

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 177**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/US2011/066736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO2012092103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11810759 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2658536**

54 Título: **Gemcabeno y derivados para el tratamiento de la pancreatitis**

30 Prioridad:

27.12.2010 US 201061427236 P

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

06.04.2017

73 Titular/es:

**GEMPHIRE THERAPEUTICS INC. (100.0%)
Livonia 48152 Michigan, US**

72 Inventor/es:

BISGAIER, CHARLES L.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 608 177 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

Gemcabeno y derivados para el tratamiento de la pancreatitis

5 Referencia cruzada a la solicitud o solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos con N.º de Serie 61/427.236 presentada el 27 de diciembre de 2010.

10 Antecedentes de la invención

La pancreatitis es una inflamación del páncreas. Tiene varias causas. Una vez que la glándula se inflama, la afección puede evolucionar a inflamación de la glándula y de los vasos sanguíneos circundantes, a sangrado, a infección y a producir daños en la glándula. Los jugos digestivos quedan atrapados y comienza la "digestión" por parte del propio páncreas. Si este daño persiste, es posible que la glándula no pueda realizar funciones normales.

La pancreatitis puede ser aguda (nueva, a corto plazo) o crónica (en curso, a largo plazo). La pancreatitis aguda es una enfermedad común que causa morbilidad y mortalidad significativas. Cualquier tipo puede ser muy severo, y reconducir a complicaciones serias. La pancreatitis crónica comienza como pancreatitis aguda. Si el páncreas se llega a cicatrizar durante el ataque de la pancreatitis aguda, no puede volver a su estado normal. El daño a la glándula continúa, empeorando con el tiempo.

La pancreatitis aguda normalmente comienza poco después de que comience el daño al páncreas. Por lo general, los ataques son muy suaves. Los ataques leves pueden durar un breve periodo de tiempo y normalmente se resuelven completamente a medida que el páncreas vuelve a su estado normal. Algunas personas tienen solo un ataque, mientras que otras personas tienen más de un ataque. Sin embargo, aproximadamente un 20 % de los casos son muy graves. Existen informes sobre la admisión de más de 300.000 pacientes al año por pancreatitis en Estados Unidos, y aproximadamente 20.000 de esos pacientes mueren por la enfermedad. La pancreatitis se puede producir en personas de todas las edades, aunque es muy rara en niños. La pancreatitis se produce en hombres y mujeres, aunque la pancreatitis crónica es más común en hombres que en mujeres.

El abuso de alcohol y los cálculos biliares son las dos causas principales de la pancreatitis, representando un 80 %-90 % de todos los casos. La pancreatitis por consumo de alcohol se suele producir en pacientes que han sido bebedores de alcohol a largo plazo durante al menos cinco a siete años. La mayoría de los casos de pancreatitis crónica se deben al abuso de alcohol. A menudo, la pancreatitis ya es crónica la primera vez que la persona busca atención médica (por lo general por dolor severo). Los cálculos biliares se forman a partir de una acumulación de material dentro de la vesícula biliar. Un cálculo biliar puede bloquear el conducto pancreático, atrapando los jugos digestivos dentro del páncreas. La pancreatitis debida a cálculos biliares tiende a ocurrir con más frecuencia en mujeres con una era superior a 50 años.

El 10 %-20 % restante de los casos de pancreatitis tiene varias causas, incluyendo las que siguen a continuación: medicaciones, exposición a ciertos productos químicos, lesión (traumatismo), como podría suceder en un accidente de coche o una mala caída que conduce a traumatismo abdominal, enfermedad hereditaria, cirugías y ciertos procedimientos médicos, infecciones tales como paperas (no común), anomalías del páncreas o del intestino, o niveles de grasa en sangre elevados. En aproximadamente un 15 % de los casos de pancreatitis aguda y un 40 % de los casos de pancreatitis crónica, la causa nunca se conoce.

