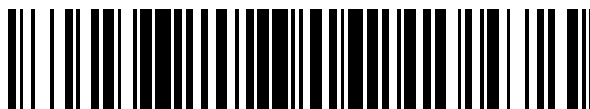


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2008** **PCT/US2008/051123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008** **WO08089212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2008** **E 08727718 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2118279**

54 Título: **Nueva composición para el tratamiento del síndrome metabólico**

30 Prioridad:

16.01.2007 US 885212 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2018

73 Titular/es:

IPINTL, LLC (100.0%)
40-42 Main Street 2nd Fl
Flushing, NY 11354, US

72 Inventor/es:

CHEN, CHIEN-HUNG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 173 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

Nueva composición para el tratamiento del síndrome metabólico

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 60/885.212, presentada el 16 de enero de 2007.

10 Antecedentes

El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólicos, que incluyen obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (por ejemplo, altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de colesterol HDL y altos niveles de colesterol LDL), hipertensión, resistencia a insulina, estado protrombótico (por ejemplo, altos niveles de inhibidor-1 del activador del plasminógeno o fibrógeno) y estado proinflamatorio (por ejemplo, niveles elevados de proteína C reactiva). El síndrome metabólico se ha hecho cada vez más común en los Estados Unidos. Se estima que más de 50 millones de americanos tienen este trastorno. Existe la necesidad de desarrollar nuevos fármacos para tratar de forma eficaz este trastorno.

El documento US 2005054731 A1 desvela una terapia multi-sistema para la diabetes, el síndrome metabólico y obesidad.

El documento WO 2006078698 A1 desvela inhibidores heterocíclicos de 2-imidazolona y 2-imidazolidinona de tirosina fosfatasas.

25 Sumario

La presente invención está definida por el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Esta invención se basa en el descubrimiento inesperado de que una combinación de determinados fármacos conocidos presenta efectos sinérgicos en el tratamiento del síndrome metabólico y diversas otras enfermedades.

También se desvela una composición que incluye un primer agente que puede ser un inhibidor de la fosforilación oxidativa, un ionóforo o un activador de la proteína quinasa activada por 5' - monofosfato de adenosina (AMPK), un segundo agente que posee actividad antiinflamatoria y un tercer agente que posee o mantiene la actividad de la serotonina. La expresión "inhibidor de la fosforilación oxidativa" se refiere a cualquier agente adecuado que inhiba la fosforilación oxidativa, tal como desacopladores de la fosforilación oxidativa. Un ionóforo es una molécula soluble en lípidos capaz de transportar un ion a través de la bicapa lipídica de membranas celulares; y un activador de la AMPK es un agente que activa la AMPK para fosforilar sus sustratos, por ejemplo, acetil-CoA carboxilasa y malonil-CoA descarboxilasa. Ejemplos del primer agente incluyen metformina (por ejemplo, cloruro de metformina), fenformina, buformina, efedrina, tiroxina, salicilanilida y ácido salicílico. El segundo agente puede ser cualquier compuesto antiinflamatorio adecuado (por ejemplo, compuestos antiinflamatorios no esteroideos). Entre los ejemplos se incluye aspirina, diclofenaco (por ejemplo, diclofenaco potásico o diclofenaco sódico), ibuprofeno (por ejemplo, dexibuprofeno o lisina de dexibuprofeno), indometacina, paracetamol, nimesulida y un inhibidor de la COX-2 (por ejemplo, un inhibidor de la COX-2 a base de óxido nítrico). El tercer agente puede ser un compuesto que posea o mantenga al menos una de las actividades de la serotonina y, cuando se usa en combinación con el primer y segundo agentes, trata de forma eficaz una o más enfermedades diana de la presente invención. Entre los ejemplos se incluye serotonina (por ejemplo, sulfato de serotonina, un complejo de sulfato de serotonina y creatinina o un clorhidrato de serotonina) y un inhibidor de la recaptación de serotonina. Una composición preferida contiene clorhidrato de metformina, aspirina y un complejo de sulfato de serotonina y creatinina. Estos tres agentes mencionados anteriormente pueden tratar las enfermedades diana a través de mecanismos biológicos distintos de los descritos en el presente documento. Por ejemplo, la metformina puede tratar una enfermedad diana (por ejemplo, diabetes) a través de un mecanismo distinto de la inhibición de la fosforilación oxidativa o la activación de la AMPK.

