



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 910**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03733109 .7**

96 Fecha de presentación : **28.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1547614**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54

Título: **Composición medicinal para inhibir la expresión de ATP-citrato liasa y su uso.**

30

Prioridad: **28.05.2002 JP 2002-154397**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73

Titular/es: **AJINOMOTO Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031, JP

72

Inventor/es: **Kitahara, Yoshiro;**
Okutsu, Tomohisa;
Mitsui, Akira y
Okano, Akira

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 910 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

Composición medicinal para inhibir la expresión de ATP-citrato liasa y su uso.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA u otros trastornos hepáticos.

10 Debido a la reciente occidentalización de los hábitos dietéticos, se ha registrado un aumento del número de pacientes con síndrome metabólico, que presentan síntomas de resistencia severa a la insulina, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia e hiperglucemia, así como de pacientes con síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome de múltiples factores de riesgo. De forma particular, los pacientes que padecen síntomas relacionados con un metabolismo lipídico anormal tales como obesidad e hígado graso presentan un riesgo elevado de sufrir esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Bajo estas circunstancias, el desarrollo de un método para prevenir, mejorar y tratar estas enfermedades hepáticas constituye un problema importante (*Gastroenterology*, 121: 710 (2001)).

20 Como medicamentos dirigidos a mejorar el metabolismo anormal de lípidos, son conocidas las estatinas, que son inhibidores de HMG-CoA, es decir, una enzima relacionada con la síntesis de colesterol, los fibratos, que activan el factor de transcripción PPAR α , y las glitazonas, que activan PPAR γ . Aunque se ha informado de que estos medicamentos mejoran la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia con resistencia a la insulina, no mejoran todo el metabolismo lipídico anormal que acompaña al síndrome metabólico. Adicionalmente, aunque se ha comunicado que los medicamentos anteriormente descritos, o que metformina, usada como agente hipoglucémico, son efectivos en la EHNA (*Hepatology*, 33: 1338 (2001)), su efecto todavía no resulta satisfactorio.

25 La ATP citrato liasa (en lo sucesivo, designada como "ACL") se encuentra situada en la parte superior de la corriente de la vía de síntesis de lípidos. ACL es una enzima que forma acetil CoA, que se utiliza como material de partida en la síntesis de lípidos en las células a partir de ácido cítrico, que es un intermedio de la vía glicolítica. Como inhibidores de esta enzima se han propuesto compuestos derivados de microorganismos (*A. Antibiot.*, 50: 729 (1997)), Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública Nº JP 2001-261682), y análogos del ácido cítrico (*Eur. J. Biochem.*, 202: 889 (1991), *J. Med. Chem.*, 35:4875 (1992), y *J. Med. Chem.*, 38, 537 (1995)). Se ha comunicado que en estos inhibidores, los profármacos de gamma-lactona de ácidos (3R,5S)-3-carboxi-3,5-dihidroxi-alcanoicos omega-sustituidos inhiben la síntesis de colesterol y ácidos grasos a partir de la línea de células hepáticas HepG2, y que resulta posible bajar los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre de ratas o perros mediante la administración *in vivo* de los profármacos (*J. Med. Chem.*, 41: 3582 (1998)). En la patente WO 93/22304 se presentó la solicitud de un agente terapéutico contra la hiperlipidemia que contiene el profármaco, y un método para tratar la hiperlipidemia con este agente. Sin embargo, hasta el momento no se conocen compuestos capaces de controlar el nivel de expresión de ACL por sí mismos a través de su administración *in vivo*. Cuando tras el ayuno de ingieren carbohidratos, se produce un incremento fisiológico de la expresión de ACL. Se sabe que la expresión está elevada de manera constitutiva en animales con síndrome metabólico (*J. Biol. Chem.*, 274:30028 (1999), *J. Biol. Chem.*, 274:35832 (1999), y *J. Biol. Chem.*, 276:38337 (2001)). Sin embargo, hasta la fecha no se ha informado del hallazgo de algún compuesto capaz de suprimir la expresión elevada de ACL, ni su uso para la prevención, mejoría y tratamiento del síndrome metabólico, en particular la obesidad y enfermedades hepáticas tales como hígado graso y EHNA.