Los niveles elevados de triglicéridos están asociados con la pancreatitis aguda y una considerable morbilidad y mortalidad. En septiembre de 2002, el Instituto Nacional de la Salud publicó su tercer informe del Panel de Expertos en Evaluación de Detección y Tratamiento del Colesterol en Sangre Elevado en Adultos (Panel III de Tratamiento de Adultos, o directrices de ATPIII). Aunque el enfoque de este informe está en los niveles de colesterol LDL y colesterol HDL, también proporciona una guía para el tratamiento de pacientes con niveles de triglicéridos elevados. El informe adoptó una clasificación para los niveles de triglicéridos: triglicéridos normales: por debajo de 150 mg/dl, triglicéridos de límite elevado: entre 150-199 mg/dl, triglicéridos elevados: entre 200-499 mg/dl, y triglicéridos muy elevados: ≥ 500 mg/dl. Para todos los grupos, las directrices indican que el objetivo principal de la terapia es alcanzar el objetivo diana para el colesterol LDL. Para los pacientes con niveles de triglicéridos límite o elevados, las directrices recomiendan que el tratamiento se debería centrar en la reducción de peso, aumento de actividad física, tratamiento con fármacos reductores del LDL y, si se usa con la debida precaución, se puede añadir ácido nicotínico o fibrato para conseguir el objetivo de colesterol no HDL mediante la reducción adicional del colesterol VLDL. Las directrices son tan claras que, en los casos en los que los triglicéridos son *muy elevados* (≥ 500 mg/dl), el objetivo inicial de la terapia es prevenir la pancreatitis aguda mediante la reducción de los triglicéridos. Las directrices recomiendan que este enfoque requiere dietas muy bajas en grasa, reducción de peso, aumento de la actividad física y normalmente un fármaco reductor de triglicéridos (fibrato o ácido nicotínico).

65 Aunque por lo general los fibratos se toleran bien en la mayoría de las personas, están asociados con efectos secundarios bien establecidos. Parece que todos los fármacos de esta clase aumentan la probabilidad de cálculos

biliares de colesterol. Además, dado que los fibratos se unen fuertemente a la albúmina sérica, éstos pueden desplazar a otros fármacos que se unen con la albúmina. Por ejemplo, los fibratos desplazan la warfarina de sus sitios de unión a la albúmina, aumentando de ese modo el efecto anticoagulante de la warfarina. Los fibratos son excretados principalmente por el riñón; en consecuencia, se producen niveles elevados en suero en personas con insuficiencia renal y el riesgo de miopatía aumenta en gran medida. El fibrato de gemfibrozilo es un sustrato de CYP3A4 y como tal inhibe el metabolismo de algunas estatinas, incluyendo atorvastatina, lovastatina y simvastatina. Esta competencia disminuye la tasa de metabolismo de los fármacos dando como resultado su acumulación. Este efecto aumenta el riesgo de miopatía, que puede conducir a rhabdomiólisis. Los fibratos también interfieren con el metabolismo de los inhibidores de proteasa, indinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir, que son tanto sustratos como inhibidores de CYP3A4. Se ha mostrado que el gemcabeno tiene un bajo nivel de inhibición de CYP3A4, sin embargo en un estudio de interacción de fármaco-fármaco con simvastatina (un sustrato de CYP3A4) no mostró ningún efecto clínicamente relevante.

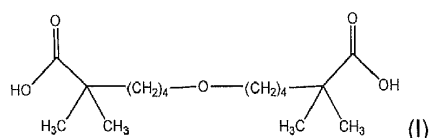
La dislipidemia es común en personas con infección por VIH en terapia antirretroviral altamente activa (HAART), el patrón habitual incluye colesterol total elevado, LDL y triglicéridos, que pueden estar notablemente elevados. Parece que la hipertrigliceridemia está relacionada con el tratamiento con inhibidores de proteasa. Las decisiones de tratamiento en el tratamiento del VIH son complejas y deben incluir la consideración de múltiples interacciones potenciales de fármaco-fármaco en vista de la selección de fármacos hipolipemiantes. Las estatinas siguen siendo los fármacos más eficaces para reducir el colesterol LDL, sin embargo dado que los fibratos y ciertas estatinas e inhibidores de proteasa son sustratos de CYP3A4, la terapia de combinación puede conducir a un aumento de los niveles de estatina que están asociados con una mayor incidencia de miopatía.

