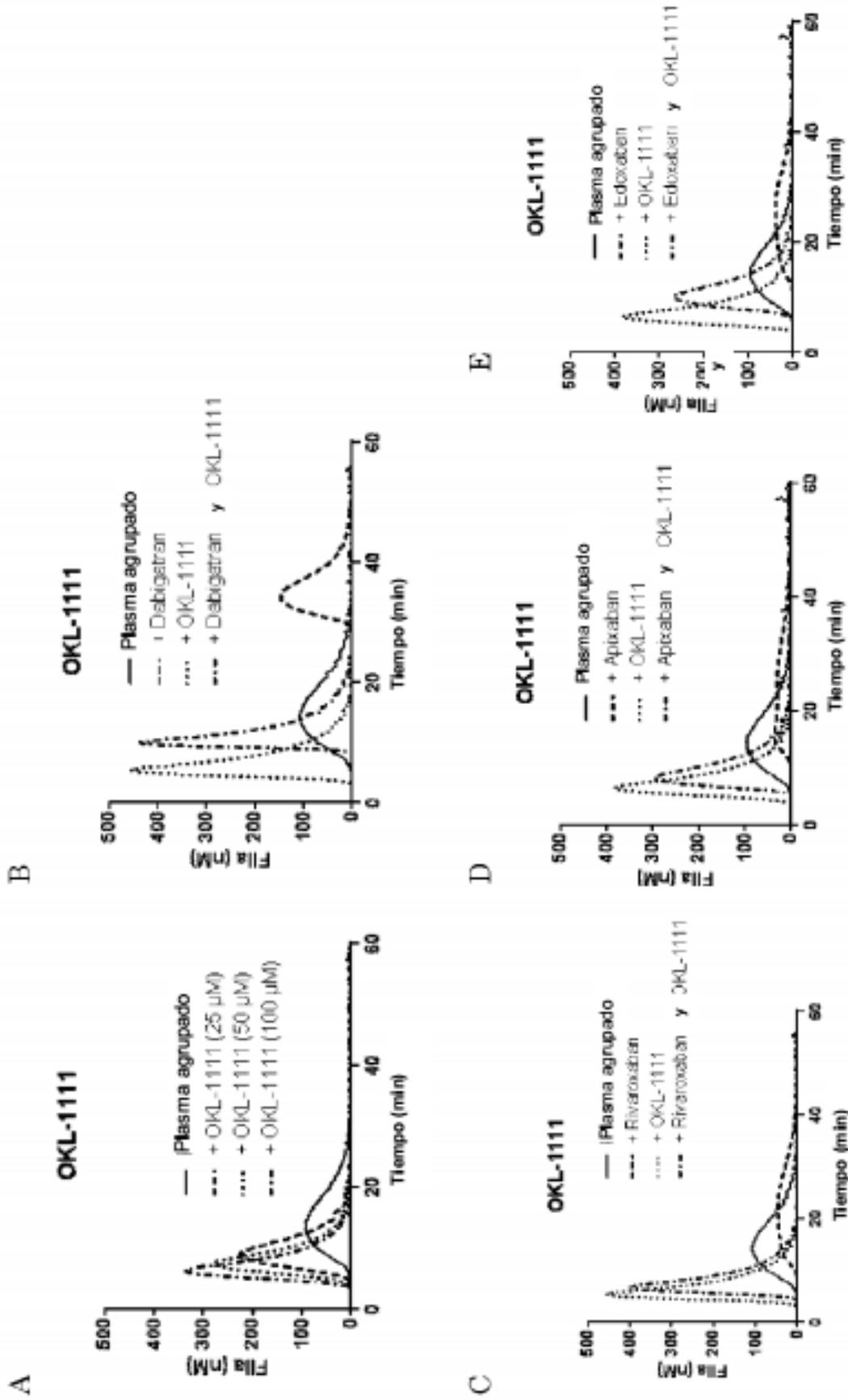


Figura 9

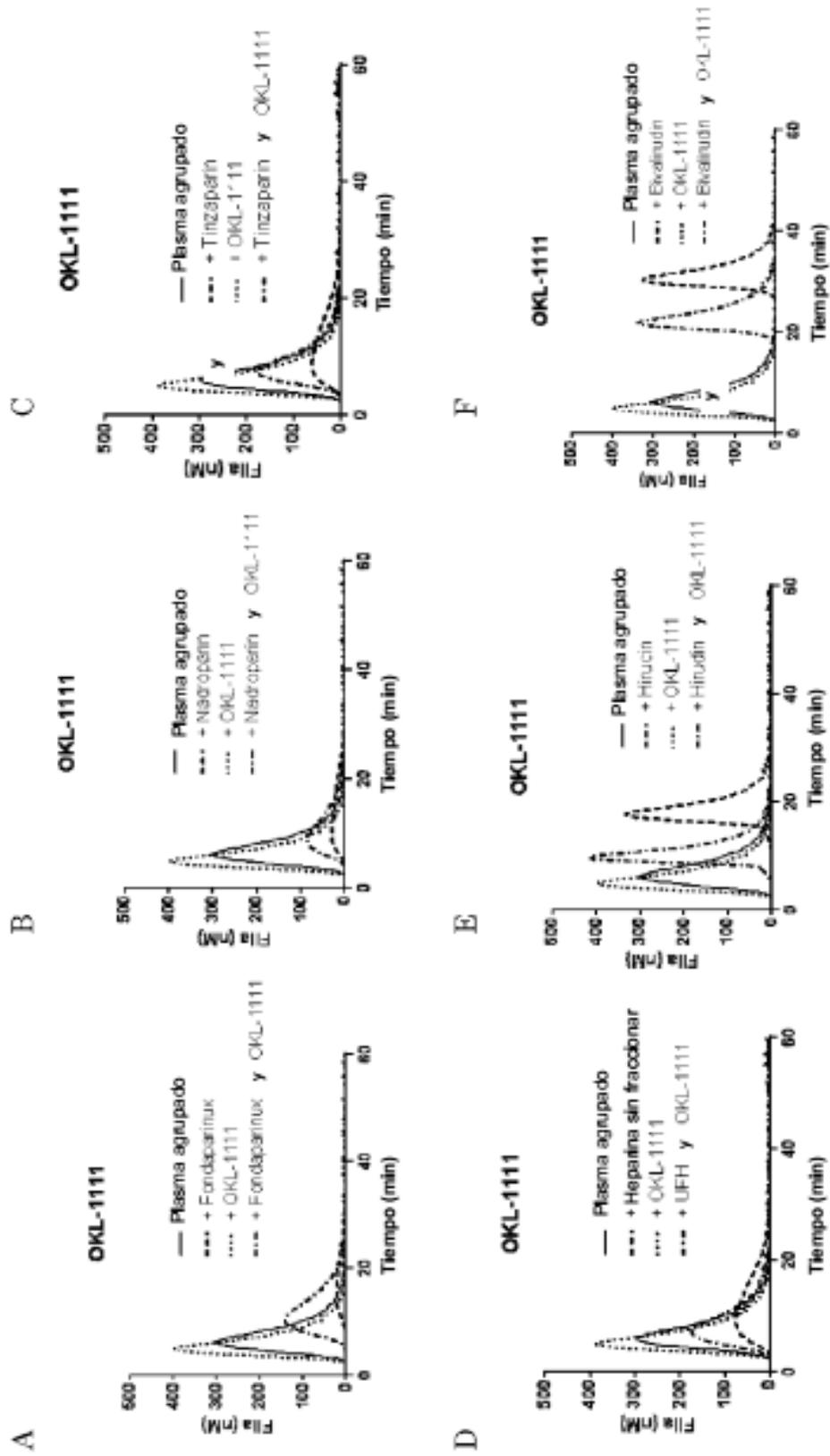


Figura 10

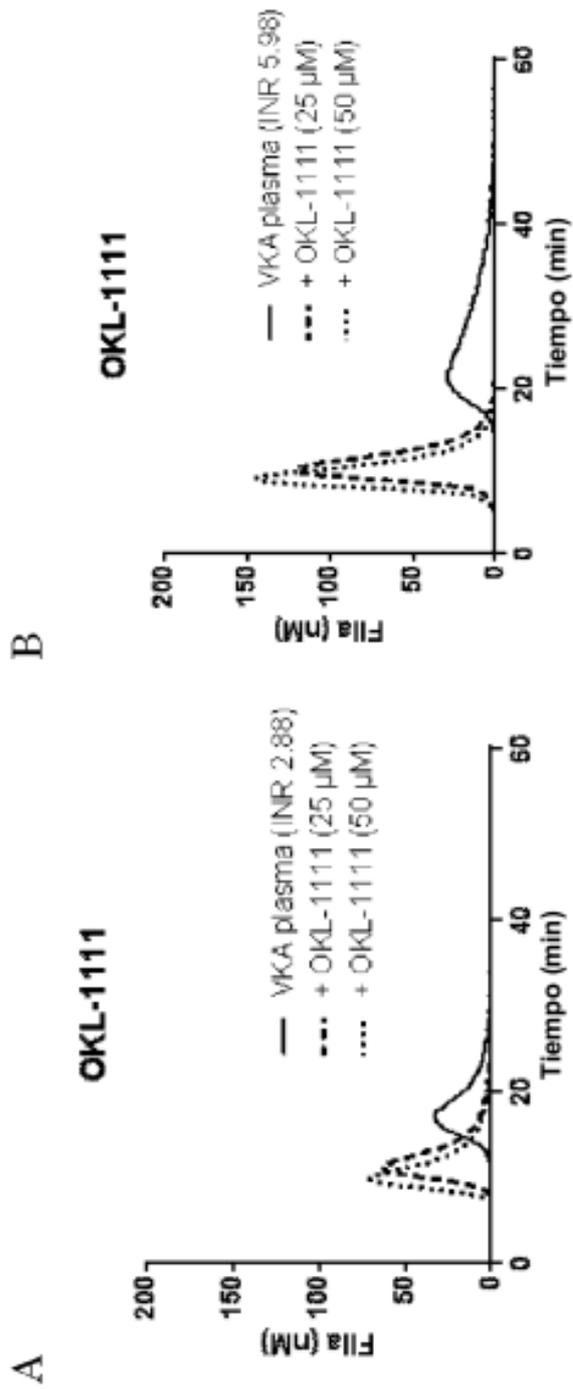


