

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 400**

21 Número de solicitud: 201831072

51 Int. Cl.:

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

07.11.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.05.2020

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (70.0%)**

C/ Serrano, 117

28006 Madrid ES;

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID (20.0%) y

**CENTRO DE INVESTIGACIONES ENERGÉTICAS,
MEDIOAMBIENTALES Y TECNOLÓGICAS**

(CIEMAT) (10.0%)

72 Inventor/es:

**SÁNCHEZ-PUELLES GONZÁLEZ-CARVAJAL,
José María;**

BOTELLA CUBELLS, Luisa María;

AGUADO SÁNCHEZ, Tania;

DEL RÍO NECHAEVSKY, Marcela;

GARCÍA MARTÍN, Adela;

GARCÍA DIEZ, Marta;

LARCHER LAGUZZI, Fernando y

CARRETERO TRILLO, Marta

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **INHIBIDORES DE TGF- β 1 Y PRODUCTORES DE ENDOGLINA PARA SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE EPIDERMÓLISIS BULLOSA**

57 Resumen:

Inhibidores de TGF- β 1 y productores de endoglina para su uso en el tratamiento de epidermólisis bullosa.

La presente invención se refiere a un fármaco inhibidor de la ruta de TGF- β 1 y estimulador de endoglina o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de genodermatosis, tales como la epidermólisis bullosa (EB).

ES 2 759 400 A1

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de TGF-β1 y productores de endoglina para su uso en el tratamiento de epidermólisis bullosa

5

La presente invención se refiere al reposicionamiento de fármacos moduladores de la ruta de TGF-β1 y estimuladores de la expresión de endoglina, particularmente raloxifeno, bazedoxifeno y N-acetilcisteína, para su uso en el tratamiento de fibrosis tales como la epidermólisis bullosa (EB).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Las proteínas que integran el factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF-β1) regulan la función celular y tienen un papel clave en la carcinogénesis y la fisiopatología de las fibrosis.

20

La Epidermólisis ampollosa (EB; OMIM: 120120) comprende a un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de enfermedades raras de piel caracterizadas por la formación de ampollas cutáneas, espontáneas o inducidas por un trauma mínimo (Fine el al 2009: Fine, Jo-David, Hintner, Helmut. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy. SpringerWienNewYork. 2009, 338 p ISBN:978-3-211-792-70-4). En función del plano de ruptura por el que se produce la ampolla, se definen tres tipos de EB: simple (EBS), juntural (EBJ), distrófica (EBD) y mixta (EBM). La prevalencia de EB en Europa se estima que es 0,60 por cada 10.000 individuos (Fine et al 2009). Tanto la forma EBD recesiva (EBDR) como la forma EBD dominante (EBDD) son causadas por mutaciones en el gen COL7A1 que codifica para la proteína Colágeno VII (C7). Esta proteína es el componente principal de las fibrillas de anclaje que engarzan el colágeno de tipo I de la dermis con proteínas de la membrana basal subepidérmica tales como la laminina 332 actuando como un verdadero adhesivo dermo-epidérmico no solo en la piel sino en mucosas como la esofágica. La ausencia o disminución pronunciada de C7 es la característica principal de la EBDR y su determinación establece un diagnóstico molecular primario de la patología.

35

En el desarrollo de la patogénesis de EB se postula una conexión entre el déficit de

C7 y una exacerbada biodisponibilidad y sobreexpresión de TGF- β 1 (Guerra et al 2017: Guerra L, Odorisio T, Zambruno G, Castiglia D. Stromal microenvironment in type VII collagen-deficient skin: The ground for squamous cell carcinoma development. *Matrix Biol.* 2017 63, 1-10). Análisis proteómicos de muestras de

5 pacientes con EB revelan una elevada expresión en los niveles de varias proteínas de la matriz extracelular como Tenascina C, que alteran la rigidez de la matriz, así como de TNF-alfa e IL-6 relacionados con inflamación mediada por TGF- β 1. Estas evidencias indican que el estroma aberrante en EBDR jugaría un papel crítico en la fibrosis y el desarrollo de tumores agresivos y que su normalización sería una vía

10 terapéutica fundamental. El complejo receptor de TGF- β 1 está formado por el receptor tipo II (T β RII), el receptor tipo I (ALK5) y el correceptor Endogлина.

La endogлина modula la activación de la fosforilación de ALK5 por parte del receptor T β RII, tras la unión del ligando TGF- β 1 (Santibañez y cols 2011: Santibañez JF,

15 Quintanilla M, Bernabeu C. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *ClinSci (Lond)*. 2011 Sep;121(6):233-51). El exceso de producción del ligando TGF- β 1, puede ser contrarrestado, por un aumento de endogлина, de manera que se prevenga, de este modo, la fosforilación de los coactivadores Smad2/3 y de sus genes diana implicados en fibrosis (síntesis

20 de colágeno, fibronectina, proteínas de matriz extracelular). Estos procesos dan lugar en fibroblastos a la síntesis de matriz extracelular que puede ser exacerbada en procesos profibróticos (exceso de TGF- β 1) como sería el caso de la EBDR.

Nyström (Nyström et al. 2015: Nyström A, Thriene K, Mittapalli V, Kern J S, KiristiD,

25 Dengjel J &Brucker-Tuderman L. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. *EMBO Molecular Medicine* 2015, 7: 1211-1228.) han demostrado que los ratones modelo de la enfermedad EBDR tienen un exceso de producción de TGF- β 1 en el suero y, que el tratamiento con losartán disminuye su cantidad aunque los efectos secundarios del Losartan pueden limitar

30 su utilización terapéutica (por ejemplo: anemia; mareos, vértigo; hipotensión; alteración renal, fallo renal; astenia, fatiga; hiperpotasemia, aumento de la urea sanguínea, de la creatinina y del potasio séricos; hipoglucemia).