El ácido nicotínico también está asociado con efectos secundarios. En personas con niveles elevados de glucosa en suero, el ácido nicotínico puede empeorar la hiperglucemia y los triglicéridos pueden aumentar de forma sorprendente. Algunos pacientes tratados con ácido nicotínico desarrollan toxicidad hepática grave.

En la actualidad no hay tratamientos terapéuticos eficaces para la pancreatitis. Los tratamientos actuales incluyen administrar antibióticos para tratar o prevenir infecciones, analgésicos y cambios en la dieta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo de desarrollar pancreatitis, por ejemplo, con niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl. Es deseable tratar a los pacientes de riesgo de forma profiláctica antes de que se produzca o se repita la pancreatitis, y también tratar a los pacientes con pancreatitis. Dadas las insuficiencias del tratamiento actual, existe una necesidad de mejores terapias para el tratamiento de pacientes con niveles de triglicéridos elevados.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la disminución del riesgo de un sujeto de desarrollar pancreatitis, en el que el sujeto tiene un nivel de triglicéridos en sangre de 500 mg/dl o más elevado, y en el que la cantidad de compuesto administrado está entre 150 y 600 mg/día.

Breve descripción de la figura o figuras

La Figura 1 gráfico es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento con gemcabeno, 150 mg/día, en triglicéridos y HDL-C en plasma de un sujeto con un nivel inicial de triglicéridos en plasma superior a 500 mg/dl.

Las Figuras 2 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de triglicéridos en plasma.

Las Figuras 3 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de HDL-C en plasma.

Las Figuras 4 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de ApoA-I en plasma.

Las Figuras 5 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de ApoC-III en plasma.

Las Figuras 6 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de VLDL-C en plasma.

Las Figuras 7 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de hsCRP en plasma.

5 Las Figuras 8 a-e son gráficos que muestran el efecto del tratamiento con placebo o gemcabeno a niveles de dosis de 150 mg, 300 mg, 600 mg y 900 mg al día en los niveles de ApoB en plasma.

Descripción detallada de la invención

10 Como se usa en el presente documento, el término "carboxialquiléter" incluye el ácido libre, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En la técnica se conocen tales componentes, así como sus síntesis y formulación.

"Sujeto" o "Paciente" se usan indistintamente.

15 El término "que trata" otras formas del término tales como "tratamiento", o "tratar" se usa en el presente documento para hacer referencia a que la administración de un compuesto de la presente invención mitiga una enfermedad o un trastorno en un hospedador y/o reduce, inhibe, o elimina una característica o suceso en particular asociado con un trastorno (por ejemplo, esteroidogénesis reducida). Por lo tanto, el término "tratamiento" incluye, prevenir la aparición de un trastorno en un hospedador, en particular cuando el hospedador está predispuesto a adquirir el trastorno; 20 inhibir el trastorno; y/o aliviar o revertir el trastorno. En la medida en la que los usos de la presente invención se dirigen a prevenir trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que la patología se vea impedido completamente. En su lugar, como se usa en el presente documento, el término prevenir se refiere a la capacidad del experto en la materia para identificar una población que es susceptible a trastornos, de modo que la administración de los compuestos de la presente invención se puede producir antes del inicio de la enfermedad. El 25 término no implica que la patología se evite completamente.

"HDL-C" es una abreviatura para colesterol lipoproteico de alta densidad.

30 "LDL-C" es una abreviatura para colesterol lipoproteico de baja densidad.

"VLDL-C" es una abreviatura para colesterol lipoproteico de muy baja densidad.

"Apo A-I" es una abreviatura para apolipoproteína A-I.

35 "Apo A-II" es una abreviatura para apolipoproteína A-II.

"Apo A-V" es una abreviatura para apolipoproteína A-V.

40 "Apo B" es una abreviatura para apolipoproteína B.

"Apo C-I" es una abreviatura para apolipoproteína C-I.

"Apo C-II" es una abreviatura para apolipoproteína C-II.