45 Por otra parte, nateglinida es un compuesto capaz de reaccionar con las células β del páncreas para estimular rápidamente la secreción de insulina (*Br. J. Pharmacol.*, 120: 137 (1997)). Se ha informado acerca del uso de nateglinida sola, como agente hipoglucémico (Patente japonesa examinada y aprobada Nº Hei 4-15221), o como tratamiento de complicaciones y neuropatía diabéticas (documento WO 0168136). Así mismo, se ha informado de la posibilidad de utilizar una combinación de nateglinida con otros medicamentos en la prevención, inhibición de la progresión y tratamiento de las siguientes enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo anormal, en especial diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, metabolismo alterado de la glucosa, obesidad, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomérulo-esclerosis, neuropatía diabética, disfunción eréctil, síndrome premenstrual, re-estenosis vascular, colitis ulcerosa, cardiopatía coronaria, hipertensión, angina, infarto de miocardio, ictus, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie, acidosis metabólica, artritis, osteoporosis y tolerancia alterada a la glucosa (documentos WO 01/21159, WO 01/26639). Sin embargo, hasta ahora no se ha informado acerca de efectos de nateglinida sobre la expresión de ACL. Se ha informado, igualmente, de que la insulina estimula la expresión de ACL en el sentido contrario (*Yonsei. Med. J.*, 35:25 (1994)). Por lo tanto, nunca se ha comunicado que nateglinida suprime la expresión de ACL específicamente en el síndrome metabólico, ni que nateglinida sea eficaz en enfermedades hepáticas relacionadas con el síndrome metabólico, en particular el metabolismo anormal de lípidos.

Por otra parte, aun cuando se ha informado en numerosas ocasiones de resultados clínicos con un secretagogo de la insulina, se desconocen de momento sus efectos sobre las enfermedades y funciones hepáticas. Por ejemplo, se comunicó que no se observaron alteraciones importantes de la función hepática después de 30 días de administración de nateglinida (*Drugs R&D*; 2(2): 123 (1999)). No obstante, los pacientes que participaron en este ensayo no padecían enfermedades del hígado. Se informó de que la cirrosis hepática carecía de un efecto significativo sobre la farmacocinética de nateglinida (*J. Clin. Pharmacol.*, 40: 634 (2000), *Drugs*, 60(3): 607 (2000)), y que nateglinida se debe administrar con cuidado a pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, porque la exposición total aumenta en 30% en los sujetos con un trastorno hepático leve (*Am J Health-Syst Pharm*, 58, 285 (2001)). Sin embargo, estos informes no tienen como objetivo describir los efectos del medicamento sobre las enfermedades hepáticas. Ocasionalmente, se han comunicado incrementos de los valores de las pruebas de función hepática (GOT, GPT), que se consideraron posiblemente relacionados con el medicamento en estudio (*Diabetes Care* 23; 202 (2000), *Diabetes Care* 24; 73 (2001), *Ann. Pharmacother.* 35: 1426 (2001)). Sin embargo, estos informes también se refieren únicamente a la seguridad de los medicamentos y no se describen los efectos de estos fármacos sobre las enfermedades hepáticas. Del mismo modo, se ha informado de que los niveles de las enzimas hepáticas aumentan con la combinación de nateglinida con tiazolidinodionas (troglitazona) (*Am J Health-Syst Pharm*, 58, 1200 (2001), *Diabetes Care* 25; 1529 (2002)). Sin embargo, en dichos estudios se describe que este incremento se debe al tratamiento con troglitazona. En concreto, nunca se ha comunicado que un secretagogo de insulina tal como nateglinida mejore las enfermedades o funciones hepáticas (niveles de enzimas hepáticas tales como GOT o GPT).

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir, mejorar y tratar la EHNA.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir, mejorar y tratar otros trastornos hepáticos.

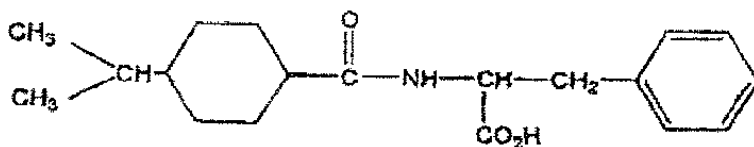
Tal como se ha descrito anteriormente, existe la necesidad de desarrollar un medicamento, provisto de un nuevo mecanismo de acción, que sea eficaz para prevenir, mejorar y tratar el síndrome metabólico, en especial enfermedades hepáticas con un metabolismo anormal de lípidos.

Tras exhaustivas investigaciones llevadas a cabo con el propósito de resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores han encontrado que en ratas Goto-Kakizaki (designadas en lo sucesivo "ratas GK") afectas de hiperglucemia causada por una secreción insuficiente de insulina en respuesta a la glucosa, se reconoce, a nivel de expresión génica, el aumento de la expresión de ACL hepática específica para el síndrome metabólico, y que, sorprendentemente, cuando se administra un secretagogo de insulina, en particular uno dotado de un rápido efecto tal como meglitinida, por ejemplo, nateglinida, resulta posible suprimir la expresión elevada de ACL hepática en las ratas GK. La presente invención se ha efectuado sobre la base de este hallazgo.

