

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 623**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/416** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2007 E 11185914 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2409698**

54 Título: **Utilización de un ácido indazolmetoxialcanoico para preparar una composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**24.11.2006 IT MI20062254**

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

**04.03.2015**

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)  
Viale Amelia, 70  
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**GUGLIELMOTTI, ANGELO y  
BIONDI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 530 623 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**

Utilización de un ácido indazolmetoxialcanoico para preparar una composición farmacéutica.

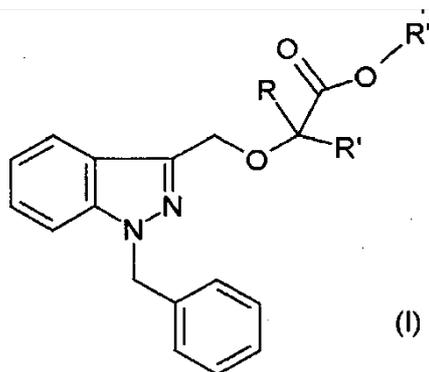
**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de un ácido indazolmetoxialcanoico según la fórmula (I) de la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica destinada a reducir los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol y/o glucosa.

10

**Técnica anterior**

El documento EP-B1-0 382 276 describe un compuesto de fórmula (I):



(I)

15

en la que

R y R', que pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo C<sub>1-5</sub>, y

20

R'' es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>,

opcionalmente, cuando R'' sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

25

El documento mencionado anteriormente también señala que el compuesto de fórmula (I) presenta actividad analgésica.

30

En aras de la brevedad, el compuesto mencionado anteriormente de fórmula (I), en la que R, R' y R'' presentan los significados mencionados anteriormente, se denomina a continuación en la presente memoria compuesto de fórmula (I). De esta manera, a lo largo de la presente descripción, la expresión "compuesto de fórmula (I), en la que R y R', los cuales pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo-C<sub>1-5</sub> y R'' es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>, opcionalmente cuando R'' sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable" y la expresión "compuesto de fórmula (I)" son equivalentes.

35

El documento EP B1-0 510 748 describe la utilización de un compuesto de fórmula (I) para preparar un fármaco que resulta activo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

40

Además, el documento EP-B1-0 858 337 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en la que R=R'=CH<sub>3</sub> y R''=H, y un inmunosupresor.

45

Finalmente, el documento EP-B1-1 005 332 informa de que el compuesto de fórmula (I) reduce la producción de la proteína MCP-1. Más particularmente, dicho documento describe la utilización de un compuesto de fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el grupo que comprende la aterosclerosis, las enfermedades pulmonares intersticiales y las complicaciones postoperatorias de la cirugía cardíaca, los trasplantes, las sustituciones de órganos o tejidos o el implante de prótesis.

**Sumario de la invención**

50

Se ha descubierto inesperadamente que el compuesto de fórmula (I) reduce los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol y glucosa.

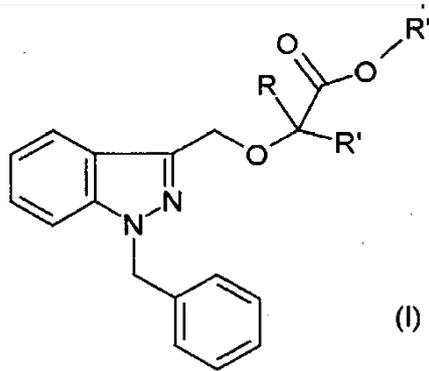
Todavía no se ha aclarado el motivo de dicha actividad, aunque, sin querer limitar la presente invención, se cree que se podría relacionar con la capacidad del compuesto de fórmula (I) de inhibir la expresión de IL-12.

5 Tal como es conocido, IL-12 es una citoquina producida por los monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células B productoras de anticuerpos, y también por los queratinocitos y por varias líneas de células tumorales (carcinoma epidermoide).

10 La IL-12 modula la activación de las células "asesinas naturales" (NK) y de las células T, y la inducción del interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), que es una citoquina que participa en la regulación de la respuesta inmunológica.

**Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I):



15 en la que

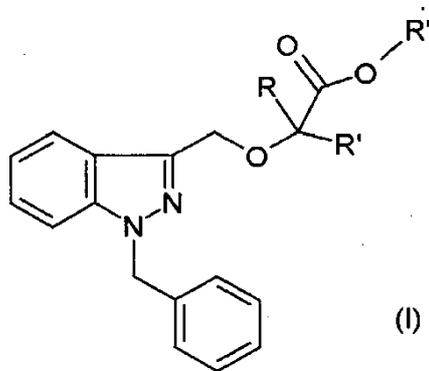
20 R y R', los cuales pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo-C<sub>1-5</sub>, y

R'' es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>,

25 opcionalmente, cuando R'' sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable,

con el fin de preparar una composición farmacéutica destinada a reducir los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol y glucosa.

30 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y la hiperglucemia, comprendiendo una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I):



35 en la que

R y R', los cuales pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo-C<sub>1-5</sub>, y

40 R'' es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>,

opcionalmente, cuando R" sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

5 Un compuesto preferido de fórmula (I) es uno en el que R" es H y  $R=R'=CH_3$ . Este compuesto se conoce como "bindarit".

10 En virtud de su capacidad de normalizar los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol y glucosa, las composiciones farmacéuticas según la presente invención resultan útiles para tratar la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia o la hiperglucemia.

15 La obesidad puede considerarse un estado patológico crónico resultante de una compleja interacción entre factores culturales, psicológicos y genéticos. En los últimos treinta años ha crecido el interés por el control farmacológico de la obesidad y los problemas de salud asociados; más aún debido a los costes sociales asociados a este estado. Muchos estudios han demostrado que el sobrepeso y la obesidad incrementan sustancialmente el riesgo de muerte causado por diversas afecciones, entre ellas la diabetes, la hipertensión, la dislipemia, las cardiopatías coronarias, la insuficiencia cardíaca congestiva, la infección miocárdica e incluso determinadas formas de cáncer. Además, un peso corporal excesivo también se asocia a una mayor mortalidad en general.

20 La obesidad y la resistencia a la insulina se encuentran asociadas de manera compleja, lo que conduce a que se desarrollen diversos tipos de trastorno metabólico, entre ellos la diabetes de tipo 2. Los adipocitos acumulan triglicéridos y liberan ácidos grasos libres, los cuales son precursores del colesterol, que pueden desempeñar una función importante en el desarrollo y progresión de la diabetes y trastornos asociados.

25 Los niveles elevados de lípidos circulantes podrían ser la consecuencia de diversos estados patológicos o, a su vez, ser la causa de enfermedades específicas.

30 Entre los trastornos relacionados comúnmente con los niveles elevados de lípidos (hiperlipemia) se incluyen las enfermedades cardiovasculares o estados que incluyen los trastornos coronarios, la hipertensión, la trombosis, los sucesos isquémicos, por ejemplo el infarto, los ictus y la insuficiencia orgánica.

Además, para determinados individuos, la presencia simultánea de los síntomas indicados anteriormente, que incluyen la hipertensión, la hiperlipemia y la obesidad, podría indicar una predisposición particular a la diabetes y a trastornos cardiovasculares, una afección actualmente denominada síndrome metabólico.

35 En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad y trastornos asociados se ha incrementado exponencialmente, alcanzando proporciones epidémicas en los Estados Unidos y Europa. Las últimas estimaciones sugieren que, a pesar de los esfuerzos sostenidos por parte de las organizaciones de salud pública, los problemas sanitarios derivados de la obesidad y el sobrepeso continuarán incrementándose.

40 En consecuencia, el tratamiento dirigido y eficaz de la obesidad es un objetivo importante de la industria farmacéutica.

45 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en formas de dosificación adecuadas que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

50 Son ejemplos de formas de dosificación adecuadas los comprimidos, las cápsulas, los comprimidos recubiertos, los gránulos, las soluciones y los jarabes para la administración oral; las tiritas medicadas, las pastas, las cremas y las pomadas para la administración transdérmica; los supositorios para la administración rectal, y las soluciones estériles para la administración mediante inyección o vía aerosólica.

Otros ejemplos de formas de dosificación adecuadas son las de liberación sostenida y las basadas en liposomas para la administración por vía oral o mediante inyección.