45 "Apo C-III" es una abreviatura para apolipoproteína C-III.

"Apo E" es una abreviatura para apolipoproteína E.

50 "hs CRP" es una abreviatura para proteína C reactiva de alta sensibilidad.

A través de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, el término "comprende" y otras formas del término, tales como "que comprende" y "comprende", se refiere a que incluye, pero no se limita a, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

55 Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

60 "Entre", como se usa en el presente documento, es inclusivo, por ejemplo, "entre 1 mg y 5000 mg" incluye 1 mg y 5000 mg.

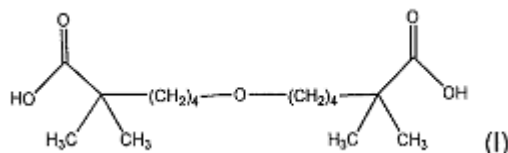
"Aproximadamente", cuando se usa en conjunto con un número, incluye al propio número, por ejemplo, "de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg" incluye el intervalo "de 1 mg a 5000 mg".

65 "De", como se usa en el presente documento, es inclusivo, por ejemplo, "de 1 mg a 5000 mg" incluye 1 mg y 5000 mg.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-6 átomos de carbono. Un alquilo puede ser lineal o ramificado.

5 Como se usa en el presente documento, una "dosis eficaz" es la cantidad del compuesto, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir la pancreatitis.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (1):



10 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para disminuir el riesgo de un paciente de desarrollar pancreatitis, en el que el sujeto tiene un nivel de triglicéridos en sangre de 500 mg/dl o más elevado, y en el que la cantidad de compuesto administrado está entre 150 y 600 mg/día.

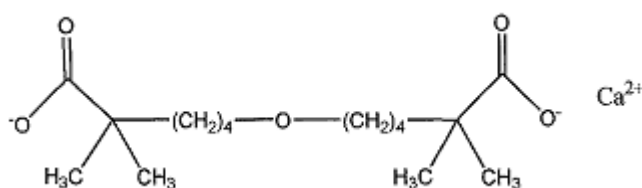
15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se administra como un ácido libre. En otras realizaciones, el compuesto administrado es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

20 Por lo general, los compuestos de fórmula (I) se pueden denominar carboxialquiléter. Los carboxialquiléteres son una clase de compuestos descritos por Bisgaier *et al.*, en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.648.387, y por Ando *et al.*, en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.861.555. Se describe que estos compuestos tienen un número de actividades biológicas, incluyendo aumentar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y se dice que son útiles para tratar trastornos cardiovasculares, diabetes, y otras afecciones médicas, ninguna patente describe el uso de gemcabeno para tratar la pancreatitis. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes tales como estatinas, por ejemplo como se describe en Bisgaier *et al.*, en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2002/0103252.

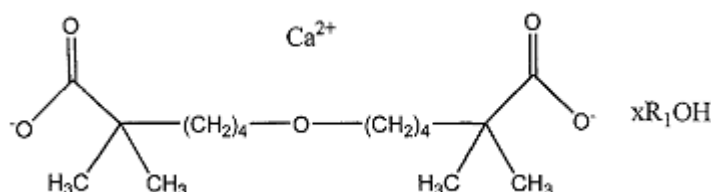
25 En una realización de la presente invención, el carboxialquiléter de fórmula (I), es un compuesto conocido como "CI-1027", como "gemcabeno", y como "PD 72953" (Bays *et al.*, Am. J. Cardiol. 2003; 92: 538-543). El nombre químico de este compuesto es ácido 6,6'-oxibis-(2,2'-dimetilhexanoico) o como alternativa ácido 6-(5-carboxi-5- metilhexiloxi)-2,2-dimetilhexanoico.

30 En otra realización, el gemcabeno se administra como una sal farmacéutica. Además, en otra realización, el gemcabeno se administra como una sal de calcio.