Figura 11

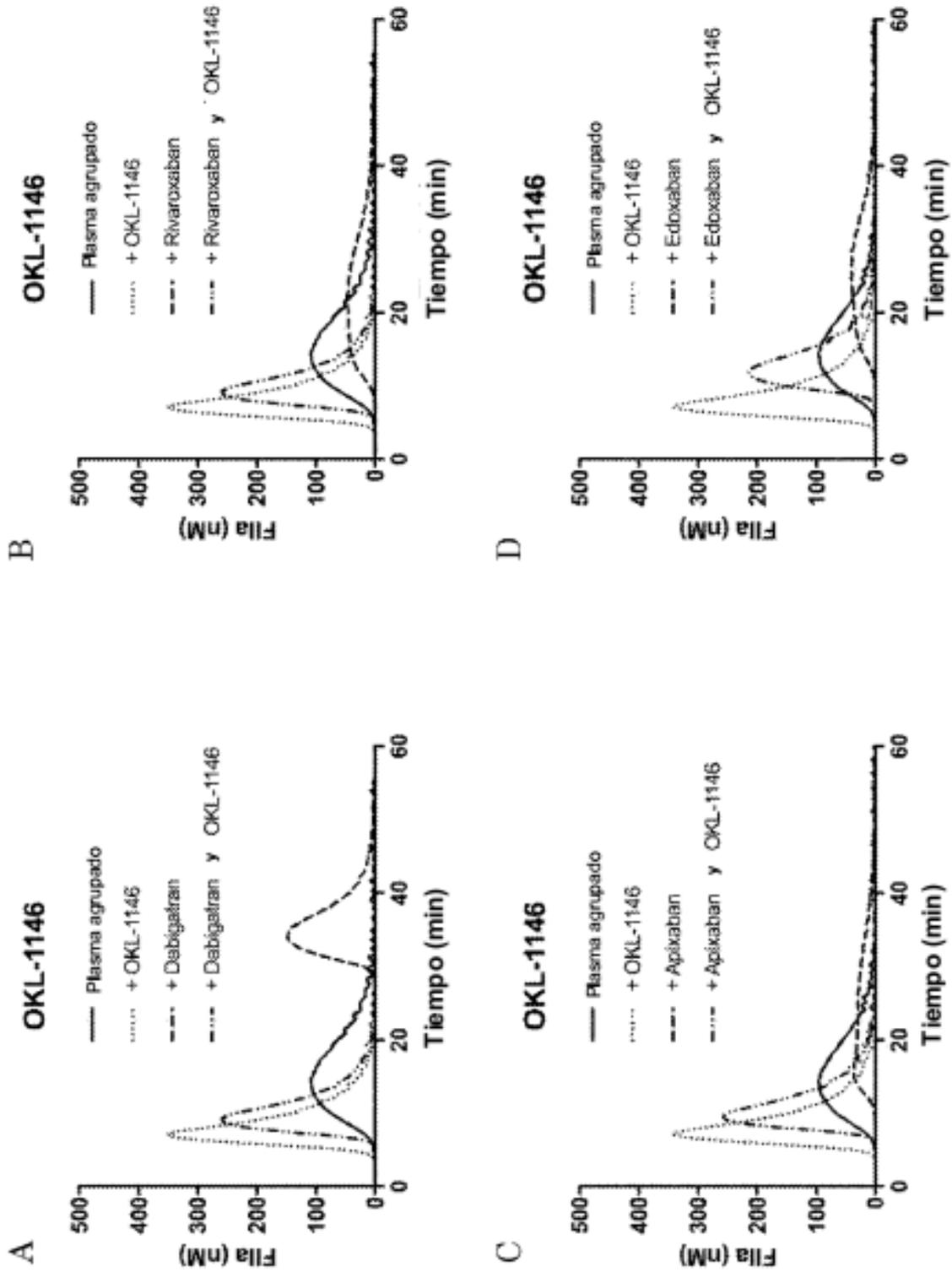


Figura I2

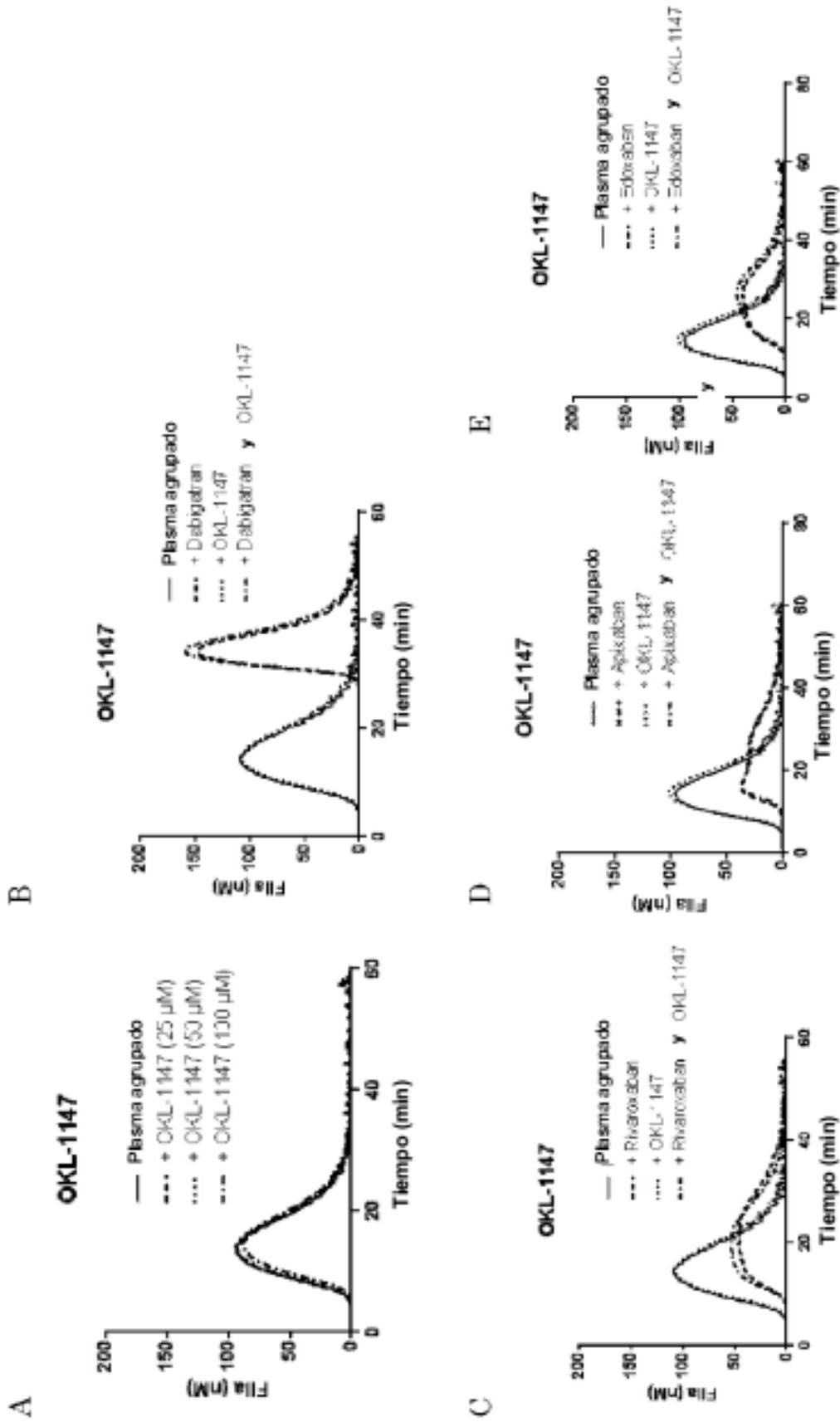


Figura 13

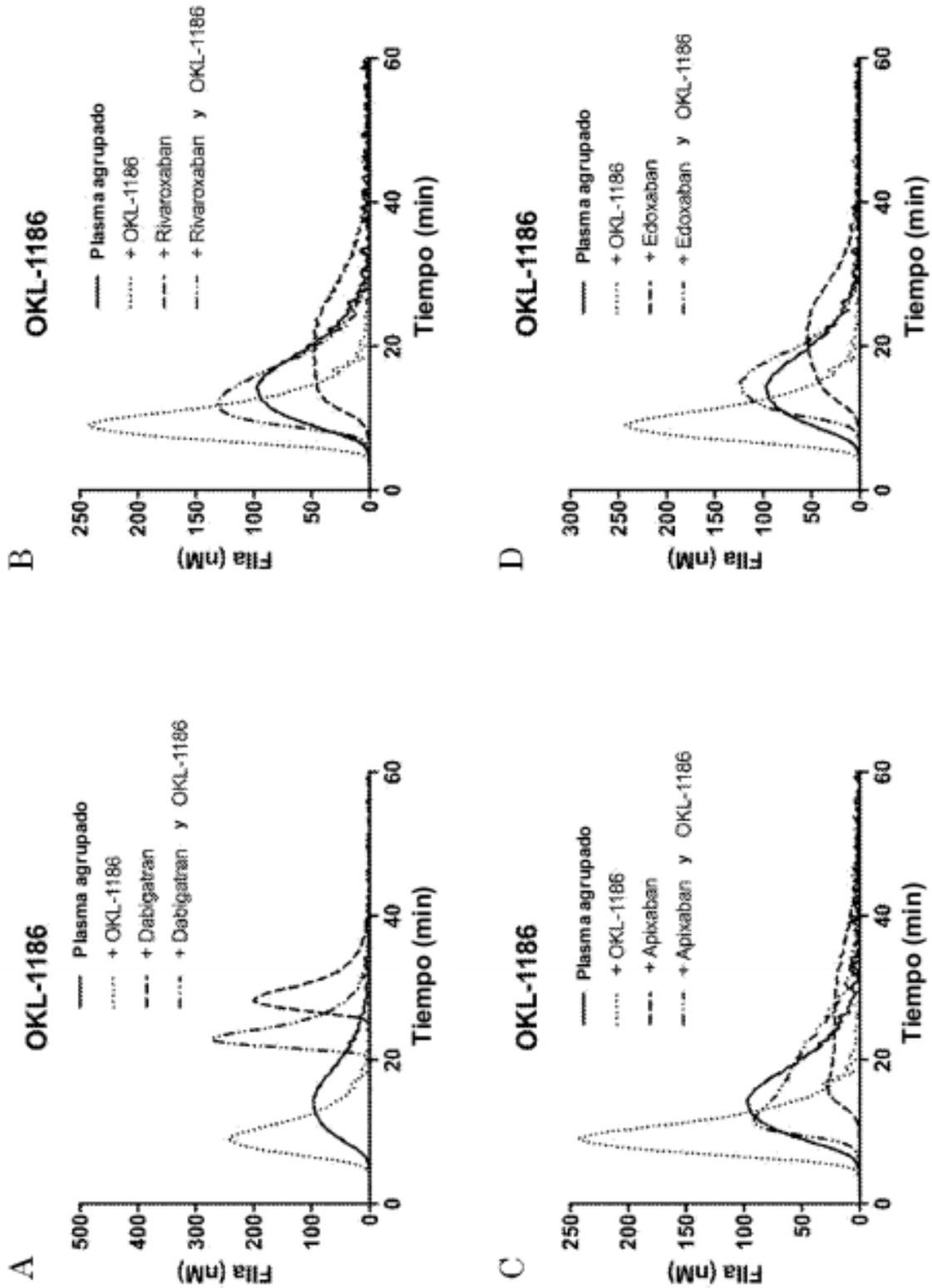