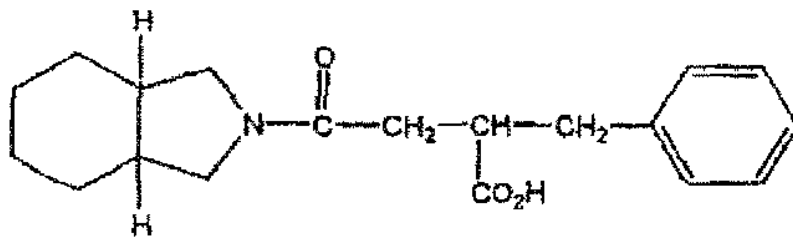
La diabetes se considera como uno de los fenotipos del síndrome metabólico. Se ha confirmado que cuando se administra nateglinida durante 3 meses a pacientes afectados de diabetes y que sufren hígado graso o una leve insuficiencia hepática, mejoraron la GOT y GPT, que son indicadoras de la función hepática de estos pacientes.

A saber, la presente invención ofrece una composición farmacéutica que comprende una meglitinida, para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA u otro trastorno hepático, en donde la meglitinida se selecciona de:

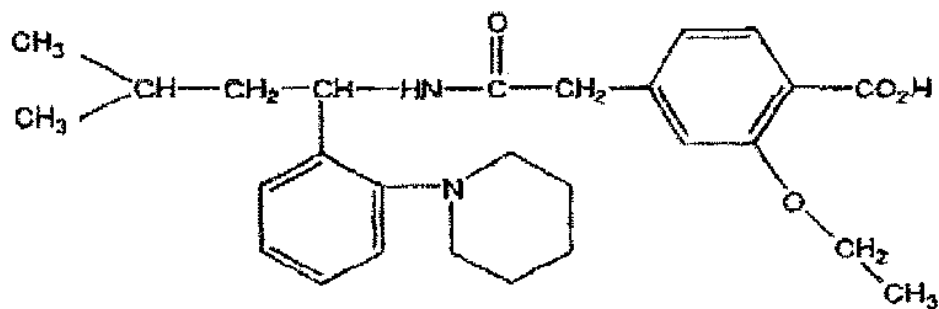
nateglinida, de la fórmula:



KAD-1229, de la fórmula:

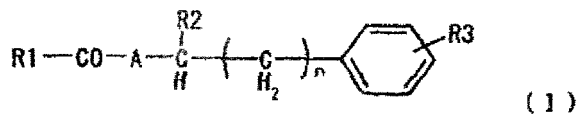


repaglinida, de la fórmula:



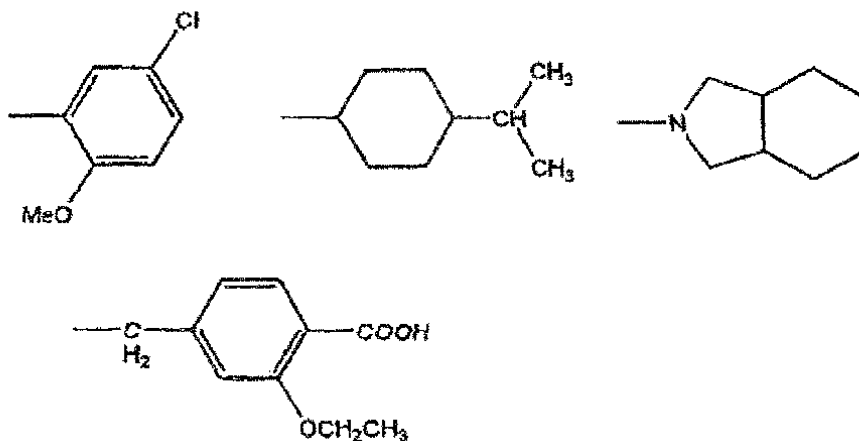
5

y compuestos de la fórmula (I):



10

en donde R1 significa un grupo representado por la fórmula siguiente:

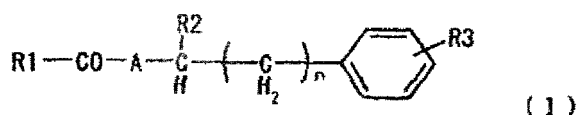


15

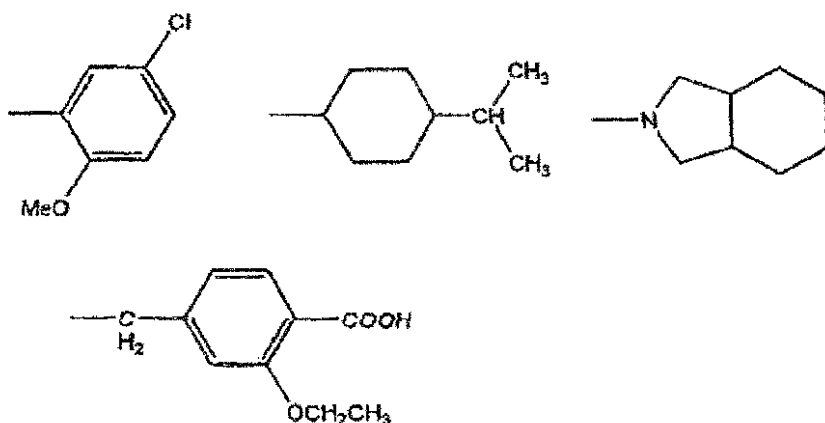
R2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, R3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo o un grupo 1-piperidilo, A significa un grupo NH o CH₂, y n significa 0 o 1.

La presente invención ofrece el uso del compuesto descrito anteriormente para producir una composición para prevenir, mejorar y tratar la EHNA y otros trastornos hepáticos.

- 5 Los compuestos utilizados en la presente invención para suprimir la expresión de ACL incluyen los de la fórmula general (I) (*Hormone and Metabolic Research Journal*, Vol. 27, 263-266 (1995)):

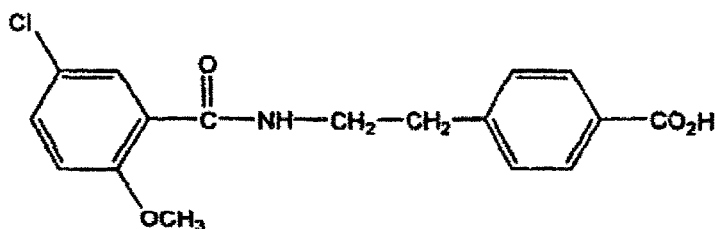


- 10 en la que R1 significa un grupo representado por la fórmula siguiente:

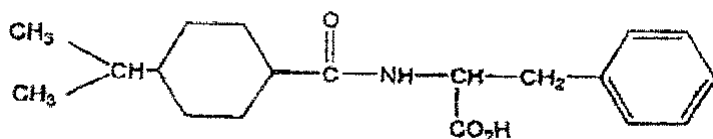


- 15 R2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, R3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo o un grupo 1-piperidilo, A significa un grupo NH o CH₂, y n significa 0 o 1.

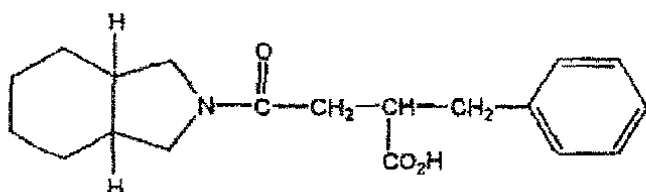
- 20 Compuestos más preferidos son los derivados de D-fenilalanina tales como (-)-N-(trans-4-isopropil-ciclohexano-carbonil)-D-fenilalanina (designada en lo sucesivo "nateglinida"), derivados del ácido bencil-succínico tales como mitiglinida, y derivados del ácido benzoico tales como repaglinida. De estos, el compuesto más preferido es nateglinida:



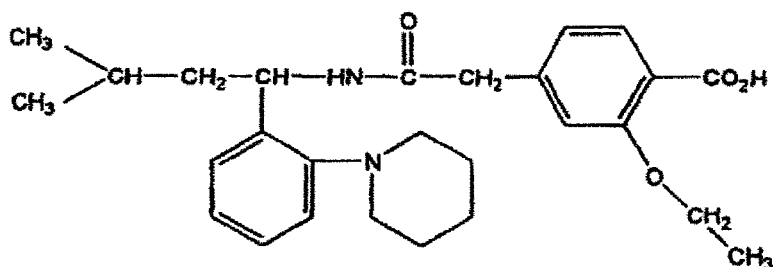
mitiglinida



nateglinida



KAD-1229



repaglinida

En la presente invención, los compuestos descritos anteriormente se pueden utilizar solos o en combinación con al menos un agente hipoglucémico y un agente terapéutico contra la hiperlipidemia. Los agentes hipoglucémicos incluyen, por ejemplo, insulina y derivados de la insulina tales como lispro y glargina, sulfonilureas tales como tolbutamida, gliclazida, glibenclamida y glimepirida, inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol, sensibilizadores de insulina tales como biguanidas, por ejemplo, metformina y fenformina, tiazolidinas, por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona, y agonistas y antagonistas de PPAR γ que tienen estructuras diferentes de la tiazolidina tales como GI-262570, JTT-501, YM-440, NN-622 y KRP-297, agonistas del receptor de adrenalina β 3 tales como AJ-9677, agonistas similares a la insulina tales como CLX-0901, agonistas de GLP-1 tales como GLP-1, Exendin-4 y NN-2211, inhibidores de DPPIV tales como DPP-728A, inhibidores de SGLT tales como T-1095, e inhibidores de ACC.