35 En otra realización, el gemcabeno se administra como la sal monocálcica anhidra. La estructura de la sal monocálcica anhidra de gemcabeno es:



40 En una realización, el gemcabeno se administra como un hidrato. En otra realización, el gemcabeno se administra como el hidrato de la sal monocálcica, como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.861.555. La estructura del hidrato de la sal monocálcica de gemcabeno es:



45 En otra realización, el gemcabeno se administra en una forma cristalina.

La dosis diaria eficaz es entre 150 y 600 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 600 mg, o 150 mg, o 300 mg, o 600 mg. La dosis diaria puede ser, a modo de ejemplo no limitante, 150 mg, o 175 mg, o 200 mg, o 225 mg, o 250 mg, o 275 mg, o 300 mg, o 325 mg, o 350 mg, o 375 mg, o 400 mg, o 425 mg, o 450 mg, o 475 mg, o 500 mg, o 525 mg, o 550 mg, o 575 mg, o 600 mg.

5 Para el gemcabeno, la dosis diaria preferente es 150 mg, o 300 mg, o 600 mg. De la forma más preferente, la dosis diaria de gemcabeno es 150 mg o 300 mg.

10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día. Preferentemente, los compuestos se administran 1 o 2 veces al día. Más preferentemente, los compuestos se administran 1 vez al día.

15 También se debería entender que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el criterio del médico que prescribe y la gravedad de la enfermedad que se está tratando en particular. La cantidad del compuesto administrado también dependerá del compuesto en particular en la composición.

20 Aunque las causas de la pancreatitis incluyen dieta y consumo de alcohol en exceso, muchos sujetos que padecen pancreatitis o están en riesgo de desarrollar pancreatitis, que tienen dietas normales y no son alcohólicos tienen sin embargo niveles gravemente elevados de triglicéridos en sangre, por ejemplo niveles de 1000 mg/dl o superiores. La causa de los triglicéridos en circulación altamente elevados también es de origen genético. También se sabe que los sujetos con variaciones genéticas en la enzima lipoproteína lipasa pueden tener una capacidad inferior de lo normal para catabolizar lipoproteínas ricas en triglicéridos en circulación y conduce a triglicéridos en circulación elevados. También se sabe que los niveles elevados de apo C-I, apo C-II, y apo C-III en plasma inhiben la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, mientras que los niveles elevados de apo E pueden facilitar la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. También se sabe que la apo C-II es un activador de la lipoproteína lipasa y su deficiencia, una afección genética rara, conduce a triglicéridos altamente elevados. La Apo A-V también es un activador de la lipoproteína lipasa y una forma variante de apo A-V, el polimorfismo apo A-V S19W, está asociado con triglicéridos notablemente elevados. Por lo tanto, los triglicéridos en circulación elevados se pueden originar debido a factores genéticos, factores ambientales o una combinación de factores genéticos y ambientales. Otro aspecto de la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento o prevención de la pancreatitis en sujetos que tienen niveles de triglicéridos en sangre de 1000 mg/dl o superiores en el que el compuesto es el gemcabeno.

35 Los compuestos útiles en la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas y se pueden administrar a un sujeto, tal como un sujeto humano en una diversidad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, por vía oral, por vía transdérmica y por vía parenteral, por las vías intravenosa, intramuscular o subcutánea. Tales composiciones y métodos para su preparación se conocen bien y se pueden encontrar, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición de Remington (Mack Publishing Company, 1995). Por ejemplo, las formulaciones habituales para el gemcabeno se describen en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.648.387. En una realización, el gemcabeno se formula con excipientes y vehículos comunes tales como almidón, aglutinantes, diluyentes y similares, y se moldean en comprimidos, o se encapsulan en cápsulas de gelatina, todos para una administración oral conveniente. El gemcabeno tiene propiedades físicas excelentes que permiten su formulación como jarabes, elixires, pastillas para chupar de liberación lenta an y otros tipos de formulación oral habituales. El gemcabeno se puede formular adicionalmente con solución salina y otros excipientes comunes para su administración mediante la vía intravenosa, intraperitoneal, y vías parenterales similares. Los parches térmicos se pueden preparar con aglutinantes y adyuvantes comunes, y las formulaciones rectales que usan ceras farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando tecnologías de formulación común es que son bien conocidas por los expertos en la materia de las formulaciones farmacéuticas.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con un agente adicional. Tales terapias incluyen, pero no se limitan a, administración simultánea o secuencial del compuesto de la presente invención y el agente adicional. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar con fármacos que incluyen, pero no se limitan a, fármacos reductores del colesterol que incluyen, pero no se limitan a, estatinas tales como, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina rosuvastatina, fluvastatina, pitastatina; inhibidores de proteasa tales como, amprenavir, tipranavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, ritonavir, darunavir, nelfinavir, brexanavir, sulfato de atazanavir; inhibidores de absorción de colesterol tales como Zetia; bil secuestra antes de ácidos biliares tales como colestíramina; e inhibidores de la síntesis de apoB, tales como ISIS 301012 (una apoB antisentido). Los usos de la presente invención también incluyen realizaciones en las que un compuesto de fórmula (I) se administra en conjunto con un procedimiento para reducir la LDL por ejemplo, plasmáferesis de apoB.