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos tales como raloxifeno (Albiñana et al 2010: Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabéu C,

35 Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT):

Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. ThrombHaemost. 2010 Mar;103(3):525-34) y bazedoxifeno (Zarrabeitia et al., 2016: Zarrabeitia R, Ojeda-Fernandez L, Recio L, Bernabéu C, Parra JA, Albiñana V, Botella LM. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary
5 haemorrhagic telangiectasia. Thromb Haemost. 2016 Jun 2;115(6):1167-77), producen un aumento de los niveles proteicos de endoglina y un descenso en los niveles proteicos de TGF- β 1 en los modelos de endotelio vascular. Otro compuesto que activa la producción de endoglina e inhibe la producción de TGF- β 1 es la N-acetilcisteína (NAC). El antioxidante N-acetilcisteína (NAC) tiene un reconocido valor
10 terapéutico en la inflamación, fibrosis, disfunción endotelial y promueve la síntesis de un gran número de genes mediante la modulación de la señalización de vías de diferentes quinasas, un concepto útil para el tratamiento de ciertas enfermedades degenerativas (Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. Cell Mol Life Sci. 2003 Jan;60(1):6-20)

15

Por tanto, sería deseable disponer de fármacos que sean eficaces y selectivos para el tratamiento de las fibrosis y en particular de una enfermedad rara como la epidermólisis bullosa (EB) que supongan un aumento en la calidad de vida de los pacientes de estas enfermedades.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto caracterizado por que es inhibidor de la ruta de TGF- β 1 y estimulador de endoglina para su uso en el
25 tratamiento de genodermatosis.

En otra realización la invención se refiere al compuesto según el uso definido anteriormente seleccionado de raloxifeno, bazedoxifeno y N-acetilcisteína, y preferiblemente seleccionado de raloxifeno y N-acetilcisteína.

30

En otra realización la invención se refiere al compuesto según el uso definido anteriormente, donde la enfermedad se selecciona de epidermólisis bullosa (EB).

En otra realización la invención se refiere al compuesto según el uso definido
35 anteriormente, donde la EB se selecciona de EB simple (EBS), EB juntural (EBJ), EB

distrófica (EBD) y síndrome de Kindler

En otra realización la invención se refiere al compuesto según el uso definido anteriormente, donde la EBD se selecciona de EBD recesiva (EBDR) y EBD
5 dominante (EBDD).

En otra realización la invención se refiere al compuesto según el uso definido anteriormente, donde el compuesto se selecciona de raloxifeno, bazedoxifeno y N-acetilcisteína, preferiblemente donde el compuesto raloxifeno y N-acetilcisteína, para
10 el tratamiento de genodermatosis, preferiblemente para el tratamiento de epidermólisis bullosa (EB), más preferiblemente para el tratamiento de EB simple (EBS), EB juntural (EBJ), EB distrófica (EBD) o síndrome de Kindler y aún más preferiblemente para el tratamiento de EBD recesiva (EBDR) o EBD dominante (EBDD).

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos caracterizados por que son inhibidores de la ruta de TGF- β 1 y estimuladores de endogлина para su uso en el tratamiento de genodermatosis y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso definido anteriormente.

20 Así pues, la presente invención demuestra que el tratamiento de los fibroblastos de pacientes de EBDR con Raloxifeno y NAC provoca la sobreexpresión de endogлина y, podría está asociado con la represión observada de los niveles de TGF- β 1 y de sus dianas de matriz celular. En este sentido, los resultados muestran que los niveles de la
25 forma activa de TGF- β 1 en el suero de los pacientes de EB probados es un biomarcador de la enfermedad. Al disminuir la expresión de TGF- β 1 activo, los genes de matriz extracelular que regula (colágeno tipo 1, tenascina, decorina, fibronectina, periostina, TGF- β 1) son reprimidos y la matriz extracelular se normalizaría.

30 Este mecanismo farmacológico de represión de los niveles de TGF- β 1 y la consiguiente regulación de las proteínas de matriz celular, justifica la protección de estos fármacos en los procesos fisiopatológicos de fibrosis.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus
35 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o

pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1 Determinación de los niveles de TGF- β 1 activo en 23 sueros de pacientes con Epidermólisis Bullosa Recesiva Dominante (EBDR). Niveles de TGF- β 1 activo (A) y total (B) en sujetos sanos y pacientes EBDR.

10

FIG. 2 Raloxifeno y NAC modulan los niveles de proteína de endogлина y de TGF- β 1. El efecto del raloxifeno (0,2nM) and NAC (100uM) en los niveles de endogлина y TGF- β 1 activo y total fue analizado mediante ELISA bajo condiciones de privación de suero y en presencia del fármaco, durante 48h, mediante ELISA. Las figuras 2A, 2C y 2E representan el ratio de cambio (fold change) en los niveles de endogлина y TGF en los fibroblastos de 3 pacientes, Las figuras 2B, 2D y 2F representan la media de dichos cambios en dichos 3 pacientes, *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,001.

15

20

FIG. 3 El raloxifeno y el NAC regulan expresión a nivel mRNA de proteínas asociadas a fibrosis. (A) se midieron los niveles de mRNA de endogлина y TGF- β en fibroblastos de pacientes cultivados en presencia o ausencia de raloxifeno (0,2nM) o NAC (100uM) durante 48h. (B) Niveles de expresión de proteínas asociadas a fibrosis (Tenascina C, Periostina, TGF β 1, TSP y IL-6) medidas por PCR cuantitativa real (qRT-PCR) en las condiciones anteriores. Los niveles de transcrito fueron normalizados con el control de RNA ribosómico ACTB, *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,001.