Figura 14

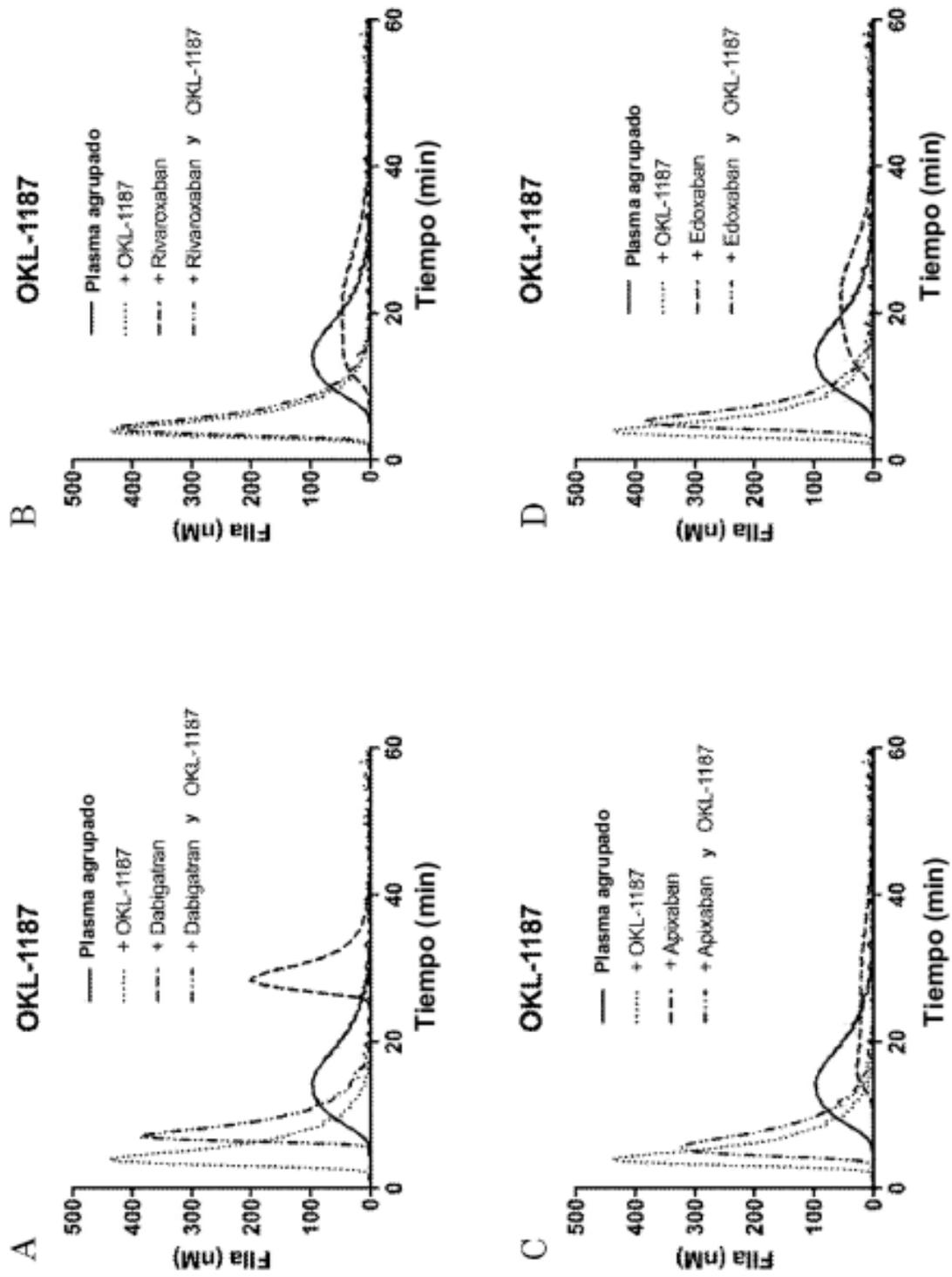


Figura 15

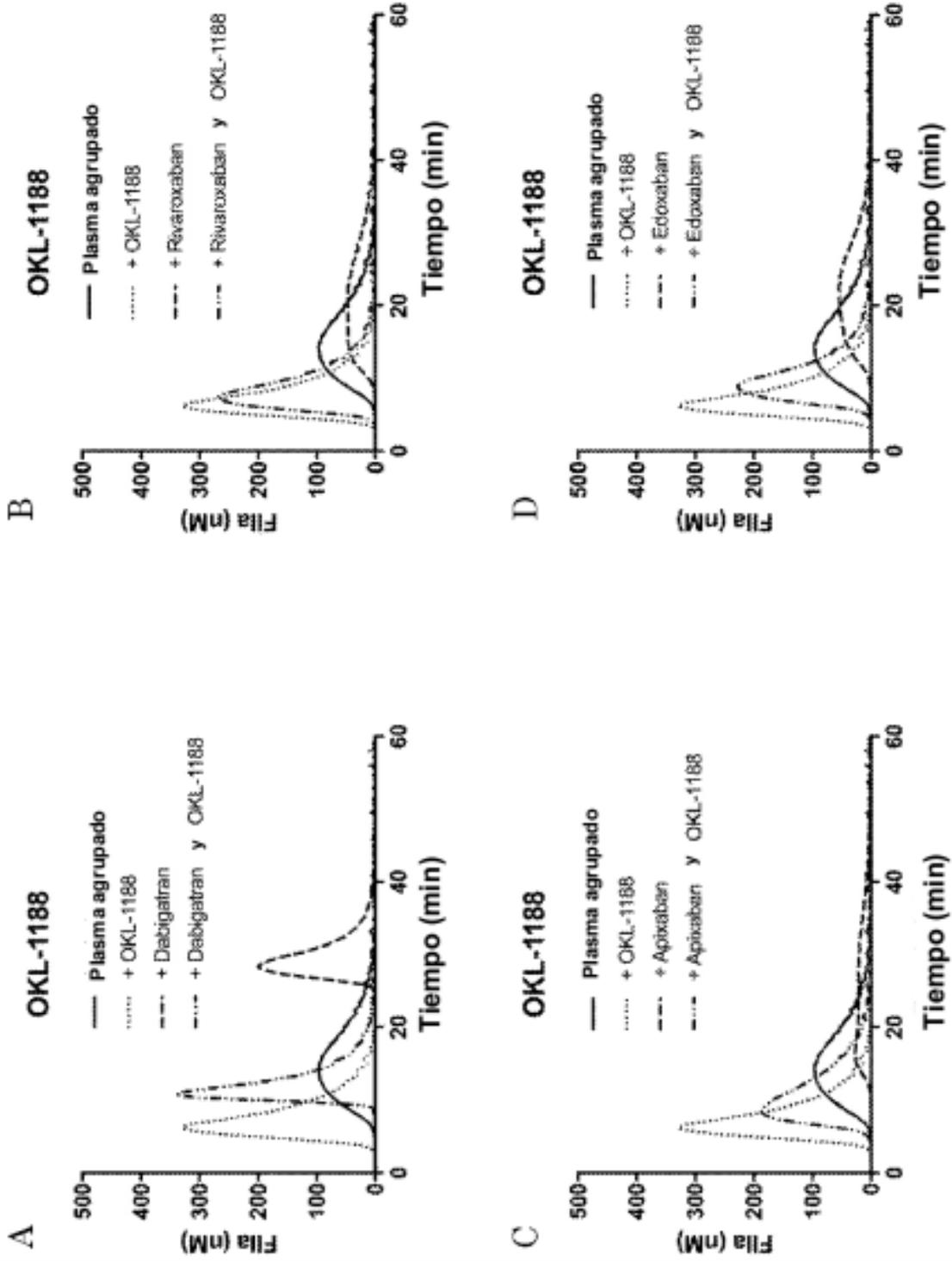


Figura 16