Ejemplos

65 Los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la invención en ningún aspecto.

Ejemplo 1

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, de asignación al azar para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del gemcabeno en pacientes con niveles de colesterol HDL < 35 mg/dl. Los pacientes se estratificaron basándose en sí los niveles medios de triglicéridos en suero (TG) eran < 200 mg/dl o ≥ 200 mg/dl. Dentro de cada estrato de TG, los pacientes se asignaron al azar para recibir cualquiera de 150, 300, 600 o 900 mg de gemcabeno, o placebo, una vez al día durante 12 semanas.

Los pacientes se evaluaron para el porcentaje de cambio a partir de los niveles del valor inicial de niveles de colesterol HDL en suero, colesterol LDL en suero, TG, apolipoproteínas A-I, A-II, B, C-III, y E, hs CRP y colesterol no HDL. Las muestras de sangre se midieron en el momento de la identificación sistemática, asignación al azar y a las -8, -4, -2 semanas, valor inicial y 2, 4, y 12 semanas después del inicio de la medicación del estudio. Además, los niveles de HDL-C, LDL-C y TG se midieron a las 2 y 4 semanas antes de comenzar la medicación del estudio. Bays H.E. *et al.*, Am J Cardiol (2003) vol. 92, pp 538-543, describen una vista de este estudio pero no desvelan datos ni discuten el efecto del gemcabeno en el subconjunto específico de pacientes que tienen niveles de TG superiores a 500 mg/dl.

Cuando los datos se examinaron para el subconjunto de pacientes que entran en el estudio que tienen niveles de TG superiores a 500 mg/dl, de forma inesperada se observó una disminución grande en los niveles de TG para los pacientes tratados con gemcabeno en comparación con el grupo más amplio de pacientes con niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dl. En el estudio se evaluaron veintisiete pacientes con niveles de TG > 500 mg/dl.

La Figura 1 es un gráfico que muestra el cambio en los niveles de TG y HDL-C en suero para uno de estos pacientes en los momentos de aproximadamente 8, 4, y 2 semanas después del tratamiento, valor inicial y 2, 4, 8, y 12 semanas después del tratamiento con gemcabeno a 150 mg/día. Al inicio del tratamiento, el nivel de TG del paciente era 550 mg/dl. Los datos muestran que el nivel de triglicéridos del paciente disminuyeron de forma radical durante este periodo a 210 mg/dl (en un 62 %) y los niveles de HDL-C aumentaron en un 27 %.

Las Figuras 2 a-e, 3 a-e, 4 a-e, 5 a-e, 6 a-e, 7 a-e in 8 a-e son gráficos que ilustran los niveles en suero de TG, HDL-C, ApoA-I, ApoC-III, VLDL-C, hs CRP, y ApoB para pacientes individuales en el valor inicial y a las 12 semanas después del tratamiento con dosis de 150, 300, 600, y 900 mg/día de gemcabeno, o placebo.

Las Tablas 1-7 proporcionan los datos expresados como porcentaje medio y como porcentaje medio de disminución o aumento, si fuera apropiado, para cada uno de estos parámetros en cada una de las dosis sometidas a ensayo.