También se desvela una composición que consiste esencialmente en un primer agente que puede ser un inhibidor de la fosforilación oxidativa, un ionóforo o un activador de la AMPK, un segundo agente que posee actividad antiinflamatoria y un tercer agente que posee la actividad de la serotonina. La expresión "que consiste esencialmente en" tal como se usa en el presente documento limita una composición a los tres agentes especificados y aquellos que no afectan significativamente sus características básicas y novedosas, es decir, la eficacia en el tratamiento de una enfermedad diana descrita en el presente documento. Un ejemplo de tal composición contiene los tres agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones descritas anteriormente pueden contener 5-5.000 mg (por ejemplo, 5-3.000 mg, 5-1.500 mg o 5-1.000 mg) del primer agente, 1-5.000 mg (por ejemplo, 1-3.000 mg, 1-1.000 mg, 1-500 mg o 1-100 mg) del segundo agente y 0,1- 1.000 mg (por ejemplo, 0,1-100 mg, 0,1-50 mg o 0,1-30 mg) del tercer agente o en cantidades de la misma relación que la calculada basándose en las anteriores cantidades.

También se desvela un método para el tratamiento del síndrome metabólico, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de ovario poliquístico. El método incluye la administración de una cantidad eficaz de una o más de las composiciones descritas anteriormente a un sujeto que lo necesite. Las enfermedades mencionadas anteriormente también incluyen sus trastornos asociados. Por ejemplo, los trastornos asociados con el síndrome metabólico incluyen aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, obesidad, diabetes, dislipidemia aterogénica (por ejemplo, altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de colesterol HDL y altos niveles de colesterol LDL), hipertensión, resistencia a insulina, estado protrombótico (por ejemplo, altos niveles de inhibidor-1 del activador del plasminógeno o fibrinógeno) y estado proinflamatorio (por ejemplo, niveles elevados¹⁰ de proteína C reactiva).

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento se refiere a la administración de una o más de las composiciones anteriormente descritas a un sujeto, que tiene una enfermedad de las descritas anteriormente, un síntoma de tal enfermedad o una predisposición hacia tal enfermedad, con el fin de proporcionar un efecto terapéutico, por ejemplo, curar, mitigar, alterar, afectar, mejorar o prevenir la enfermedad, el síntoma de esta o la predisposición hacia esta.

La composición descrita anteriormente puede ser en forma seca (por ejemplo, polvo o comprimido) o en forma acuosa (por ejemplo, bebida o jarabe). Puede ser un suplemento dietético o una formulación farmacéutica (que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable). También puede ser una bebida o un producto comestible. Entre los ejemplos se incluye té (por ejemplo, una bebida de té y los contenidos de una bolsita de té), bebidas sin alcohol, zumo (por ejemplo, un extracto de frutas o un zumo), leche, café, galletas, cereales, bombones y barritas de aperitivo.

El primer, segundo y tercer agentes descritos anteriormente incluyen compuestos activos, así como sus sales, profármacos y solvatos, cuando proceda. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un grupo positivamente cargado (por ejemplo, amino) o un agente. Aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, clorofenoxiacetato, malato, tosilato, tartrato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, benzoato, embonato, glicolato, pamoato, aspartato, paraclorofenoxiisobutirato, formiato, succinato, ciclohexanocarboxilato, hexanoato, octanoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, bencenosulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenosulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, pirrolidonacarboxilato, naftalenosulfonato, 1-glucosafosfato, sulfito, ditionato y maleato. De forma análoga, una sal también puede formarse entre un catión y un grupo negativamente cargado (por ejemplo, carboxilato) sobre un agente. Cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio tal como ion de tetrametilamonio. Los agentes también incluyen sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto activo y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables se incluye agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

También dentro del alcance de la presente invención hay una o más composiciones descritas anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad descrita anteriormente descrita y el uso de tal composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento recién mencionado.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se indican en la descripción que se presenta a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

Una composición de la presente invención puede incluir tres agentes.