Los agente terapéuticos contra la hiperlipidemia, que reducen los lípidos en sangre, incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina e itavastatina, fibratos tales como simfibrato, clofibrato, clinofibrato, bezafibrato y fenofibrato, resinas de intercambio aniónico tales como colestimida y colestiramina, y preparaciones de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol. Con el uso de una combinación de los mismos, es posible optimizar aún más el efecto de la presente invención. Combinaciones de este tipo son muy eficaces sobre el síndrome metabólico, en especial, el metabolismo lipídico anormal. El término "combinación" significa que dos de ellos están contenidos en una composición farmacéutica, o que se administran al paciente dos composiciones farmacéuticas que contienen un ingrediente diferente, de forma simultánea o con un intervalo de tiempo de separación.

Aunque las dosis en la composición farmacéutica del compuesto que suprime la expresión de ACL, del agente hipoglucémico y/o del agente terapéutico contra la hiperlipidemia no están particularmente limitadas, el contenido del compuesto que suprime la expresión de ACL en la composición es preferentemente de 0,1 a 99% en peso, y el del agente hipoglucémico y/o del agente terapéutico contra la hiperlipidemia es, preferentemente, de 1 a 99,9% en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, además de los ingredientes anteriormente mencionados, diversas sustancias farmacológicamente aceptables (como adyuvantes) para la preparación (designados en lo sucesivo "vehículos farmacológicamente aceptables"). Los materiales para la preparación se pueden seleccionar de manera adecuada, dependiendo de la forma de dosificación de la preparación. Estos incluyen, por ejemplo, excipientes, diluyentes, aditivos, desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, lubricantes, agentes deslizantes, agentes de revestimiento pulido, saborizantes, agentes edulcorantes y solubilizadores. Ejemplos de los materiales usados para la preparación incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros sacáridos, talco, proteínas de la leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales, aceites vegetales, polietilenglicol, y disolventes tales como agua esterilizada y alcoholes mono- o polihídricos, por ejemplo, glicerol.

La composición farmacéutica de la presente invención es eficaz para prevenir, mejorar y tratar diversos trastornos hepáticos, incluida la EHNA.

La preparación farmacéutica de la presente invención se puede fabricar de manera apropiada para diversos métodos de administración tales como administración oral, administración intraperitoneal, administración percutánea y administración por inhalación. En concreto, la preparación farmacéutica puede encontrarse en forma sólida o líquida adecuada tales como gránulos, polvo, comprimidos recubiertos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabe, zumo, suspensión, emulsión, agente de goteo, solución para inyección y una preparación capaz de prolongar la liberación del agente activo.

La dosis del compuesto (ingrediente activo) que suprime la expresión de ACL usada para el medicamento de la presente invención se determina de manera apropiada en función de la variedad del compuesto que suprime la expresión de ACL, tipo de complicación, grado de los síntomas de la complicación y neuropatía, forma de dosificación y efectos secundarios de la preparación y su intensidad. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral una preparación que contiene nateglinida como ingrediente activo, su dosis es preferentemente de aproximadamente 10 mg a 10 g, más preferentemente de aproximadamente 30 mg a 1 g y, de manera especialmente preferida, de aproximadamente 90 a 270 mg, en términos del peso neto de nateglinida. La dosis se puede aumentar adicionalmente cuando el estado del paciente es grave. En lo que respecta al número de veces y la programación de administración del medicamento, éste se puede administrar una vez durante varios días o una vez al día. Habitualmente, el medicamento se administra varias veces al día, por ejemplo, 2 a 4 veces al día, preferentemente antes de las comidas. En caso de administración parenteral tal como administración intravenosa, la dosis puede ser aproximadamente 1/10 a 1/20 de la dosis usada en la administración oral.

Cuando se utiliza un agente hipoglucémico y un agente terapéutico contra la hiperlipidemia, o se utilizan dos o más de ellos en forma de mezcla o en combinación, la dosis o cantidad de cada uno de ellos puede ser la misma que la del agente hipoglucémico y/o del agente terapéutico contra la hiperlipidemia, o de cada uno de los medicamentos ya desarrollados o en desarrollo como medicamento con los efectos pretendidos.

Los Ejemplos siguientes ilustrarán adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

El efecto de nateglinida sobre la expresión de ACL hepática se analizó con chips de ADN.