Como se demuestra con los datos, en estos pacientes que tienen niveles de TG > 500 mg/dl, el gemcabeno es el más eficaz para reducir los niveles de triglicéridos a las dosis de 150 y 300 mg, mostrando una disminución media en TG de un 52 % y un 61 % respectivamente. Las dosis de 150 y 300 mg también son las más eficaces para el aumento de HDL-C, disminución de ApoC-III, y VLDL-C. la magnitud del cambio en los niveles de triglicéridos a estas dosis es superior a lo que se podría haber esperado basándose en los datos informados en Bays *et al.*, que mostraban una reducción en los niveles de triglicéridos de un 26,6 % y un 38,9 % para las dosis de 150 y 300 mg, respectivamente.

Tabla 1

Triglicéridos mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de disminución
0	5	30,50
150	6	52,09
300	6	61,18
600	4	36,44
900	6	0,90

Tabla 2

HDL-C mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de aumento
0	5	-2,27
150	6	32,59
300	6	11,69

HDL-C mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de aumento
600	4	-4,02
900	6	1,03

Tabla 3

ApoA-I mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de aumento
0	5	-9,25
150	5	9,27
300	6	-6,17
600	4	-3,31
900	6	0,47

Tabla 4

ApoC-III mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de disminución
0	5	34,70
150	5	36,95
300	6	49,41
600	4	30,89
900	6	20,36

5

Tabla 5

VLDL-C mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de disminución
0	5	36,65
150	5	48,50
300	6	51,86
600	3	28,73
900	6	17,10

Tabla 6

hs-CRP mg/l		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de disminución
0	5	-171,00
150	5	-4,02
300	6	-429,19
600	4	33,50
900	6	66,64

10

Tabla 7

ApoB mg/dl		
Dosis/Día de Gemcabeno	n	% Medio de disminución
0	5	0,29
150	5	-16,15
300	6	1,25
600	4	-3,70
900	6	2,26

Ejemplo 2

5 Formulación oral

Ingrediente	Cantidad
Gemcabeno	400 mg
Almidón de maíz	150 mg
Metil celulosa	50 mg
Dextrosa	50 mg
Total	650 mg

Los ingredientes mencionados anteriormente se mezclan hasta uniformidad y se moldean en un comprimido que se administra a un sujeto para tratar o prevenir la pancreatitis.

10

Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad
Sal monocálcica del ácido 6,6'-oxibis-(2,2'-dimetilhexanoico) (API)	1800 g
Lactosa	750 g
Almidón de Maíz	300 g
Gelatina	120 g
Agua	1000 g
Estearato de Magnesio	30

15

La API, lactosa, y 150 g del almidón de maíz se mezclan con una solución de la gelatina en el agua. La granulación húmeda se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. Los gránulos secos se mezclan con el estearato de magnesio y el almidón de maíz restante, y la mezcla se comprime formando comprimidos de 500 mg. Cada comprimido contiene 300 mg de la API.

20

Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad
ácido 6,6'-oxibis-(2,2'-dimetilhexanoico)	3,0 g
Monoestearato de polioxietileno y sorbitán	0,1 cc
Carboximetil celulosa sódica	0,3 g
Complejo de Silicato de Aluminio y Magnesio	0,5 g
Azúcar	10 g
Glicerina	2 cc
Benzoato sódico	0,5 g
Citrato sódico	0,2 g

ES 2 608 177 T3

Ingrediente	Cantidad
Colorante rojo aprobado	1 mg
Sabor a cereza	0,02 cc
Agua destilada cs	100 cc