25

FIG. 4 Ensayo de capacidad contráctil de fibroblastos de 1 paciente EBDR en geles de colágeno en ausencia y presencia de raloxifeno y losartán.

30

FIG. 5 Ensayo de capacidad contráctil de fibroblastos de 4 pacientes de la cohorte EBDR en geles de colágeno en ausencia y presencia de NAC.

FIG. 6 Mecanismos de los fármacos en estudio en fibroblastos de pacientes de EBDR,

35

sobre la ruta de señalización de TGF- β 1, mediante el análisis de la expresión de las proteínas Smad2 y Smad 1/5 fosforiladas. Fibroblastos humanos de pacientes con EBDR fueron transfectados con los vectores promotor-reporte CAGA-luc (A y B) y BRE-luc (C y D). La actividad luciferasa fue medida en las células sin tratar o tratadas con raloxifeno o NAC durante 48h y en la presencia de TGF- β durante las últimas 24h (E) o 3h (F). Se muestran WB representativos. Las figuras A y C representa resultados individuales de 3 pacientes, y B y D la ratio de inducción (fold induction) de los mismos. Los ensayos de luciferasa se realizaron como se indica en Material y Métodos. Como control de carga se empleó Smad2 o Smad1/5 total, la β -actina muestra también un resultado similar. Las diferencias son estadísticamente significativas de acuerdo con el test de Student *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,005.

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del compuesto de la invención.

Ejemplo 1: Determinación de los niveles de TGF- β 1 activo en 23 sueros de pacientes con Epidermólisis bullosa.

La disponibilidad de un total de 23 sueros de pacientes de EBDR seleccionados por edad (entre 18-40 años) y por ser portadores de idéntica mutación en el C7 mutación c.6527insC en el exón 80 del gen *COL7A1*, ha permitido la determinación de los niveles de TGF- β 1. La concentración del TGF- β 1 se determinó mediante inmunoensayo enzimático (ELISA; R & D Systems). Los niveles de TGF- β 1 fueron determinados tanto en sueros no acidificados (TGF- β 1-total) como acidificados (TGF- β 1-activo). En la Figura 1A se puede observar la elevación de los niveles de TGF- β 1 activo en los sueros de los pacientes de EBDR, frente a la prácticamente ausencia (detectable) de la proteína activa en los controles sanos. La Figura 1B muestra los niveles de TGF- β 1 total en los sueros de las muestras analizadas.

Este resultado parecería señalar a la forma activa de TGF- β 1 como un potencial biomarcador diagnóstico y/o de seguimiento y/o pronóstico de la enfermedad, lo que indudablemente tendría una gran trascendencia clínica.

35

Ejemplo 2: Efecto farmacológico del raloxifeno, la N-acetilcisteína (NAC) y el losartán en fibroblastos de pacientes de EBDR.

La Figura 2 (paneles A-C) muestra los niveles detectados de proteínas Endogлина y TGF- β 1 activo y TGF- β 1 total, respectivamente, en los fibroblastos de tres pacientes EBDR tratados con el raloxifeno, la N-acetilcisteína (NAC) y el losartán. Mientras que los niveles de TGF- β 1 total presentan respuestas diversas a los tratamientos según el paciente, la Figura 2B muestra la reducción significativa de los niveles de TGF- β 1 activo con los tres tratamientos farmacológicos. Esta disminución en los niveles de la citoquina activa es especialmente conspicua con el tratamiento con el raloxifeno en los fibroblastos de los pacientes 17 y 31 y con la NAC en el paciente 8. El losartán se presenta especialmente activo en el paciente 31 que parece el más sensible a cualquiera de los tratamientos efectuados.

El tratamiento con estos fármacos (raloxifeno, NAC y losartán) lleva a la elevación de los niveles de endogлина y a la reducción de la expresión del TGF- β 1 activo, en rangos que oscilan entre el 70%-90% con respecto a los controles.

No está descrito que el losartán aumente los niveles de expresión de endogлина ni que raloxifeno y NAC modulen los niveles de TGF- β 1 activo en fibroblastos humanos.

Ejemplo 3: El raloxifeno, la NAC y el losartán reprimen los niveles transcripcionales de las proteínas de matriz Tenascina C, Periostina, y TGF β 1 en fibroblastos de pacientes de EBDR.

El desarrollo de la patogénesis de EBDR se postula una conexión entre el déficit de C7 y una exacerbada biodisponibilidad y sobreexpresión de TGF- β 1 y de los genes regulados por este factor, que incluyen la expresión de proteínas de matriz celular. Los análisis proteómicos de muestras de pacientes con EBDR revelan una elevada expresión en los niveles de varias proteínas relacionadas con inflamación mediada por TGF- β 1 y de proteínas de la matriz extracelular como Tenascina C (Guerra et al 2017). La Figura 3 muestra la disminución de los niveles de mRNA por determinaciones de RT-PCR de las proteínas de matriz celular Tenascina C, Periostina, TGF β 1 y Tromboespondina-1 (TSP1) así como de la de la citoquina

marcadora de inflamación IL-6.

Ejemplo 4: El raloxifeno inhibe la contracción de la superficie de proliferación de los fibroblastos de un paciente de EBDR en geles de colágeno.