55 Las formas de dosificación también pueden contener otros ingredientes convencionales, por ejemplo agentes conservantes, estabilizadores, tensioactivos, tampones, sales reguladoras de la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes y similares.

60 Además, en el caso de que se requiera para terapias particulares, la composición farmacéutica según la presente invención también puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración simultánea resulta útil.

65 La cantidad de compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica según la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo como función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de enfermedad que debe tratarse, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación, la vía de administración seleccionada, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto seleccionado de

fórmula (I). Sin embargo, un experto en la materia podrá determinar la cantidad óptima de una manera simple y rutinaria.

5 Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica según la presente invención será suficiente para proporcionar un nivel de administración de entre 0,0001 y 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración es de entre 0,05 y 50 mg/kg/día, y todavía más preferentemente de entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

10 Las formas de dosificación de la composición farmacéutica según la presente invención pueden prepararse según técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, entre ellas la mezcla, el granulado, la compresión, la disolución y la esterilización.

15 La actividad del compuesto de fórmula (I) se evaluó *in vitro* en monocitos humanos mediante técnicas de análisis de la expresión génica utilizando "GeneChip" e *in vivo* en ratas Zucker, un modelo experimental de diabetes de tipo 2 caracterizado por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina acompañadas de hiperglucemia e hiperlipemia.

Tal como es conocido por el experto en la materia, los modelos experimentales anteriormente indicados son predictivos de la actividad en el ser humano.

### 20 **Ensayo 1**

#### Análisis de la expresión génica en monocitos humanos (Tecnología de GeneChip)

25 Se evaluó la capacidad de bindarit de inhibir la expresión de IL-12 por parte de los monocitos humanos estimulados con lipopolisacárido (LPS).

30 Se utilizaron monocitos humanos, que fueron aislados de donantes sanos mediante centrifugación en un gradiente de Ficoll y purificados mediante dos etapas de centrifugación sucesivas, seguido de una etapa de aislamiento mediante un sistema inmunomagnético de separación celular negativa (MACS, MiltenyiBiotech) utilizando anticuerpos específicos.

35 Las células se estimularon con LPS (100 ng/ml) durante 4 horas en presencia o en ausencia de bindarit (300 μM). El producto se sometió a ensayo en forma de la sal sódica obtenida mediante salificación con hidróxido sódico equimolar y la posterior dilución en el medio utilizado. Se extrajo el ARN total de las células utilizando TRizol (Invitrogen Life Technologies) siguiendo las instrucciones del fabricante, se transcribió inversamente y se preparó mediante hibridación con GeneChip.

40 Tal como muestran los resultados obtenidos que se proporcionan en la figura 1, el bindarit es capaz de inhibir significativamente la expresión de IL-12 inducida por LPS en monocitos humanos, reduciendo los niveles de ARNm específico en aproximadamente 100 veces.

Se obtuvieron resultados similares utilizando bindarit en forma ácida disuelto en DMSO.

### 45 **Ensayo 2**

#### Efecto de bindarit sobre los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol y glucosa en ratas Zucker

Se sometió a ensayo la actividad del bindarit en un modelo experimental en ratas.

50 El estudio se llevó a cabo con ratas de 5 semanas de edad en el momento de la recepción, de la cepa Zucker homocigótica para el alelo "fa" (fa/fa), resistentes a la insulina, hiperinsulinémicas y obesas, y con ratas de la misma edad de la cepa Zucker de control heterocigótica (fa/+), fenotípicamente normales, sensibles a la insulina y delgadas.

55 A las seis semanas de edad, las ratas Zucker obesas se dividieron en dos grupos, uno que se alimentó con una dieta para roedores estándar, y la otra con una dieta para roedores estándar suplementada con 0,5% de bindarit.

Se utilizaron ratas Zucker delgadas de la misma edad como controles y fueron alimentadas con una dieta para roedores estándar.

60 Se extrajeron muestras de sangre de los animales periódicamente (a las 6, 16, 28 y 40 semanas de edad) para la medición enzimática de los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol y glucosa.

Se ilustran los resultados en las figuras 2, 3 y 4.

65 Las figuras 2 y 3 muestran que la administración de bindarit induce una reducción significativa de los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol y glucosa.