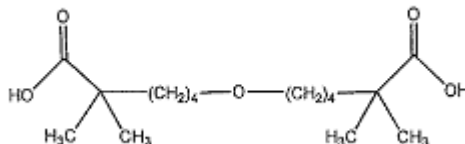
5 El monoestearato de polioxietileno y sorbitán puede ser un producto tal como polisorbato 60 o Tween 60. El complejo de silicato de magnesio y aluminio es un agente formador de gel. Se puede usar un producto tal como Veegum H. V. esta sustancia se hidrata durante la noche en 10 cc de agua destilada. Una mezcla se prepara a partir del monoestearato de polioxietileno y sorbitán, sabor de imitación a cereza, 30 cc de agua destilada, y el dialquil éter se pasa a través de un homogeneizador. Con agitación vigorosa, se añaden el azúcar, glicerina, citrato sódico, benzoato sódico, y carboximetil celulosa sódica, seguido del complejo de silicato de magnesio y aluminio hidratado y una solución del colorante rojo en 2 cc de agua. La suspensión resultante se homogeiniza, el pH se ajusta a 5,0 con ácido cítrico, y se diluye hasta un volumen final de 100 cc con agua destilada. Una unidad de dosificación oral de 10 55 cc de esta suspensión contiene 150 mg del dialquil éter. Si se desea, el colorante rojo y el sabor de imitación a cereza se pueden omitir o sustituir por otros agentes colorantes y saborizantes.

Ejemplo 5

15 Un paciente, hombre de 66 años de edad, como parte de un examen anual de rutina, tiene análisis de sangre que revelan que el paciente tiene un nivel de LDL-C de 200 mg/dl y un nivel de triglicéridos de 1030 mg/dl. Este nivel de triglicéridos elevados le sitúa en alto riesgo de desarrollar pancreatitis. De acuerdo con las directrices de ATPIII, el tratamiento del paciente se dirige inicialmente a abordar el nivel de triglicéridos elevados. Al paciente se le administra gemcabeno a una dosis de 300 mg una vez al día y se le pone a dieta con bajo contenido de grasas. En 20 una cita de seguimiento a las 12 semanas, el nivel de triglicéridos del paciente se mide como a 363 mg/dl, lo que indica que su riesgo de desarrollar pancreatitis se ha reducido de forma significativa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para disminuir el riesgo de un sujeto de desarrollar pancreatitis, en el que el sujeto tiene un nivel de triglicéridos en sangre de 500 mg/dl o más elevado, y en el que la cantidad de compuesto administrado está entre 150 y 600 mg/día.

10

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene un nivel de triglicéridos en sangre de 1000 mg/dl o más elevado.

15

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el sujeto tiene un nivel de colesterol LDL superior a 100 mg/dl.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el sujeto tiene un nivel de colesterol LDL superior a 250 mg/dl.

20

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad del compuesto administrado es de 150, 300 o 600 mg/día.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en las que el compuesto se administra una vez al día.

25

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en las que el compuesto se administra en combinación con un agente seleccionado entre: un agente reductor del colesterol, un inhibidor de la absorción del colesterol, un secuestrante de ácidos biliares, o un inhibidor de la síntesis de ApoB.

30

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente es una estatina.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en las que el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de proteasa.

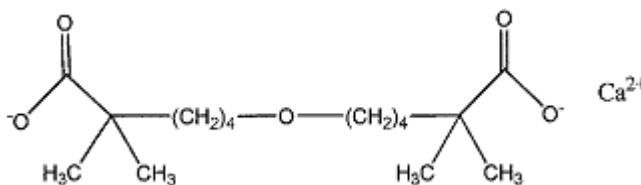
35

10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las que el compuesto es gemcabeno.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la cantidad de gemcabeno administrado es de 150 o 300 mg/día.

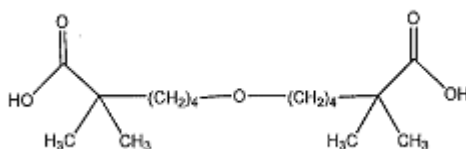
40

12. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las que el compuesto se administra como la sal monocálcica anhidra, en el que la sal monocálcica anhidra tiene la fórmula

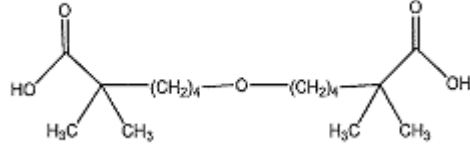


45

13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las que el compuesto es un hidrato de



14. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las que el compuesto es un hidrato de la sal monocalcica de



5

Figura 1