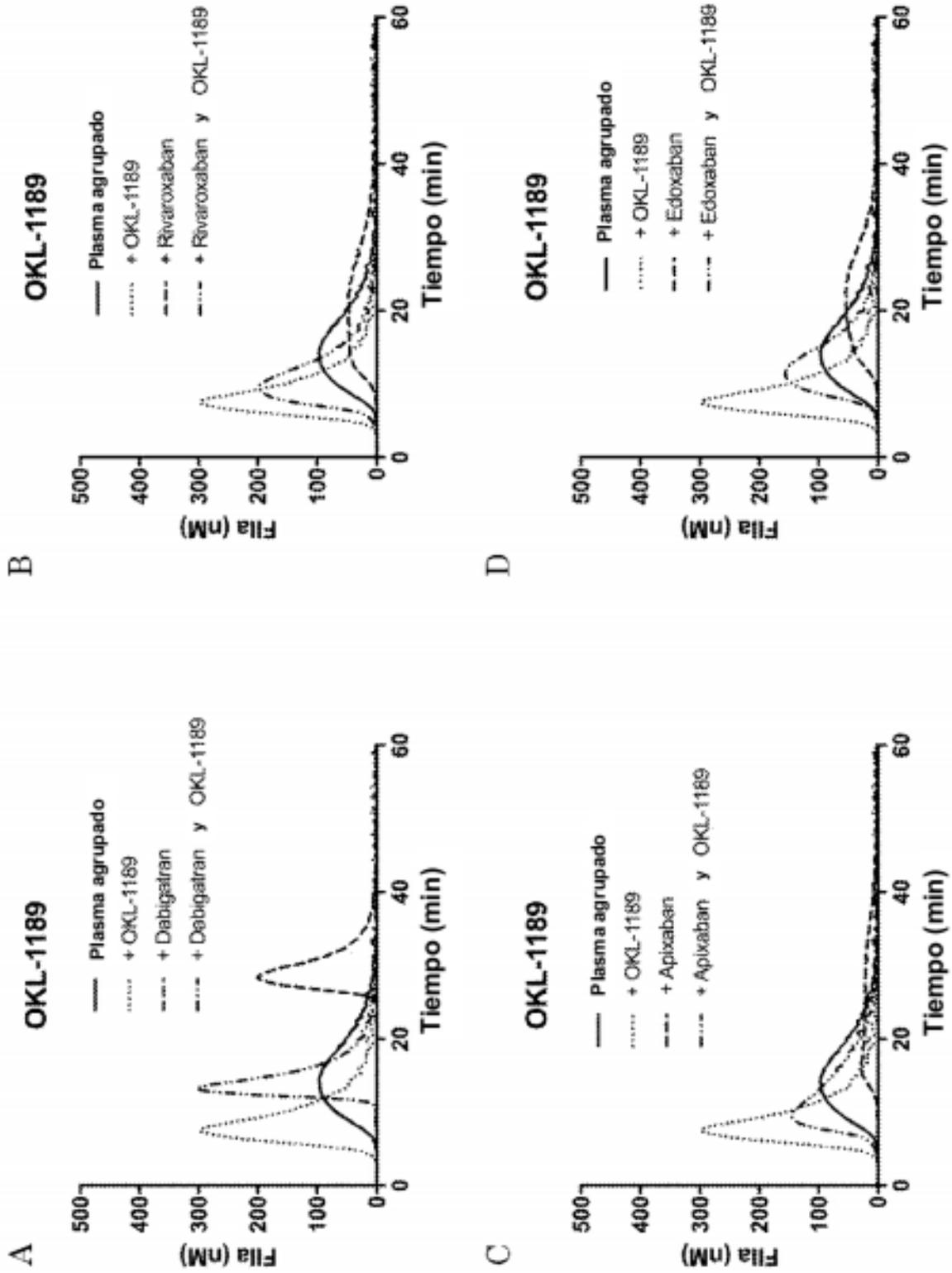


Figura 17

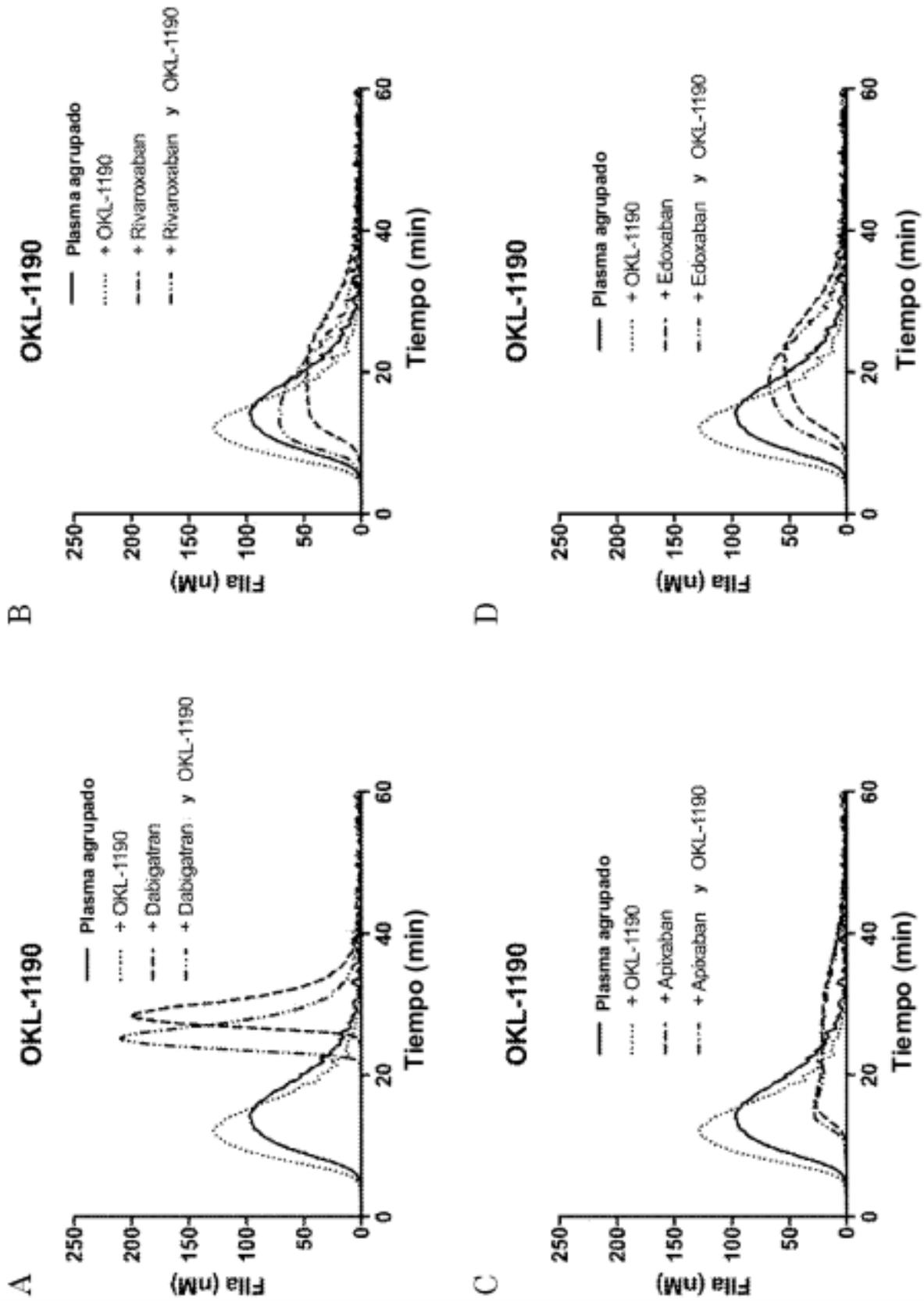


Figura 18

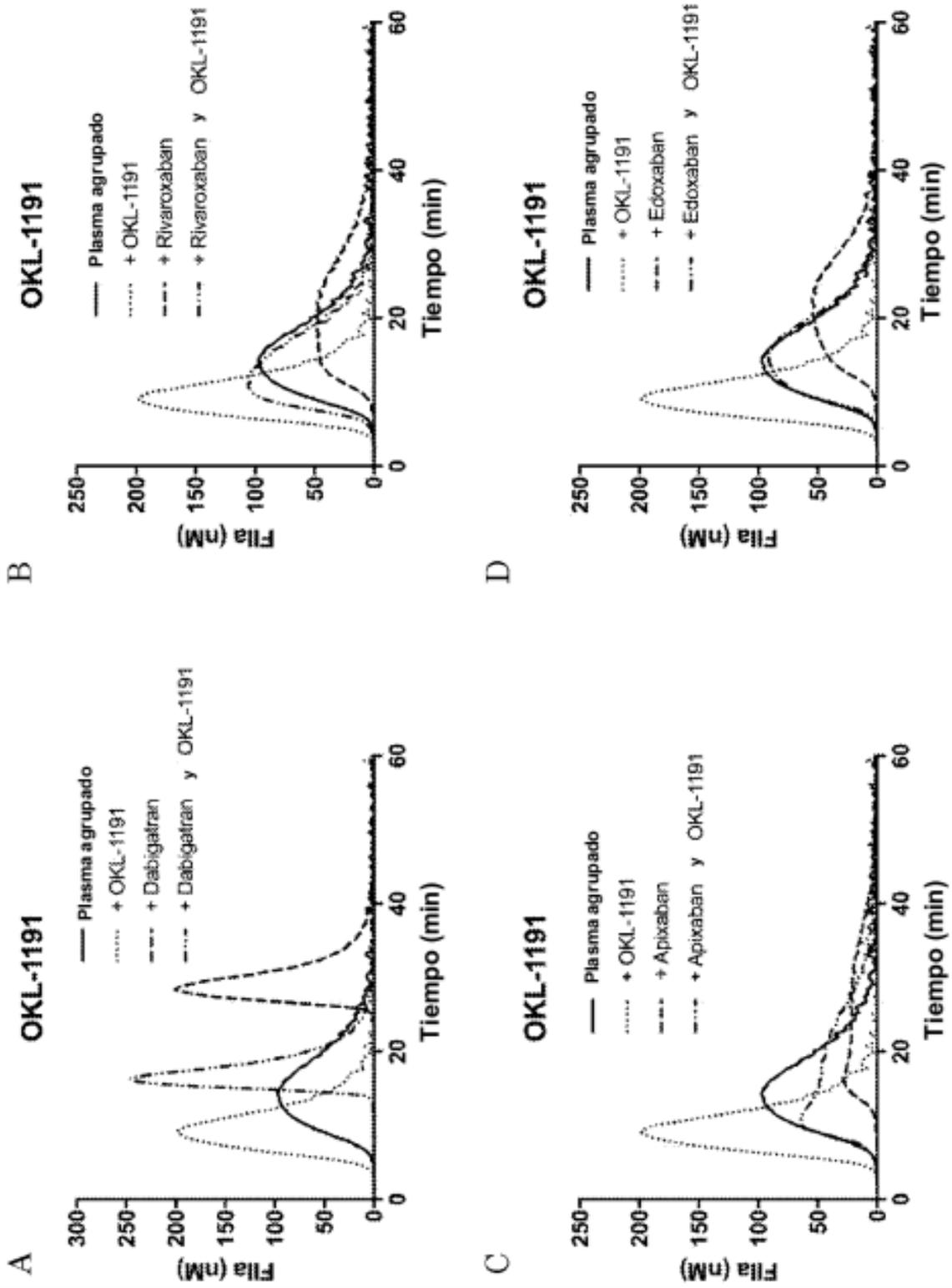


Figura 19