La figura 4 muestra que, como consecuencia de la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina características de la cepa de ratas utilizada, los animales obesos muestran un incremento de la glucemia. El tratamiento con bindarit induce una reducción significativa de la glucemia.

El síndrome diabético característico de las ratas Zucker obesas muestra muchas similitudes con la diabetes de tipo 2 humana y también es acompañada por una hiperlipemia apreciable.

Los ejemplos siguientes de composiciones farmacéuticas se proporcionan con el fin de ilustrar la invención con mayor detalle sin, sin embargo, limitarla.

### Ejemplo 1

#### Comprimidos

Cada comprimido contiene:

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit	300 mg
b) <u>Excipientes:</u>	
Celulosa microcristalina	66 mg
Almidón de maíz	50 mg
Glicolato sódico de almidón	19 mg
Povidona	18 mg
Dióxido de silicio coloidal	14,5 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

### Ejemplo 2

#### Liposomas para la administración por vía oral y/o mediante inyección

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit	4 mg/ml
b) <u>Composición de liposomas (% m/m):</u>	
Fosfatidilcolina	94
Lisofosfatidilcolina	3
N-Aciletanolamina	1
Fosfatidiletanolamina	0,1
Triglicéridos	1
Ácidos grasos libres	0,75
DL- $\alpha$ -tocoferol	0,15

### Ejemplo 3

#### Granulado

#### Fórmula A

Cada sobre contiene:

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit	300 mg
b) <u>Excipientes:</u>	
Trometamol	230 mg
Maltitol	1.850 mg
Manitol	1.600 mg
Acesulfamo-K	30 mg
Sucralosa	30 mg
Saborizantes	100 mg

#### Fórmula B

Cada sobre contiene:

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit sal sódica	309,25 mg

(igual a 300 mg de ácido libre)

b) <u>Excipientes:</u>	
Bicarbonato potásico	300 mg
Sacarosa	2.500 mg
Saborizantes	70 mg
Acesulfamo-K	50 mg
Aspartamo	20 mg

**Ejemplo 4**

Gotas orales

5

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit	20 g
b) <u>Excipientes:</u>	
Hidróxido potásico	7 g
Sacarosa	20 g
Sucralosa	0,5 g
Polisorbato-20	0,2 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,018 g
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,011 g
Edetato disódico	0,01 g
Glicerol	15 g
Saborizantes	6 g
Agua purificada	c.s. para 100 ml

**Ejemplo 5**

Soluciones inyectables

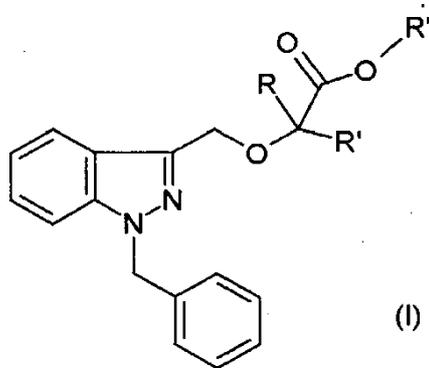
10

Cada vial contiene:

a) <u>Sustancia activa:</u>	
Bindarit	0,3 g
b) <u>Excipientes:</u>	
Trometamol	0,24 g
Poloxámero	0,01 g
Edetato sódico	0,001 g
Agua para inyección	c.s. para 10 ml

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula (I):



5

en la que

R y R', que pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo-C<sub>1-5</sub>, y

10

R'' es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>,

opcionalmente, cuando R'' sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable,

15

en la producción de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia o la hiperglucemia.

2. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R'' es H y R=R'=CH<sub>3</sub>.

20

3. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R'' es Na y R=R'=CH<sub>3</sub>.

4. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha enfermedad es la hipertrigliceridemia.

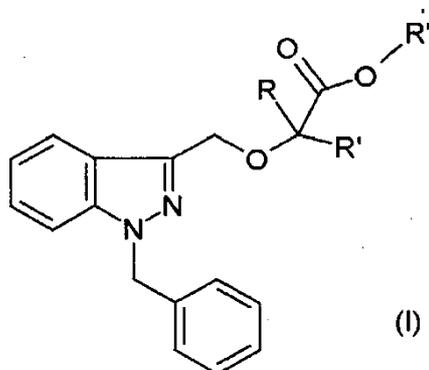
25

5. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha enfermedad es la hipercolesterolemia.

6. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha enfermedad es la hiperglucemia.

30

7. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia o la hiperglucemia, que comprende una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I):



35

en la que

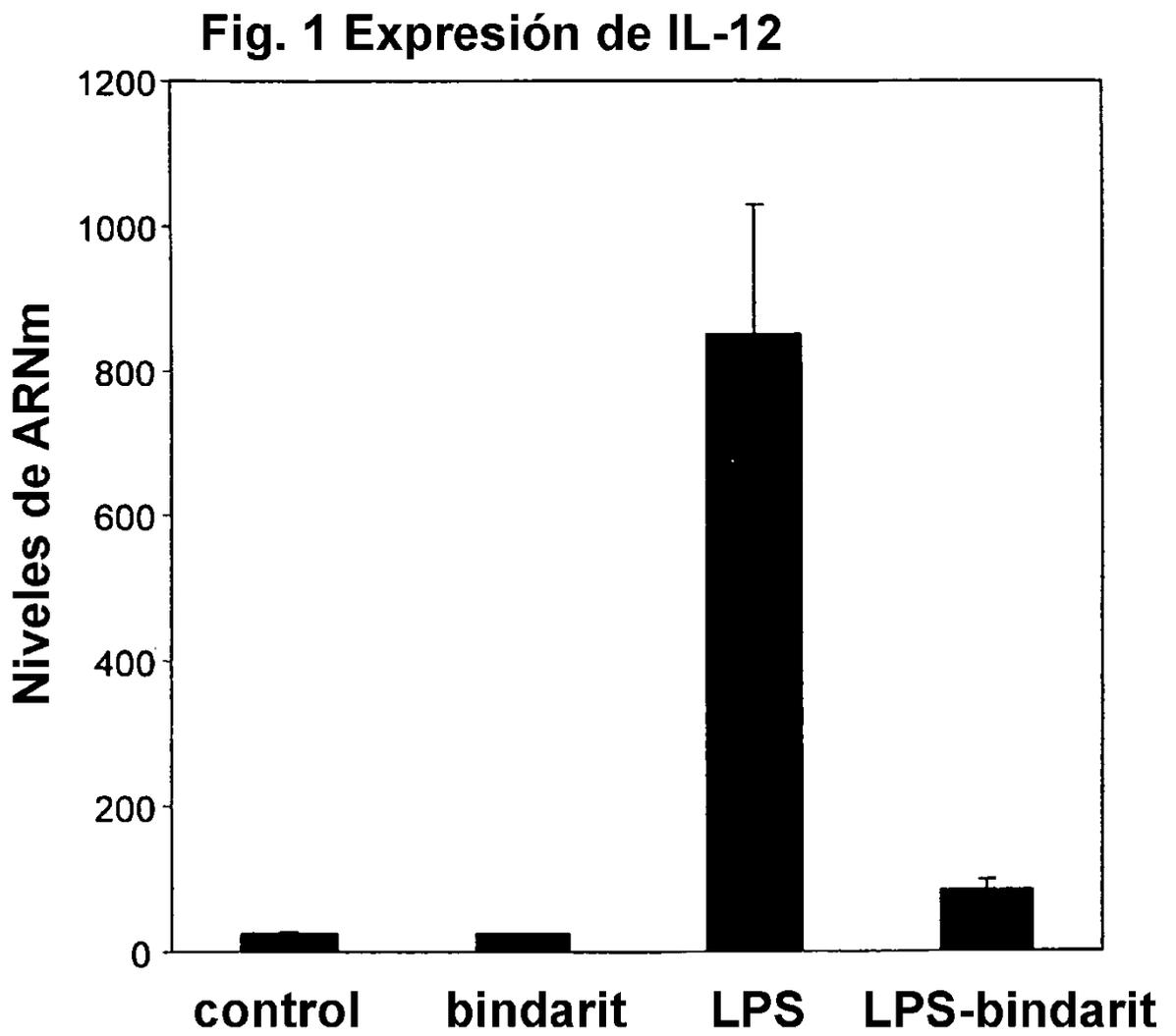
R y R', que pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo-C<sub>1-5</sub>, y