También se desvela que el primer agente puede incluir, además de los descritos anteriormente, 4,6-dinitro-ocresol, proteínas desacopladoras (por ejemplo, UCP1, UCP2 o UCP3), carbonilcianuro-p-(trifluorometoxi)fenilhidrazona, carbonilcianuro-m-clorofenilhidrazona, productos génicos de C5, dinitrofenol (por ejemplo, 2,4-dinitrofenol), efraeptina (A23871), guanetidina, clorpromazina, amital, secobarbital, rotenona, progesterona, antimicina A, naftoquinona, 8-hidroxiquinolina, monóxido de carbono, cianuros, azidas (por ejemplo, NaN_3), dicumarina, bilirrubina, pigmento biliar, efedrina, sulfuro de hidrógeno, tetrayodotironina, quercetina, 2,4-bis(p-cloroanilino)pirimidina, gliceralehído-3-fosfato deshidrogenasa, oligomicina, cloruro de tributiltina, aurovertina, rutamicina, venturidina, mercuriales, diciclohexilcarbodiimida, Dio-9, m-clorofenilhidrazona mesoxalonitrilo, ionomicina, ionóforos de calcio (por ejemplo, A23187, NMDA, CA 1001 o eniatina B), compuestos que aumentan la concentración de Ca^{+2} en mitocondrias (por ejemplo, atractilósido, ácido bongkréuico, taspigargina, neurotransmisores de aminoácidos, glutamato, ácido N-metil-D-aspartico, carbacol, ionóforos, inductores de la despolarización de potasio), apoptógenos (es decir, compuestos que inducen la apoptosis), valinomicina, gramicidina, nonactina, nigericina, lasalocida y monensina. El primer agente puede ser un activador de la AMPK (por ejemplo, metformina o fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootkatona, tiazol o adiponectina).

También se desvela que el segundo agente puede incluir fármacos antiinflamatorios esteroideos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios esteroideos se incluye glucocorticoides, hidrocortisona, cortisona, beclometasona, dipropionato, betametasona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, triamcinolona, acetona de fluocinolona, fludrocortisona y propionato de beclometasona. Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se incluye A183827, ABT963, aceclofenaco, acemetacina, ácido acetil salicílico, AHR10037, alclofenaco, alminoprofeno, ampiroxica, amtolmetina guacilo, apazona, metil éster de aliprofeno, AU8001, benoxaprofeno, flufenamato de bencidamina, bermoprofeno, benzpiperilona, BF388, BF389, BIRL790, BMS347070, bromfenaco, ácido buclórico, butibufeno, BW755C, C53, C73, C85, carprofeno, CBS1108, celecoxib, CHF2003, clorobifenilo, trisalicilato de magnesio de colina, CHX108, cimicoxib, cinoxicam, clidanaco, CLX1205, inhibidores de COX-2, CP331, CS502, CS706, D1367, darbufelona, deracoxib, dexcetoprofeno, DFP, DFU, diflunisal, DP155, DRF4367, E5110, E6087, eltenaco, ER34122, esflurbiprofeno, etoricoxib, F025, etilo de felbinaco, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozico, fenclozina, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, filenadol, flobufeno, florifenina, flosulida, metanosulfonato de flubichina, ácido flufenámico, fluprofeno, flurbiprofeno, FPL62064, FR122047, FR123826, FR140423, FR188582, FS205397, furofenaco, GR253035, GW406381, HAI105, HAI106, HCT2035, HCT6015, HGP12, HN3392, HP977, HX0835, HYALAT2101, ibufenaco, ibuproxam-beta-ciclodextrina, icodulina, IDEA070, iguratimod, imrecoxib, indoprofeno, IP751, isoxepaco, isoxicam, KC764, ketoprofeno, L652343, L745337, L748731, L752860, L761066, L768277, L776967, L783003, L784520, L791456, L804600, L818571, LAS33815, LAS34475, licofelona, LM 4108, lobuprofeno, lornoxicam, lumiracoxib, mabuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, mercaptoetilguanidina, mesoporfirina, metoxibutropato, mioprofeno, mofebutazona, mofezolona, MX1094, nabumetona, naproxeno sódico, naproxeno sódico/metoclopramida, NCX1101, NCX284, NCX285, NCX4016, NCX4215, NCX530, ácido niflúmico, AINE a base de óxido nítrico (NitroMed, Lexington, MA), nitrofenaco, nitroflurbiprofeno, nitronaproxeno, NS398, aceite de Ocimum sanctum, ON03144, orpanoxina, oxaprozina, oxindanaco, oxpinaco, oxicodona/ibuprofeno, oxifenbutazona, P10294, P54, P8892, pamicogrel, paracetasal, parecoxib, PD138387, PD145246, PD164387, pelubiprofeno, pemedolaco, fenilbutazona, pirazolaco, piroxicam, piroxicam beta-ciclodextrina, pivalato de piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, resveratrol, R-ketopreno, R-ketorolaco, rofecoxib, RP66364, RU43526, RU54808, RWJ63556, S19812, S2474, S33516, ácido salicilsalicílico, satigrel, SC236, SC57666, SC58125, SC58451, SFPP, SKF105809, SKF86002, salicilato sódico, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofen, SVT2016, T3788, TA60, talmetacina, talniflumato, tazofelona, tebufelona, tenidap, tenoxicano, tepoxalina, ácido tiaprofénico, tilmacoxib, tilnoprofeno arbamel, tinoridina, tiopinaco, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflusal, tropesina, TY10222, TY10246, TY10474, UR8962, ácido ursólico, valdecoxib, WAY120739, WY28342, WY41770, ximoprofeno, YS134, zaltoprofeno, zidometacina y zomepiraco.