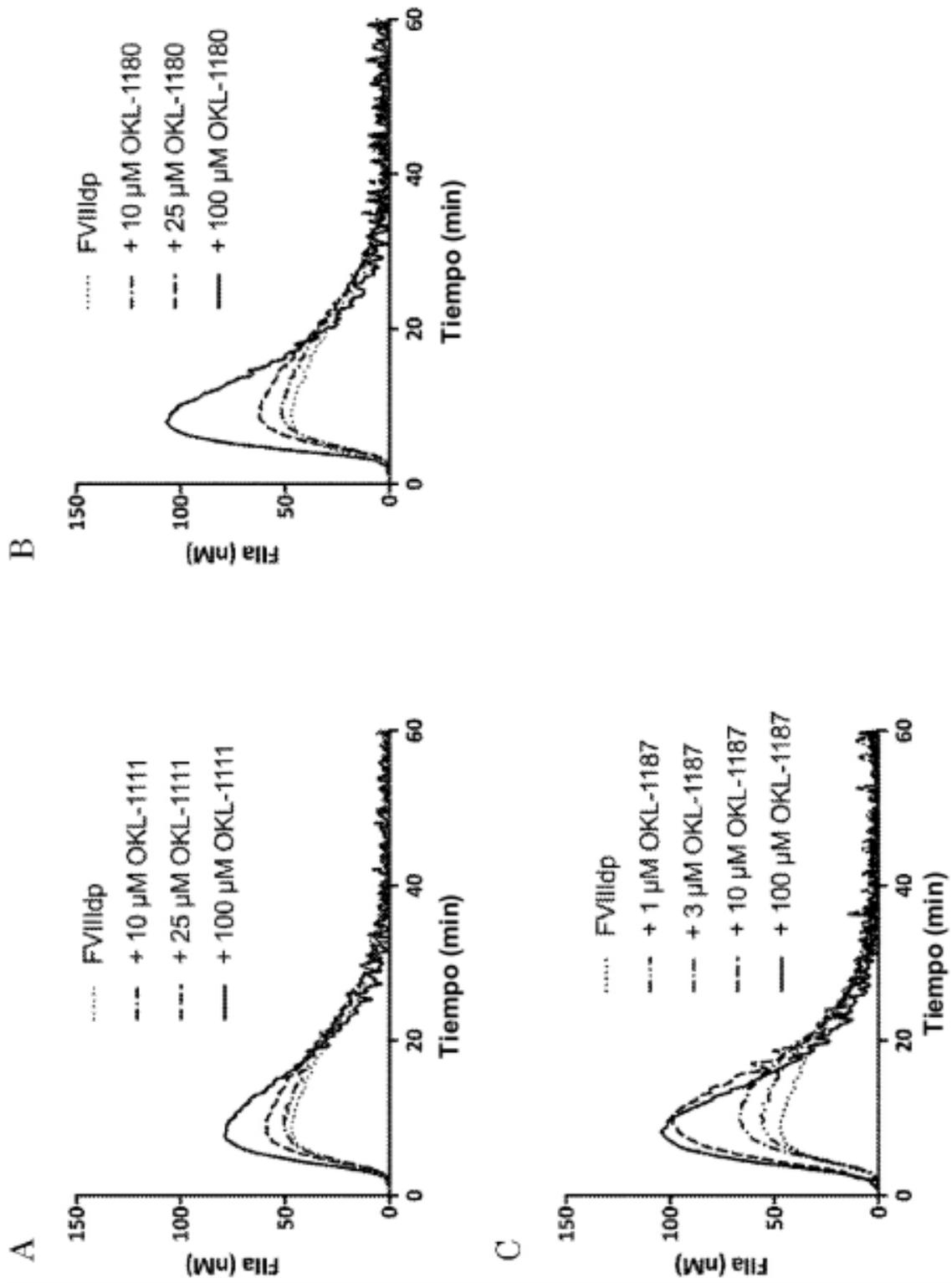


Figura 20

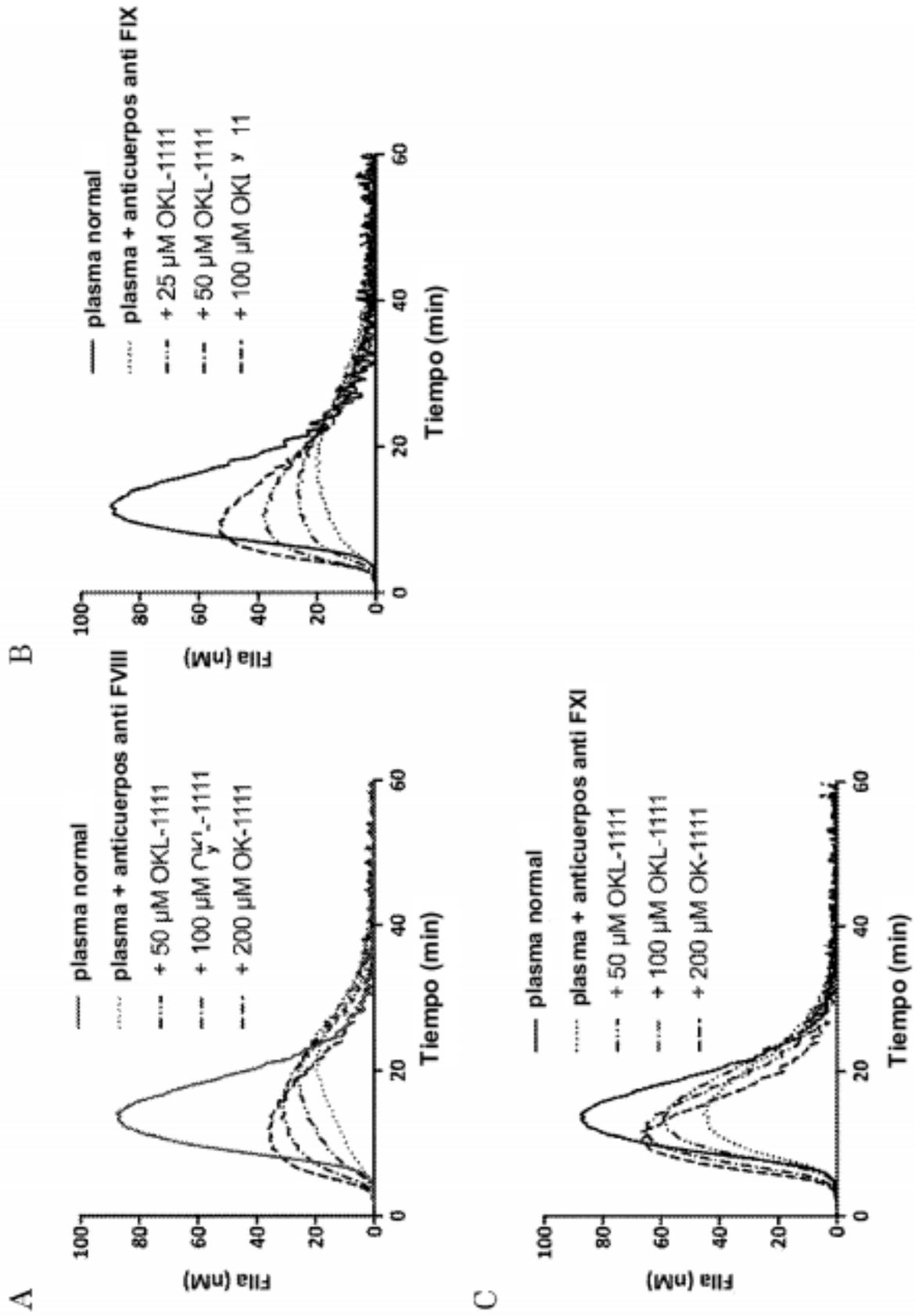


Figura 21

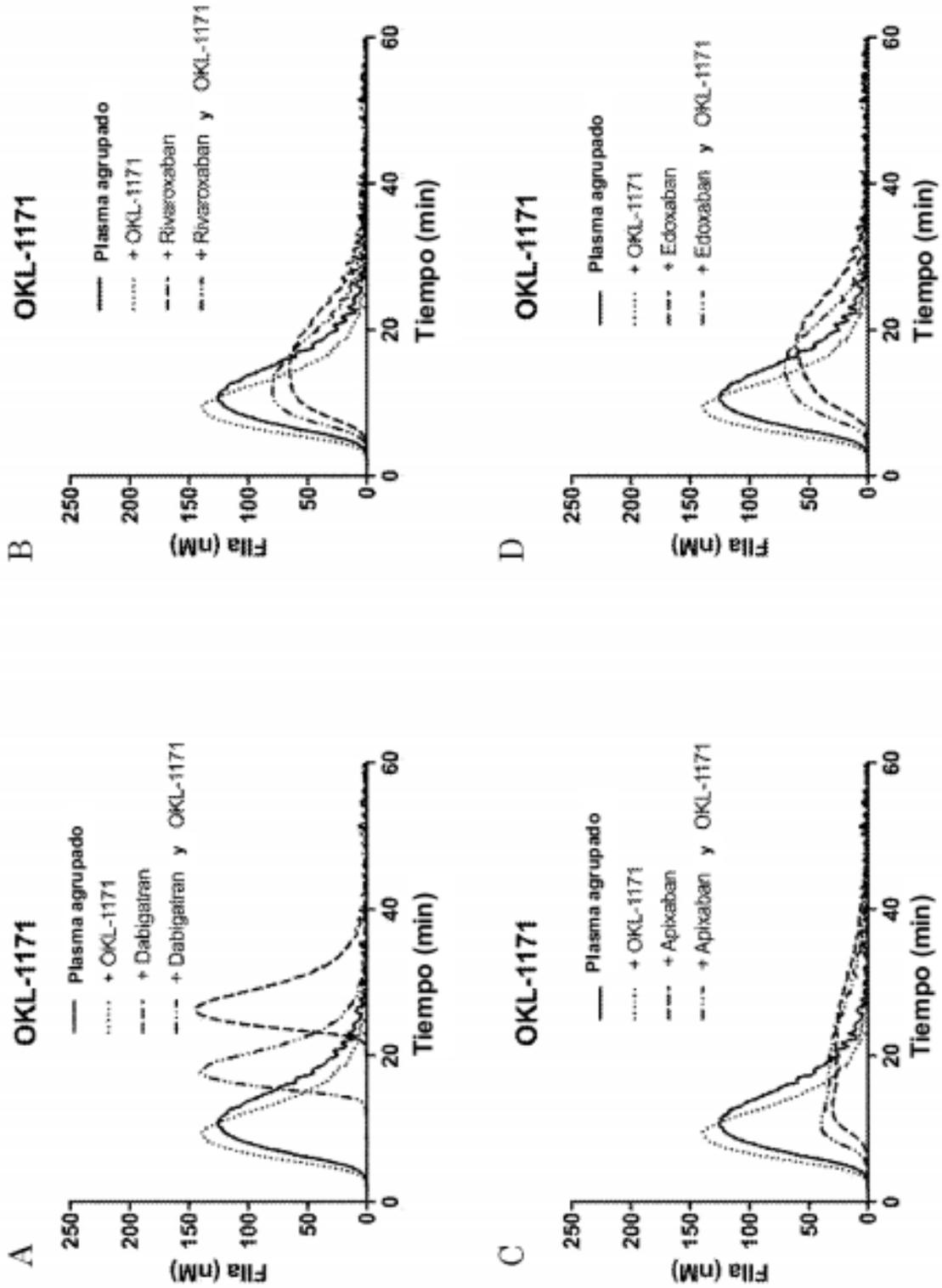