En el Experimento 1, se administró por vía oral a ratas Wistar en ayunas desde la noche anterior metilcelulosa o 50 mg/kg de nateglinida suspendidos en metilcelulosa. Una hora después de la administración, se extrajo el hígado de cada rata y se congeló. Se extrajo el ARN total con el kit RNeasy (Qiagen Co. Ltd.). Por un método estándar se preparó una sonda de ARNc biotinilado y, seguidamente, se hibridó con el array U34 del genoma de rata (Affymetrix Co. Ltd.). Se analizó la cantidad de ARNc hibridado con el gen ACL de rata (identificación de GenBank: J05210) por medio de software Microarray Suite 5.0 (Affymetrix Co. Ltd.).

Del mismo modo, en el Experimento 2, se administraron por vía oral a ratas Wistar y ratas GK en ayunas desde la noche anterior 1 g/kg de glucosa, 50 mg/kg de nateglinida, o tanto glucosa como nateglinida. Una hora después de la administración, se extrajo el hígado de cada rata y se analizó el nivel de expresión de ACL con chips de ADN de la misma forma que en el Experimento 1.

Tabla 1

(Experimento 1)

Grupo	Rata	Glucosa	Nateglinida	Análisis 1	Análisis 2
1	Wistar	-	-	96,2	459,3
2	Wistar	-	+	144,4	543,6

(Experimento 2)

Grupo	Rata	Glucosa	Nateglinida	Análisis 1	Análisis 2
1	Wistar	-	-	79,2	257,3
2	Wistar	+	-	63,5	282
3	GK	-	-	139,6	452,5
4	rata GK	+	-	139,6	416,7
5	rata GK	+	+	66,4	189,9

El nivel de expresión de ACL hepática estuvo elevado de manera constitutiva en las ratas GK, en comparación con las ratas Wistar normales (Experimento 2, 1 frente a 3).

Se considera que la carga de glucosa en la rata normal incrementa el nivel de glucosa en sangre y provoca, por lo tanto, la secreción portal de insulina normal. Sin embargo, incluso cuando se expusieron las ratas normales a niveles elevados de glucosa e insulina, no se suprimió el nivel de expresión de los genes de ACL hepática una hora después de la administración (Experimento 2, 1 frente a 2). Del mismo modo, en las ratas GK no se observó ningún cambio importante en la expresión de ACL hepática causado por la carga de glucosa (Experimento 2, 3 frente a 4). Al administrar nateglinida a ratas Wistar normales, no se registró ninguna supresión significativa del nivel de ARNm de ACL hepática (Experimento 1).

Por el contrario, cuando se administró nateglinida a ratas GK (Experimento 2, 3, 4 frente a 5), el nivel de expresión elevado de ACL resultó sorprendentemente suprimido de manera importante, volviendo a su nivel normal. Por medio de la administración de nateglinida se observó un incremento transitorio del nivel de insulina en la vena porta de la rata GK.

Por lo tanto, se confirmó que mediante la administración de nateglinida mejoró de forma notable el nivel de expresión elevado de ACL de las ratas GK.

Ejemplo 2

Durante 12 semanas, se administró nateglinida por vía oral a pacientes con diabetes tipo 2, tres veces al día, a una dosis habitualmente de 90 mg/kg antes de las comidas. Se determinaron las concentraciones en sangre de GOT y GPT como indicadores de la función hepática en las semanas 0 y 12.

En el análisis 1, se estudiaron los resultados obtenidos con la administración oral de nateglinida a 53 pacientes con diabetes tipo 2, cada uno de los cuales presentó hígado graso durante 12 semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Semana 0	Semana 12	Δ (semanas 0 a 12)	p
GOT (UI/l)	58,4 $\pm$ 34,4	33,8 $\pm$ 22,9	24,7 $\pm$ 12,4	<0,05
GPT (UI/l)	77,2 $\pm$ 55,9	44,0 $\pm$ 29,7	33,2 $\pm$ 31,0	<0,05

Los niveles de GOT y GPT después de la administración de nateglinida se redujeron de forma estadísticamente significativa, comparados con los registrados antes de la administración.

En 5 casos de hígado graso y con problemas similares a los provocados por la EHNA (GOT, GPT $\geq$ 51 UI/l, GPT>GOT), el valor de GOT disminuyó desde 138,6 $\pm$ 56,0 a 83,6 $\pm$ 41,4, y el valor de GPT se redujo desde 242,6 $\pm$ 112,8 a 57,8 $\pm$ 59,2.