40

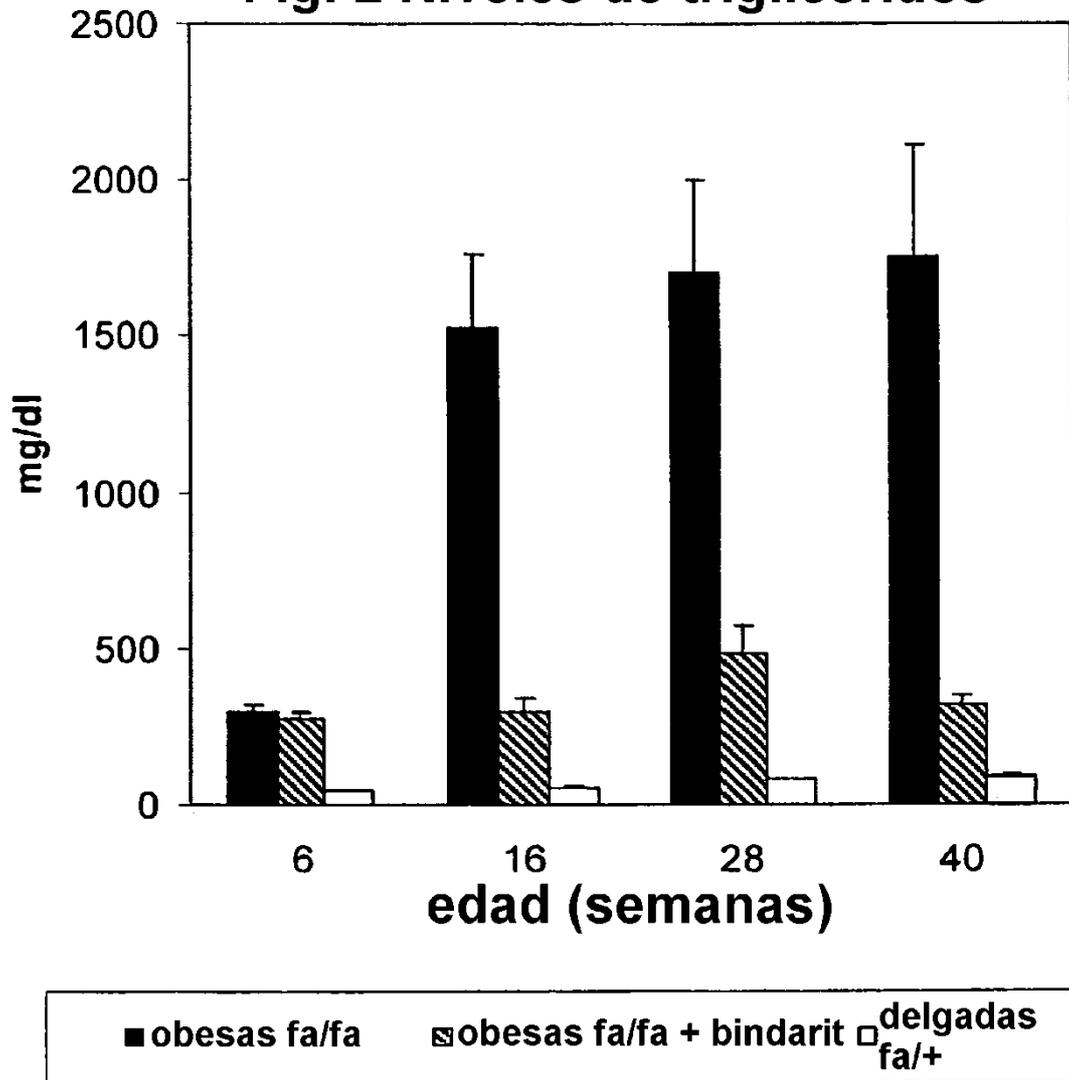
R" es H o alquilo-C<sub>1-4</sub>,

opcionalmente, cuando R" sea H, en forma de una sal del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