Figura 22

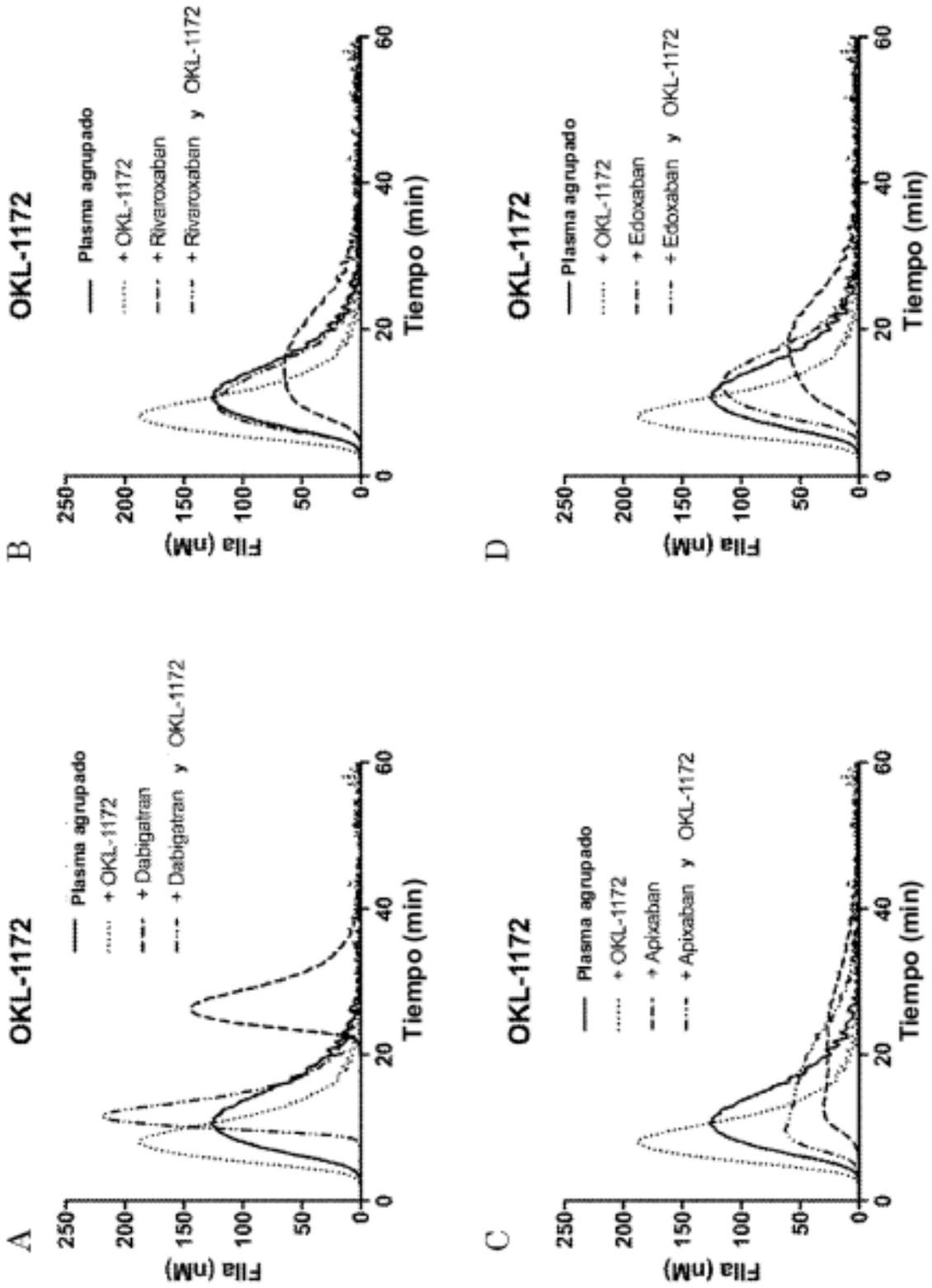


Figura 23

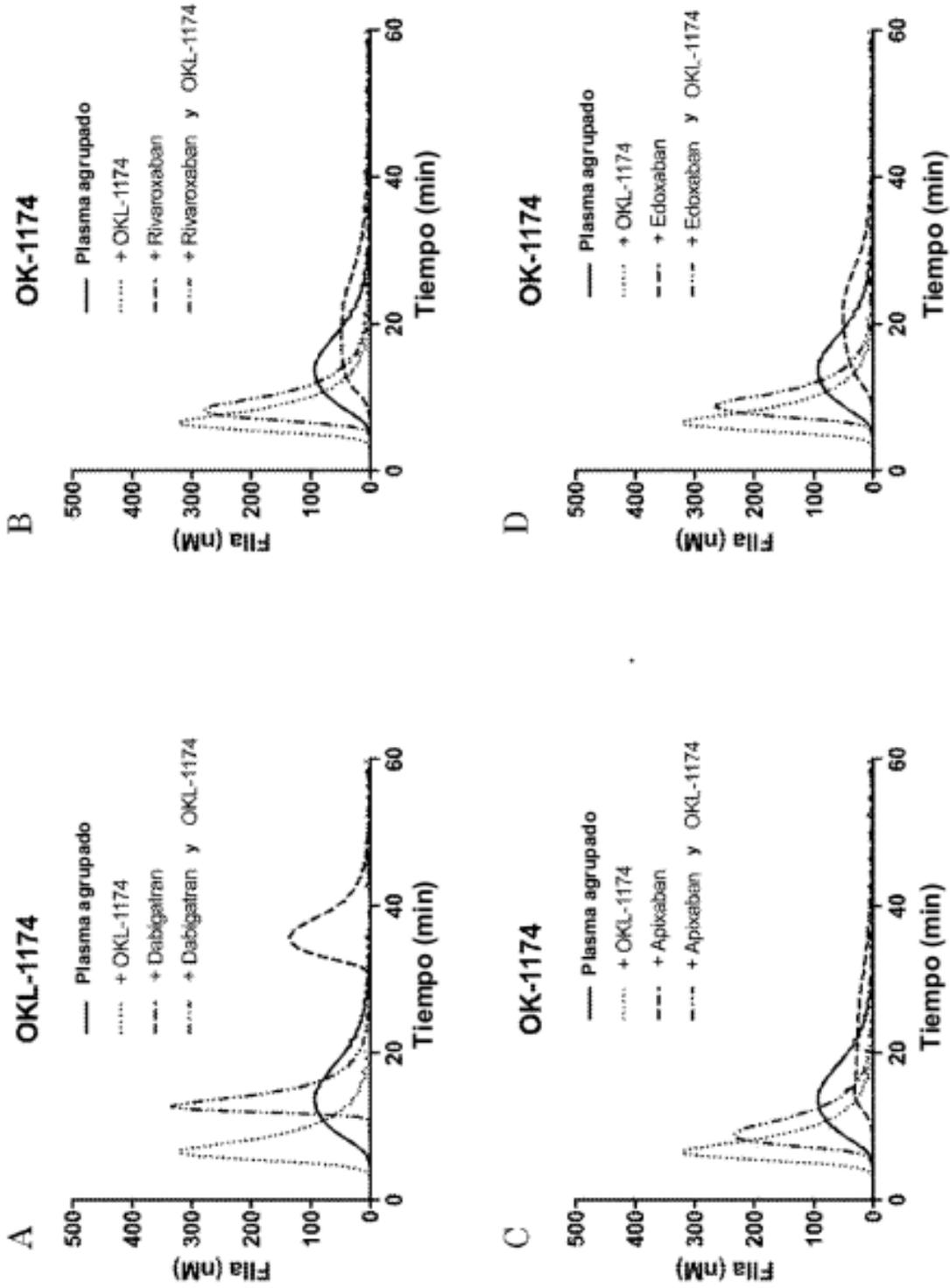


Figura 24

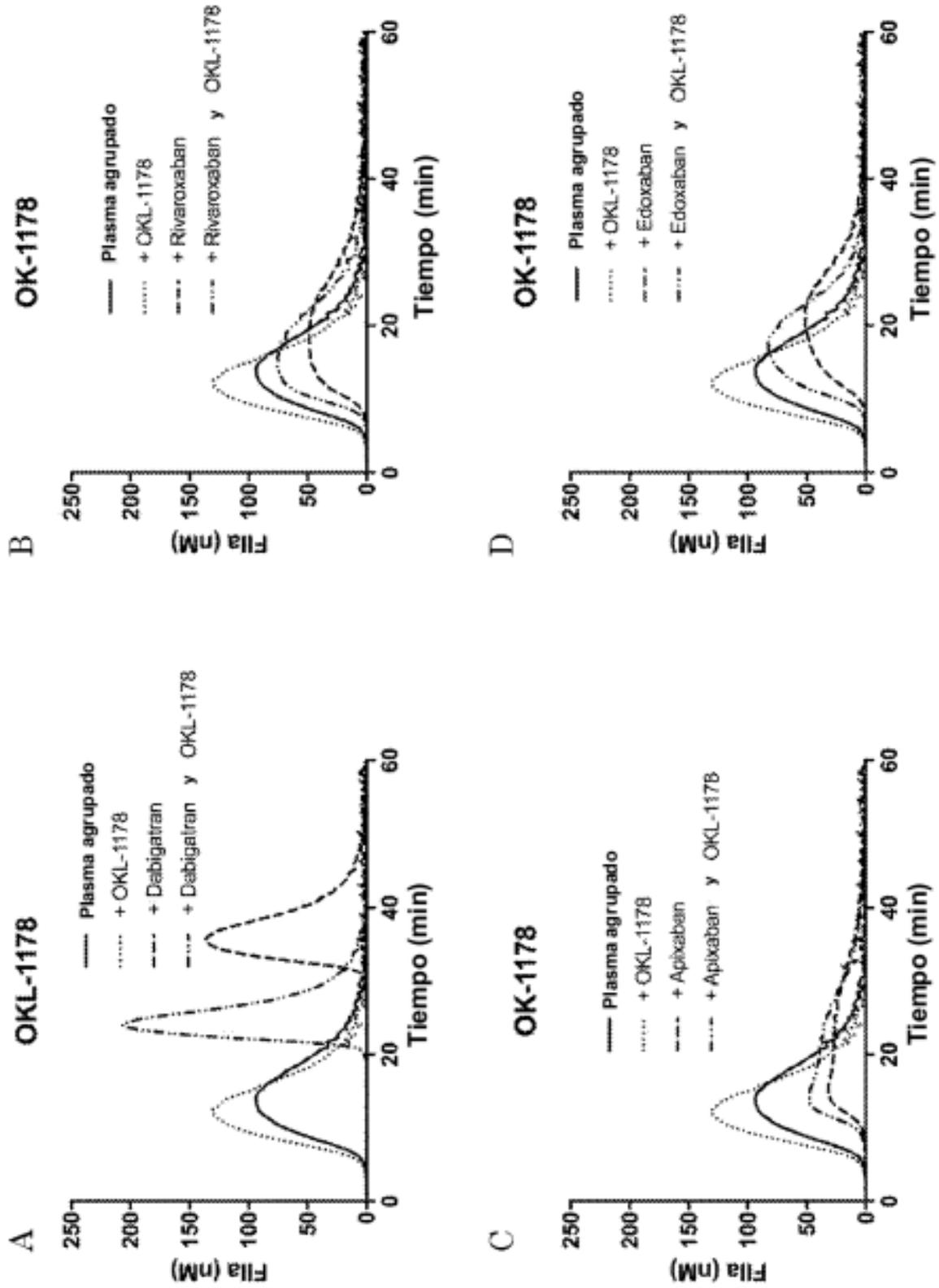