5

El ensayo de contracción de colágeno (Ferrer-Mayorga et al 2017: Ferrer-Mayorga G, *et al.* Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer, *Gut* 2017, 66:1449–1462) se utiliza para explorar la activación de los fibroblastos y consiguiente
10 reducción de la superficie ocupada por las células en cultivo, en ausencia de adhesión de a los soportes de las paredes de la placa de ensayo. El raloxifeno inhibe una de las propiedades profibróticas como es la contracción de las fibras de colágeno en gel (ver Figura 4), lo que constituye una característica ilustrativa de la activación de los fibroblastos.

15

Ejemplo 5: La N-acetilcisteína inhibe la contracción de las fibras de colágeno de los fibroblastos en geles de colágeno de cuatro pacientes de EBDR.

El ensayo de contracción de colágeno (Ferrer-Mayorga et al 2017) se utiliza para
20 explorar la activación de los fibroblastos por la reducción de la superficie ocupada por las células en cultivo, en ausencia de adhesión a las paredes de la placa de ensayo (ver panel control en Figura 5). La N-acetilcisteína inhibe una de las propiedades profibróticas como es la contracción de las fibras de colágeno en gel, los que constituye una característica ilustrativa de la activación de los fibroblastos (Figura 5).

25

Ejemplo 6: El raloxifeno y la NAC inhiben los niveles de fosforilación de Smad2/3 y Smad 1/5 fosforilados.

La disminución de producción del ligando TGF- β 1, asociado al aumento de endoglinina
30 (Ejemplo 2) de manera que se prevenga, de este modo, la fosforilación de los coactivadores de la ruta SMAD y, diana implicadas en fibrosis (síntesis de colágeno, fibronectina, proteínas de matriz extracelular). Estos procesos dan lugar en células vasculares a la estabilización de los vasos, y en fibroblastos a la síntesis de matriz extracelular que puede ser exacerbada en procesos profibróticos.

35

Los experimentos con fibroblastos de pacientes de EBDR transfectados transitoriamente tanto con reporteros de Smad 2/3 (CAGA-LUC) como de Smad 1/5 (BRE-LUC), en ausencia y presencia de los fármacos en estudio, demostraron una actividad inhibitoria de todos ellos tanto en la ruta de Smad2/3 como en 1/5 (Figura 6)

5

El raloxifeno y la NAC parecen afectar a la ruta de señalización TGF- β /Smad de forma diferente al Losartan, según los resultados de Nystrom y cols): mientras que el raloxifeno parece inhibir la ruta Smad2/3 de forma selectiva, la NAC inhibe indiscriminadamente tanto ambas rutas, Smad 2/3 y Smad 1/5.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto caracterizado por que es inhibidor de la ruta de TGF- β 1 y estimulador de endoglina para su uso en el tratamiento de genodermatosis.
5
2. El compuesto según el uso de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de raloxifeno, bazedoxifeno y N-acetilcisteína.
3. El compuesto según el uso de la reivindicación 2, donde el compuesto se selecciona de raloxifeno y N-acetilcisteína.
10
4. El compuesto según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la genodermatosis se selecciona de epidermólisis bullosa (EB).
- 15 5. El compuesto según el uso de la reivindicación 4, donde la EB se selecciona de EB simple (EBS), EB juntural (EBJ), EB distrófica (EBD) y síndrome de Kindler.
6. El compuesto según el uso de la reivindicación 5, donde la EBD se selecciona de EBD recesiva (EBDR) y EBD dominante (EBDD).
20
7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos caracterizados por que son inhibidores de la ruta de TGF- β 1 y estimuladores de endoglina para su uso en el tratamiento de genodermatosis y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 6 .