En el análisis 2, se estudiaron los resultados obtenidos con la administración oral de nateglinida en 16 casos de diabetes tipo 2 con trastornos hepáticos (GOT, GPT $\geq$ 51 UI/l). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

	Semana 0	Semana 12	Δ (semanas 0 a 12)	p
GOT (UI/l)	133,3 $\pm$ 51,3	85,4 $\pm$ 40,9	47,8 $\pm$ 37,9	<0,05
GPT (UI/l)	217,3 $\pm$ 94,1	80,2 $\pm$ 53,4	137,0 $\pm$ 43,4	<0,05

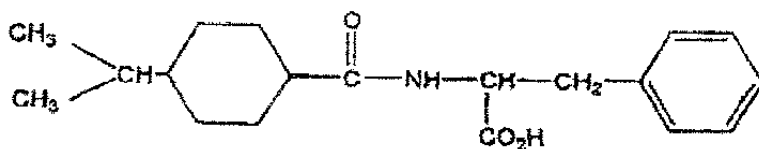
- 5 En la comparación de GOT y GPT antes de la administración de nateglinida con los alcanzados después de la administración de la misma, se observó una reducción estadísticamente significativa tanto de GOT como de GPT.
- Por lo tanto, se señaló que es posible mejorar la función hepática de pacientes con hígado graso, EHNA, o trastornos hepáticos por medio de la administración de nateglinida.
- 10 En consecuencia, se puede considerar que nateglinida es un medicamento para la prevención, mejoría o tratamiento de trastornos hepáticos causados por el síndrome metabólico y, especialmente, el metabolismo lipídico anormal.
- 15 La presente invención puede proporcionar medicamentos para prevenir, mejorar, tratar, etc. el síndrome metabólico, hígado graso, EHNA y trastornos hepáticos, métodos para usar los medicamentos (por ejemplo, un método para la administración de tratamientos de estas enfermedades), y el uso de compuestos capaces de suprimir la expresión de ACL con este objetivo, para la preparación del medicamento. De manera particular, se considera que nateglinida es el compuesto dirigido a suprimir la expresión de ACL.

REIVINDICACIONES

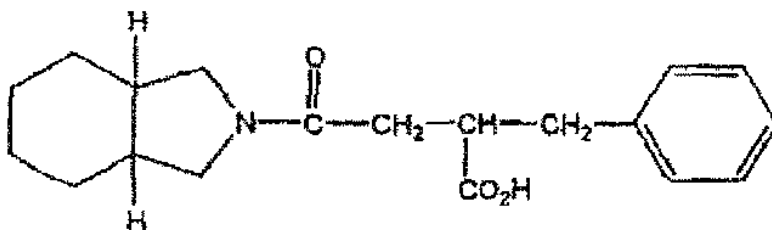
1. Composición farmacéutica que comprende una meglitinida para utilizar en la prevención, alivio o tratamiento de EH-NA u otro trastorno hepático, en donde la meglitinida se selecciona de:

5

nateglinida, de la fórmula:

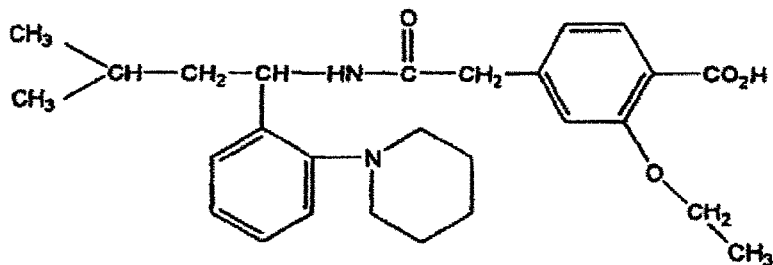


10 KAD-1229, de la fórmula:

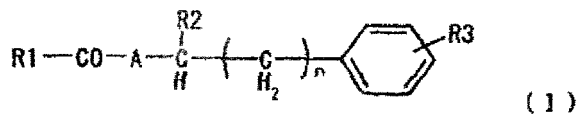


repaglinida, de la fórmula:

15

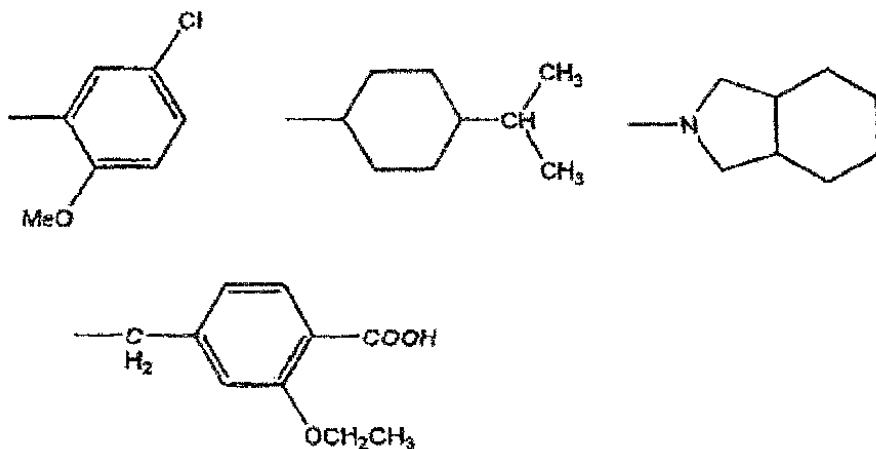


y compuestos de la fórmula (I):



20

en donde R1 significa un grupo representado por la fórmula siguiente:



R2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, R3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo o un grupo 1-piperidilo, A significa un grupo NH o un grupo CH₂, y n significa 0 o 1.