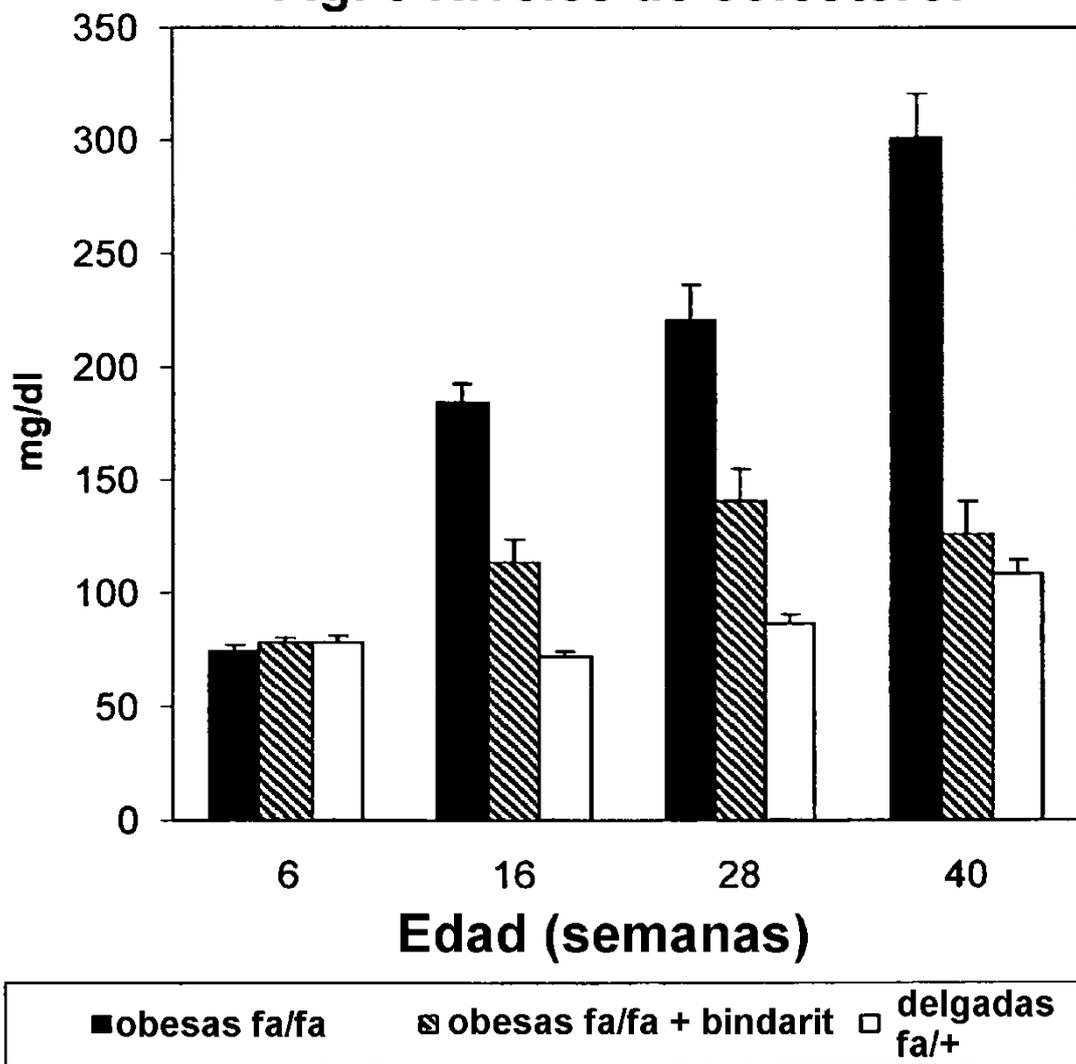
- 5
8. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 7, en la que R" es H y R = R' = CH<sub>3</sub>.
9. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 7, en la que R" es Na y R = R' = CH<sub>3</sub>.
- 10
10. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que dicha enfermedad es la hipertrigliceridemia.
11. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que dicha enfermedad es la hipercolesterolemia.
- 15
12. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que dicha enfermedad es la hiperglucemia.



**Fig. 2 Niveles de triglicéridos**



**Fig. 3 Niveles de colesterol**



**Fig. 4 Niveles de glucosa**