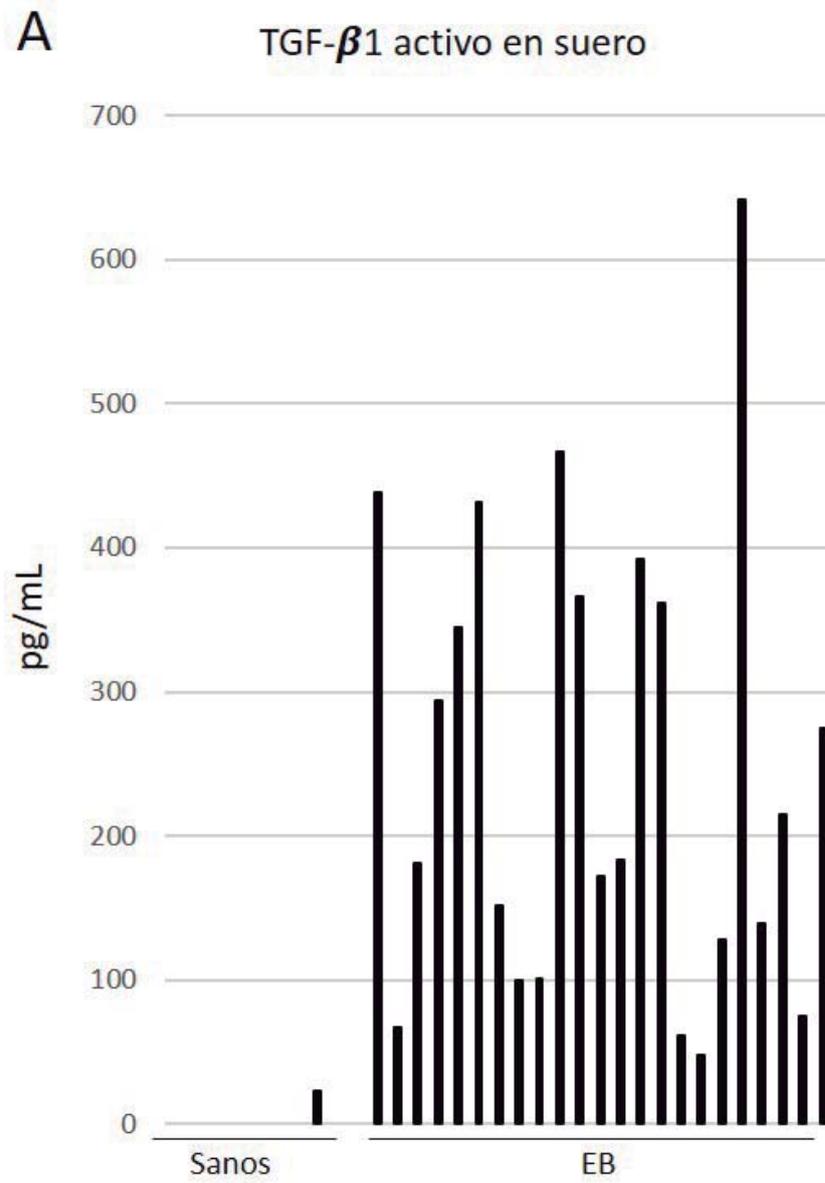


FIG 1A

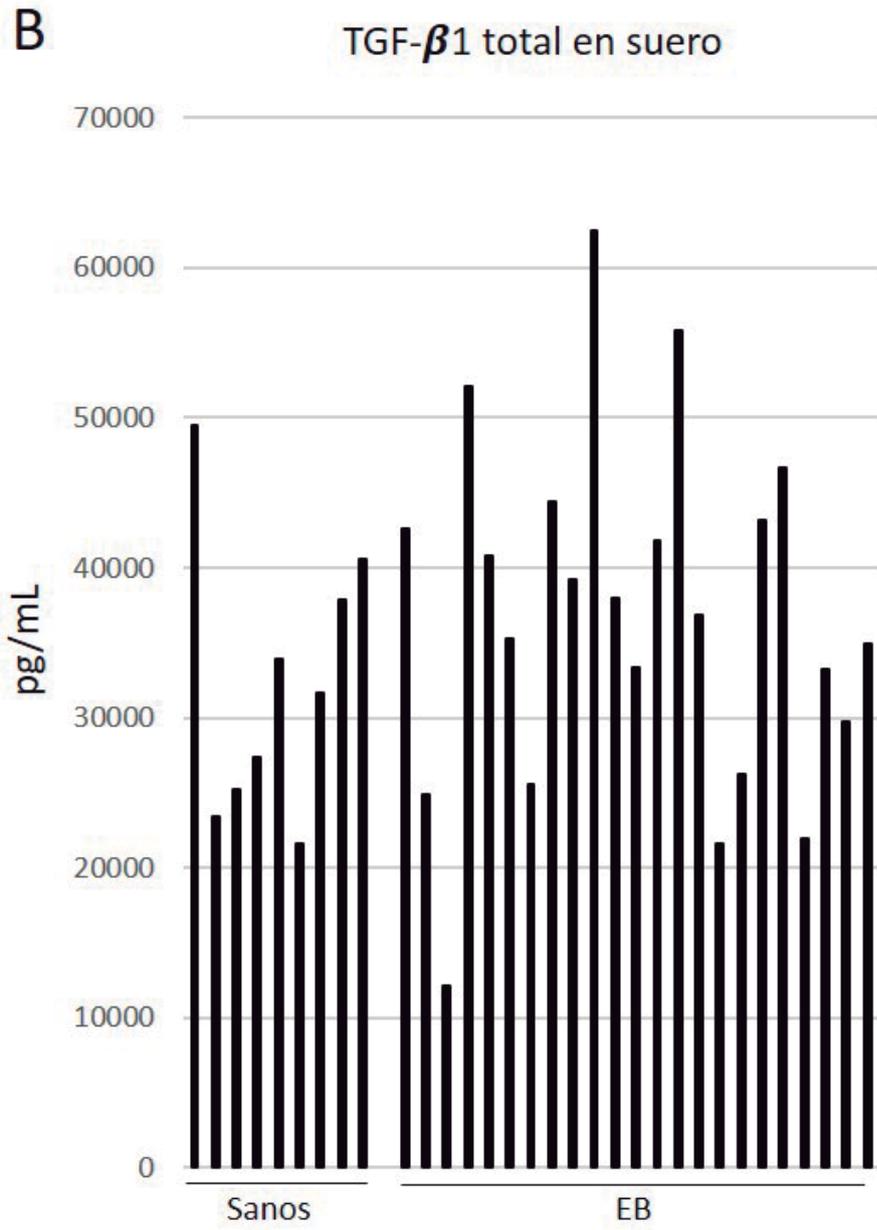


FIG 1B

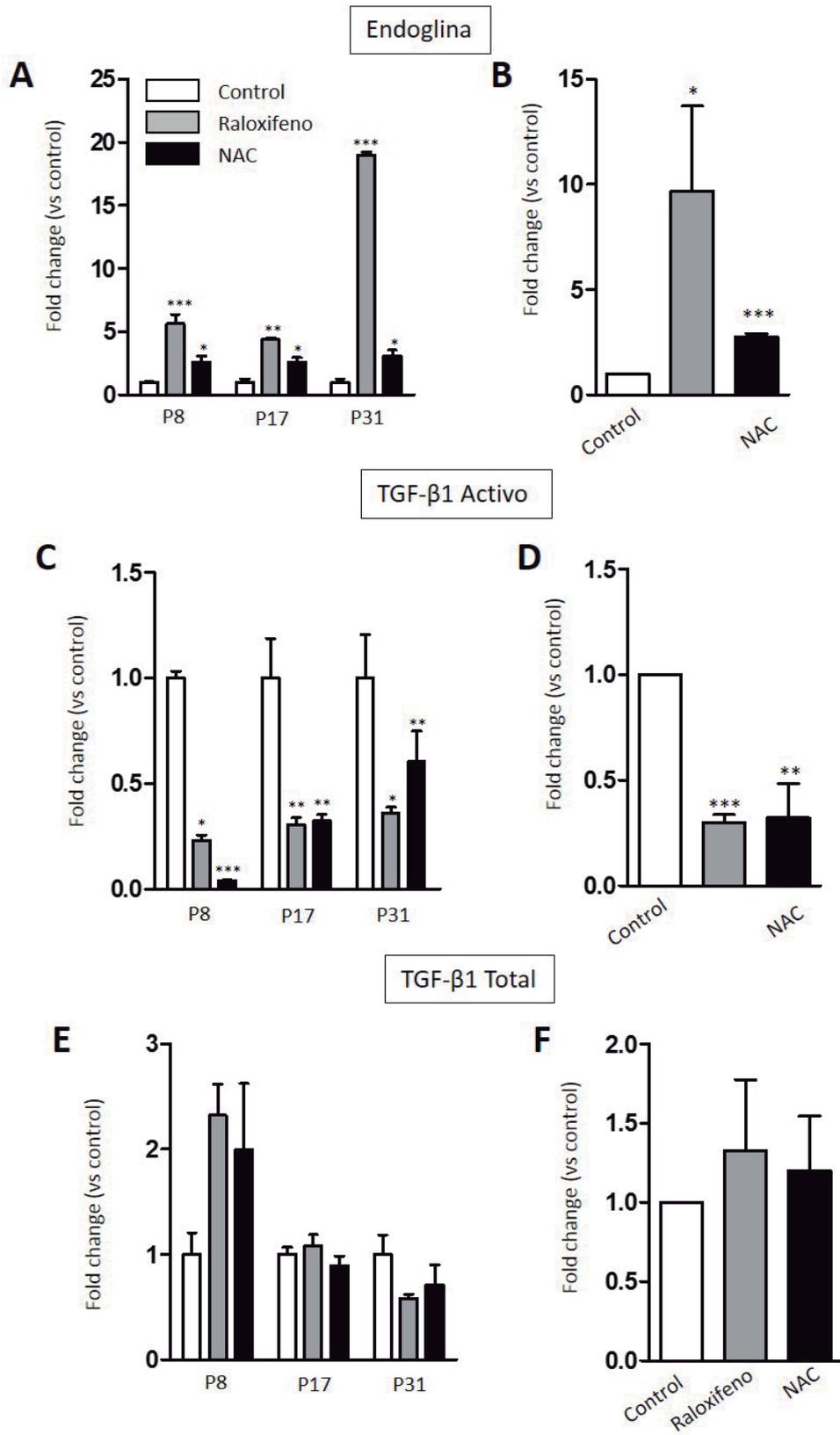


FIG 2

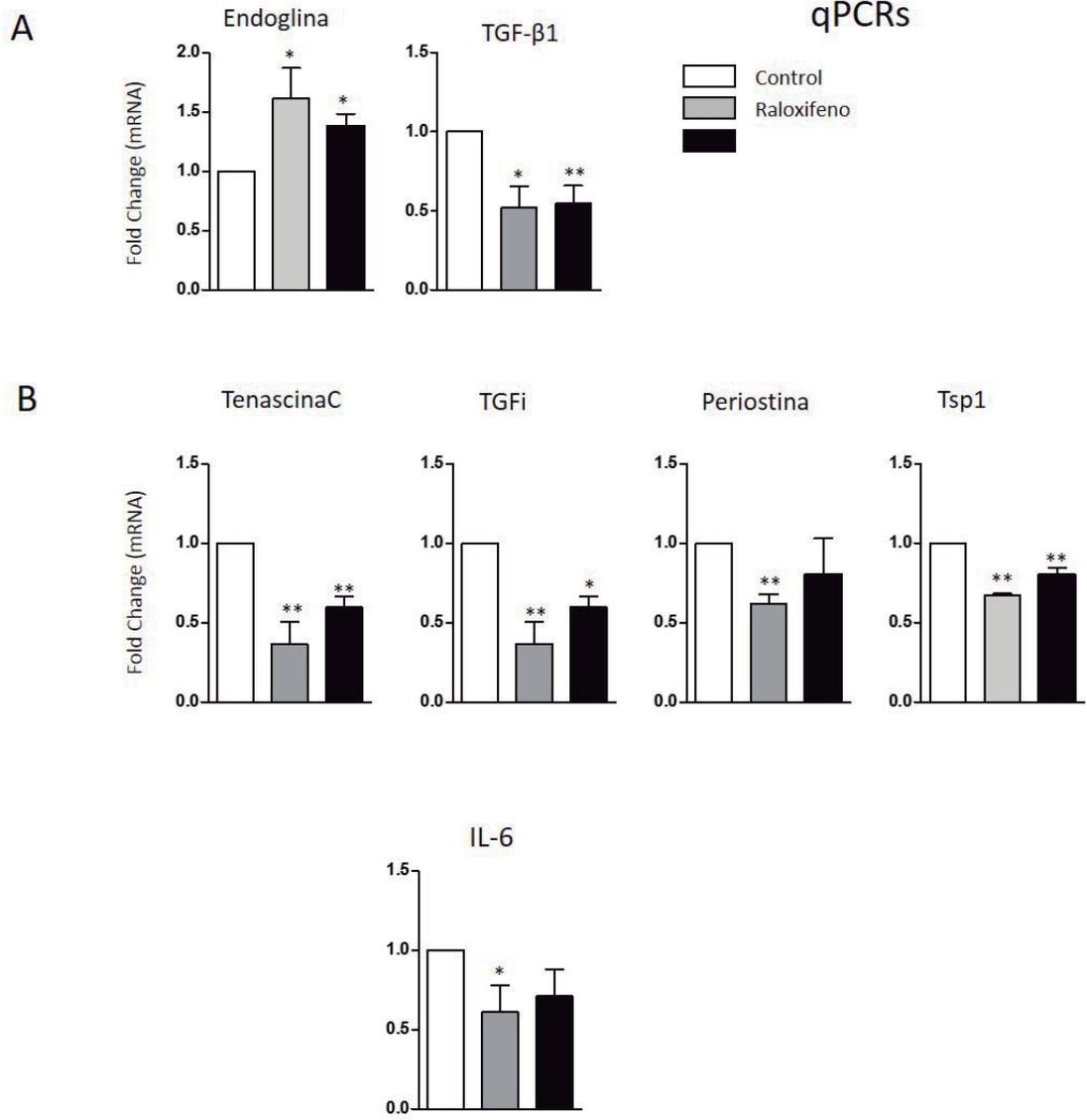


FIG 3

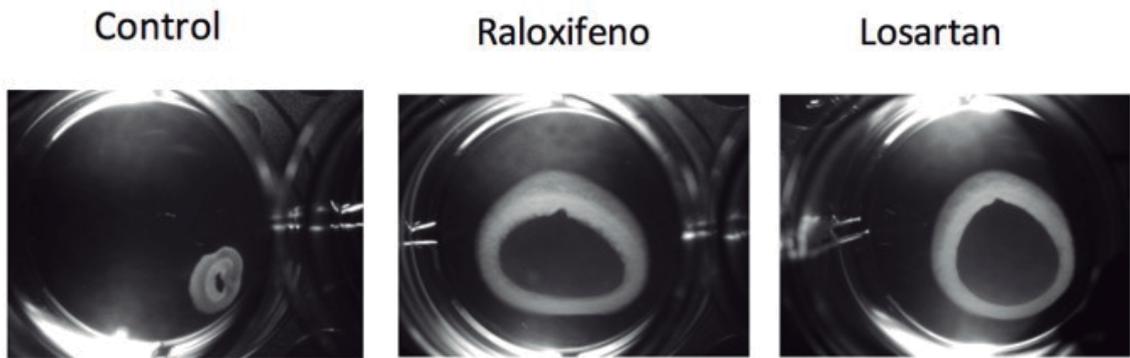


FIG 4

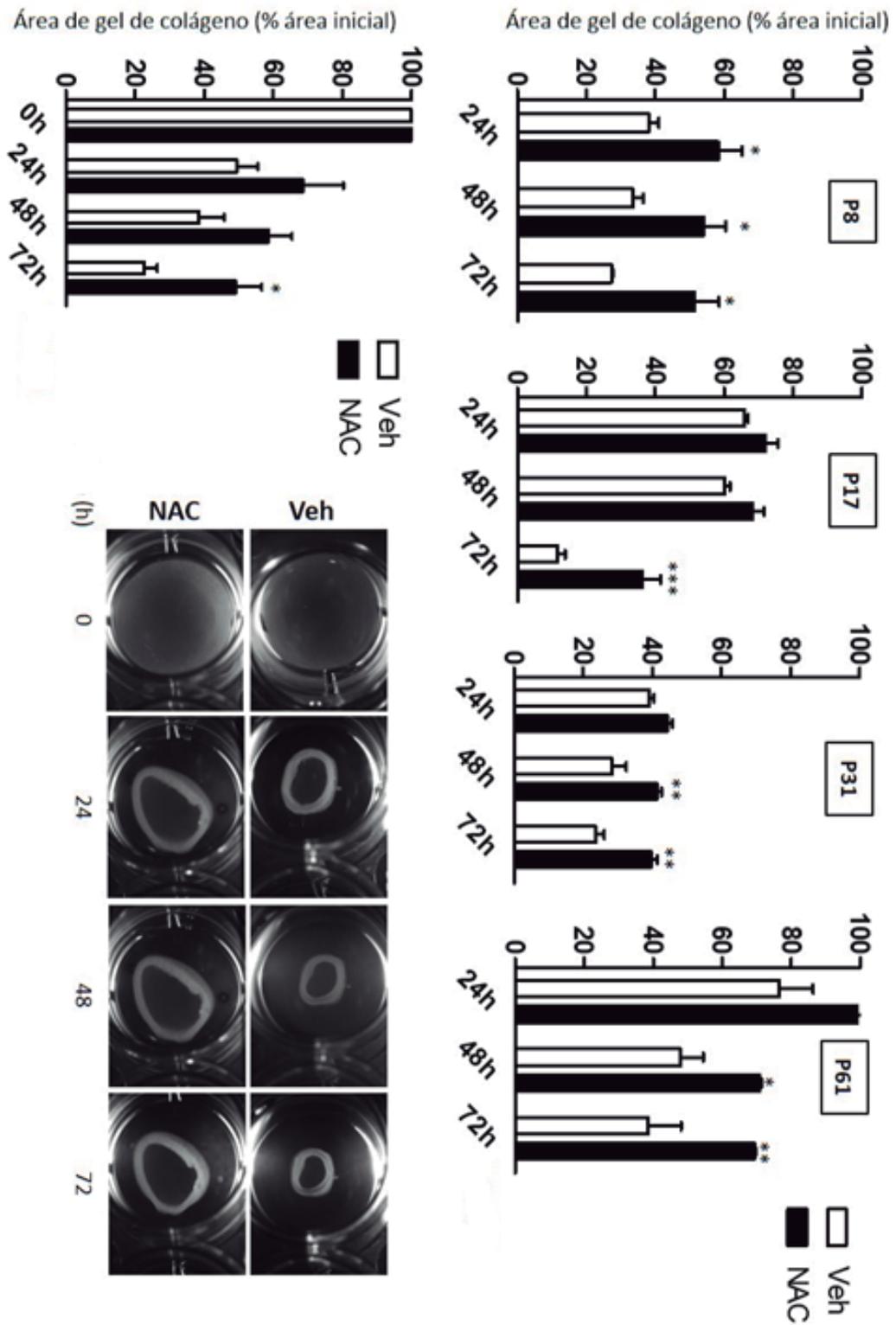