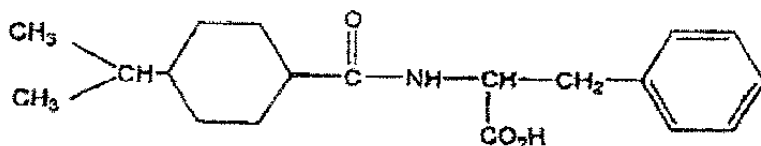
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA u otro trastorno hepático, en donde la meglitinida es nateglinida.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA.

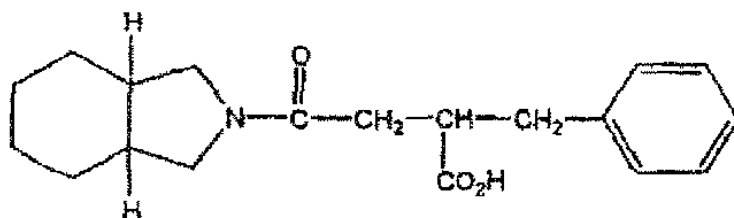
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA u otro trastorno hepático, en donde dicha composición contiene, adicionalmente, al menos un agente hipoglucémico o un agente terapéutico contra la hiperlipidemia.

5. Uso de la meglitinida, seleccionada de:

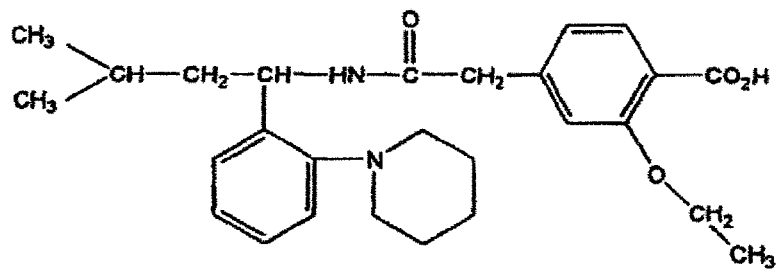
nateglinida, de la fórmula:



KAD-1229, de la fórmula:

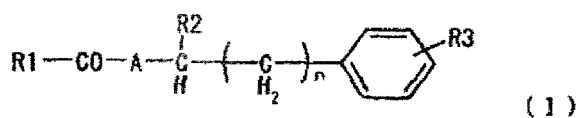


repaglinida, de la fórmula:

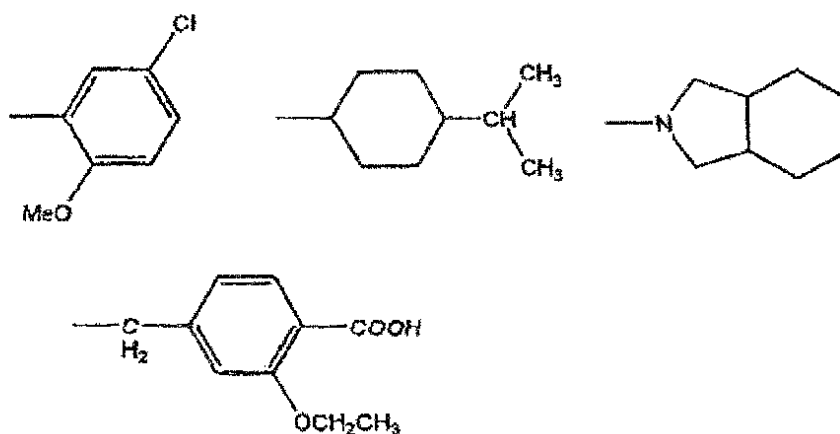


y compuestos de la fórmula (I):

5



en la que R1 significa un grupo representado por la fórmula siguiente:



10

R2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, R3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo o un grupo 1-piperidilo, A significa un grupo NH o CH₂, y n significa 0 o 1, en la fabricación de una composición para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA u otro trastorno hepático.

15

6. Uso según la reivindicación 5, en donde la meglitinida es nateglinida.

7. Uso según la reivindicación 5 o 6, en el que la composición es para ser usada en la prevención, alivio o tratamiento de la EHNA.

20

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la composición contiene, adicionalmente, al menos un agente hipoglucémico o un agente terapéutico contra la hiperlipidemia.