Figura 25

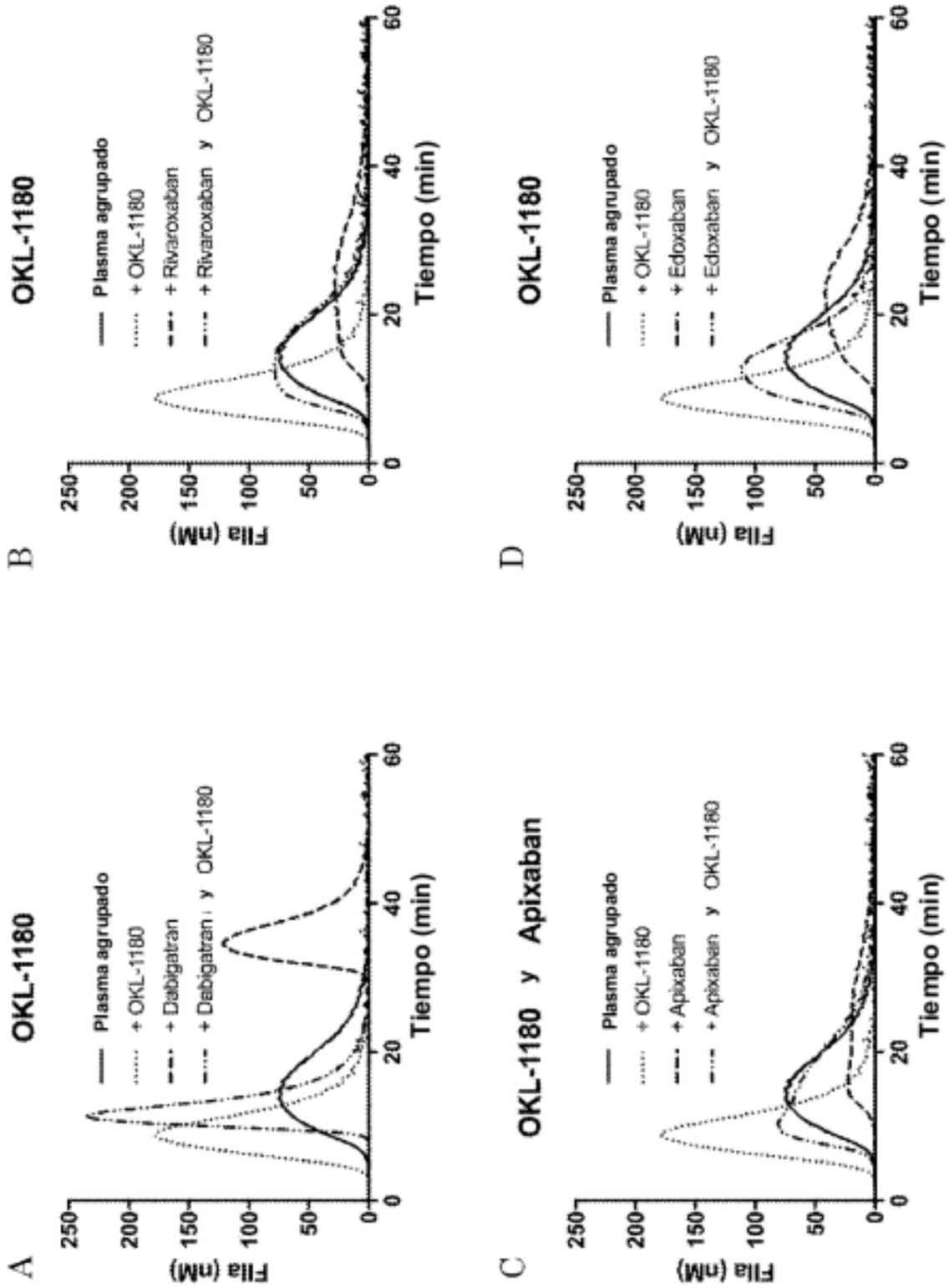


Figura 26

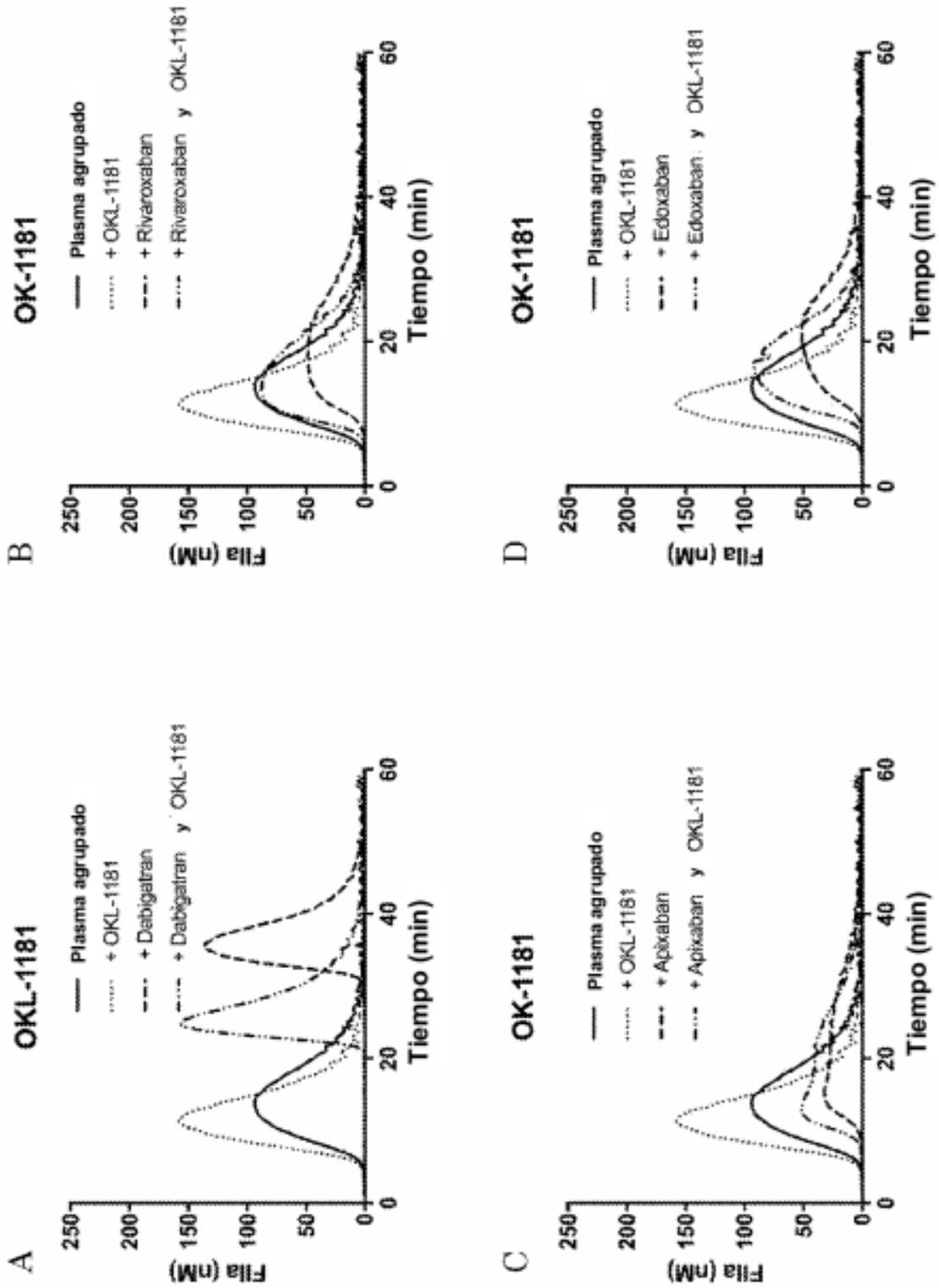


Figura 27