FIG 5

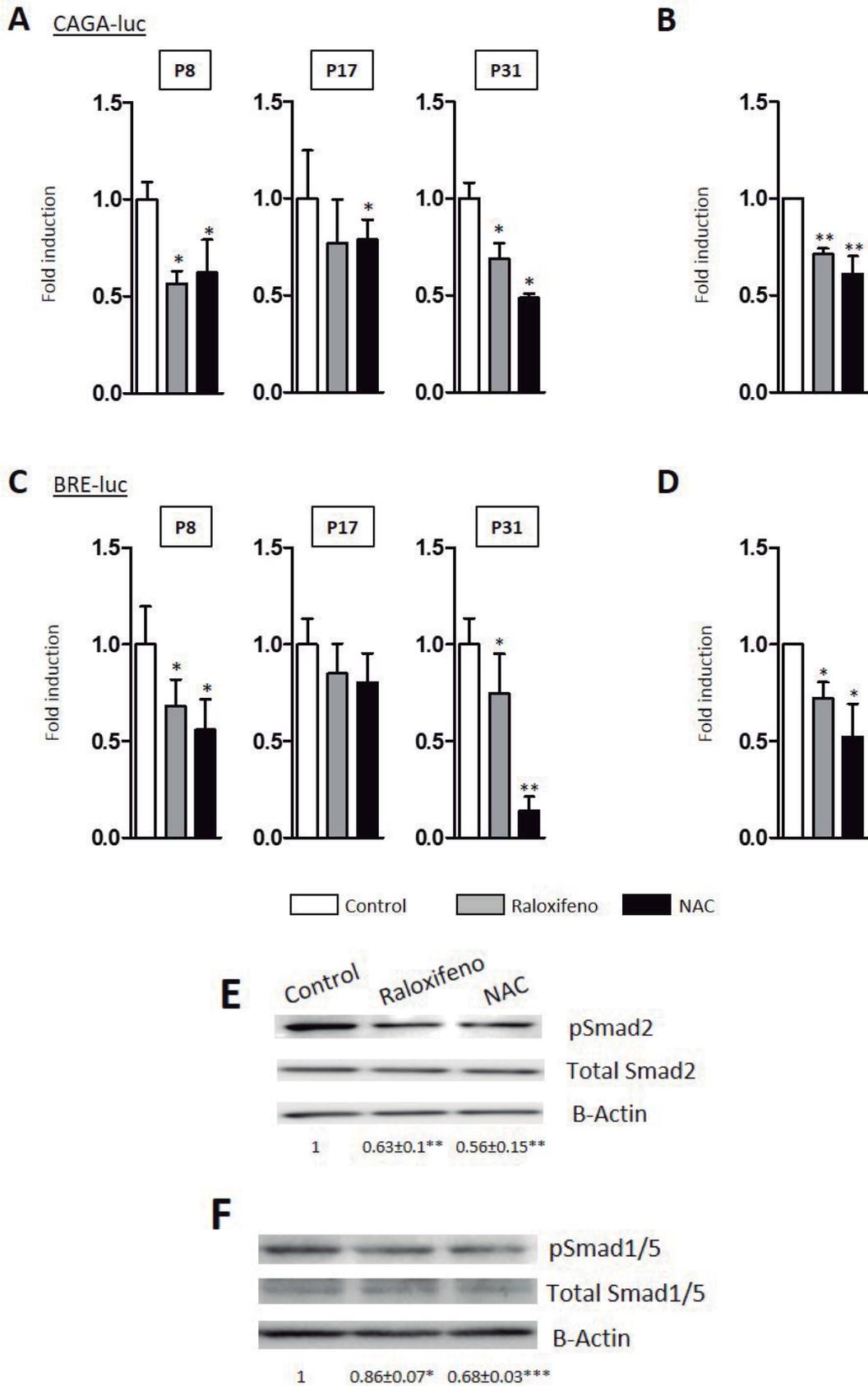


FIG 6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201831072

②② Fecha de presentación de la solicitud: 07.11.2018

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2018015060 A1 (ABREO MELWYN <i>et al.</i>) 18/01/2018; Párrafos [0079], [0133], [0138].	1-7
X	WO 2013138744 A1 (ALPHABET 1 LLC M) 19/09/2013; Página 6, líneas 3-27; página 10, línea 6-página 11, línea 3.	1-7
X	US 2003229141 A1 (YU RUEY J <i>et al.</i>) 11/12/2003; Reivindicación 1.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.05.2019

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4535 (2006.01)

A61K31/198 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

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

A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, PATENW