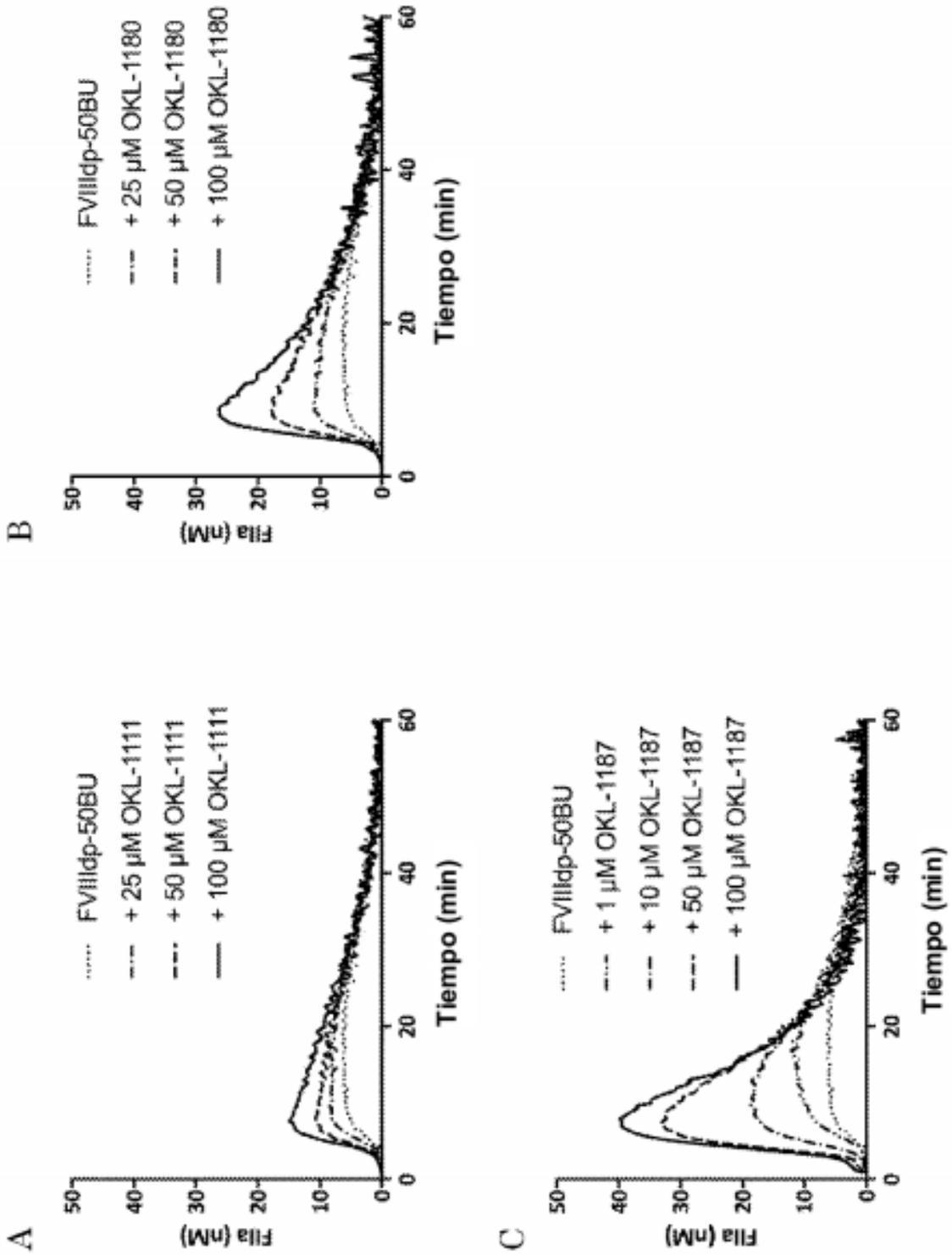


Figura 28

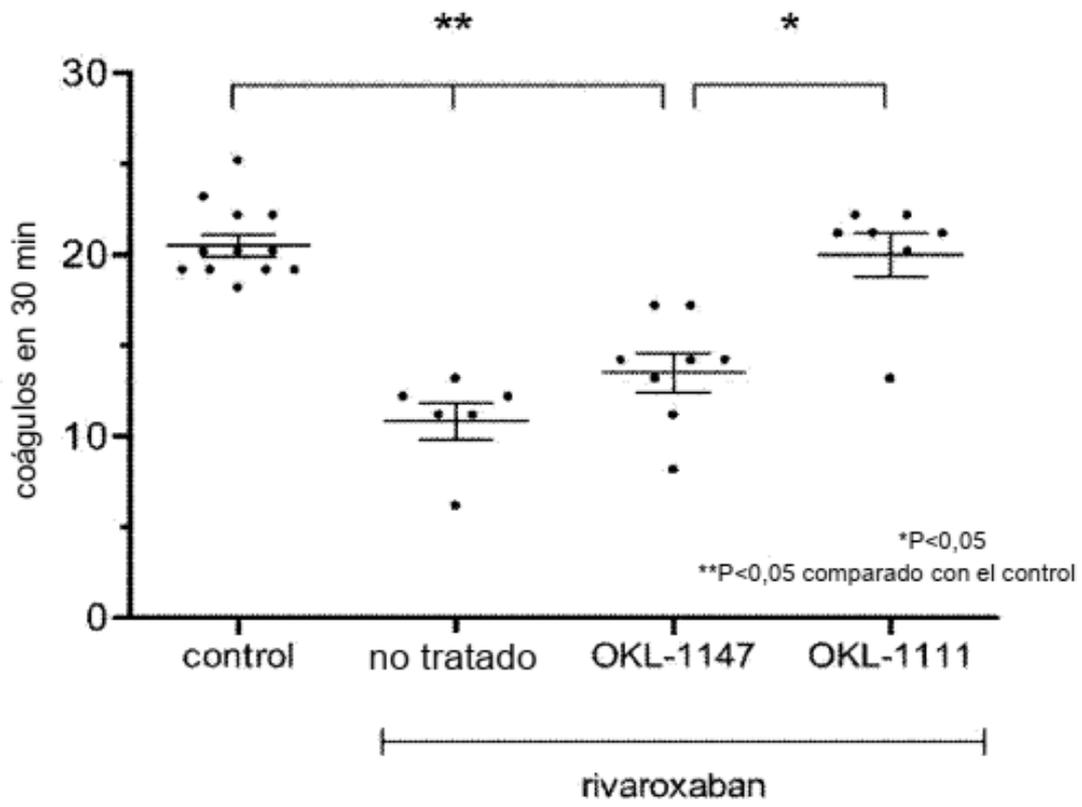


Figura 29

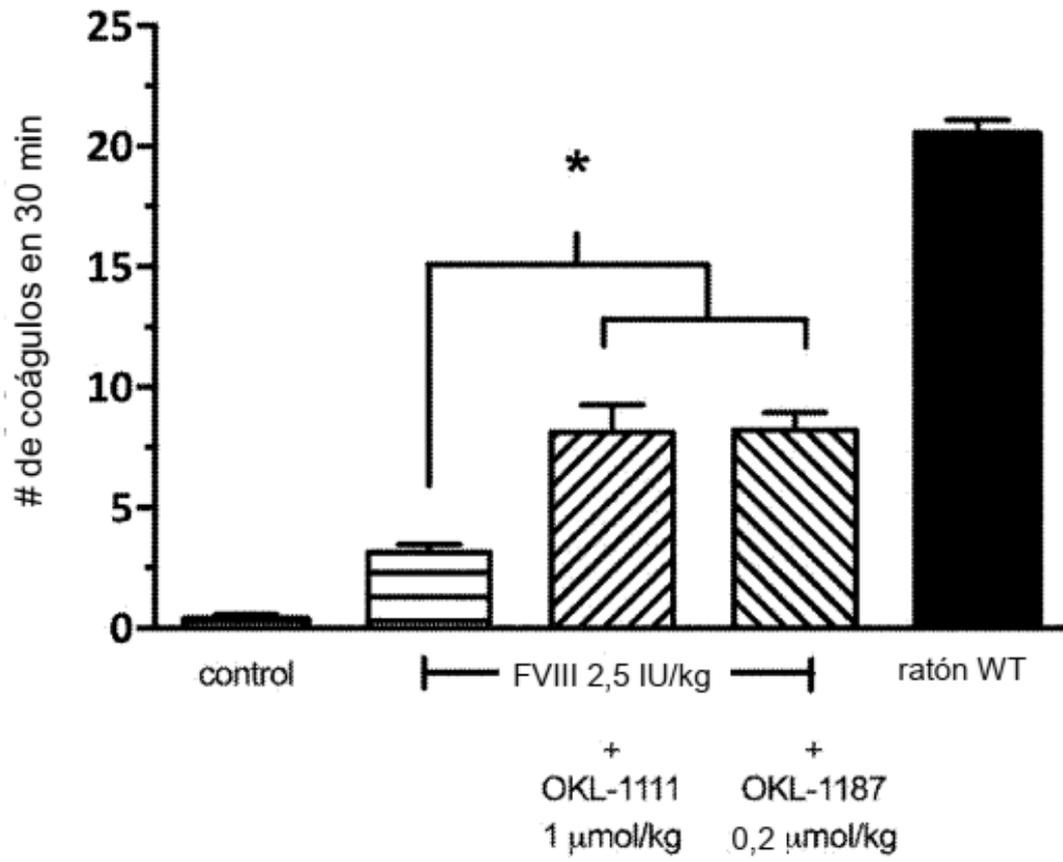


Figura 30