También se desvela que el tercer agente incluye serotonina y sus equivalentes funcionales. Los equivalentes funcionales de la serotonina incluyen inhibidores del transportador de la serotonina (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, imipramina y aquellos que se desvelan en el documento WO 03/00663), moduladores del receptor 2c de la serotonina (por ejemplo, BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, y los divulgados en la Pat. de los EE. UU. N.º 3.914.250, documento WO 01/66548, documento WO 02/10169, documento WO 02/36596, documento WO 02/40456 y documento WO 02/40457, documento WO 02/44152, documento WO 02/48124, documento WO 02/51844 y documento WO 03/033479), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, compuestos de arilpirrolidinas, compuestos de fenilpiperazinas, compuestos de benzilpiperidinas, compuestos de piperidinas, compuestos de gamma-carbolinas tricíclicas de duloxetina, compuestos de pirazinoquinolinas, compuestos de piridoindoles, compuestos de piperidiindoles, milnacipran, citalopram, metabolito de la sertralina desmetilsertralina, norfluoxetina, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona, mirtazapina, fluoxetina, fluvoxamina, indalpine, indeloxazina, milnacipran, paroxetina, sertralina, sibutramina, zimeldina, clorhidrato de trazodona, dexfenfluramina y aquellos descritos en la Pat. de los EE.UU. N.º 6.365.633, documento WO 01/27060 y documento WO 01/162341), inhibidores de la recaptación de serotonina y la noradrenalina (por ejemplo, venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina y metabolito de clomipramina desmetilclomipramina), antagonistas del receptor 1A de la serotonina (por ejemplo, compuestos de arilpiperazinas, derivados azaheterocíclicos de benzodioxanos heterocíclicos fundidos o buspirona), antagonistas del receptor 2A de la serotonina (por ejemplo MDL100907 y fananserina), antagonistas del receptor 2B o 2C de la serotonina (por ejemplo, compuestos de pirazino(aza)indoles o compuestos serotoninérgicos), antagonistas del receptor 6 de la serotonina (por ejemplo, compuestos de 5-halotriptamina), antagonistas del receptor 7 de la serotonina (por ejemplo, compuestos de 5-halotriptaminas o compuestos de quinolinas), antagonistas de la dopamina de serotonina (por ejemplo, olanzapina y ziperasidona), inhibidores de la recaptación de monoaminas (por ejemplo, amidas), inhibidores de la piridazinona aldosa reductasa (por ejemplo, compuestos de piridazinonas), agentes serotoninérgicos, estimulantes de receptores de la serotonina (por ejemplo, mesilato ergoloide o mesilato de pergolida), estimulantes de la síntesis de la serotonina (por ejemplo, vitamina B1, vitamina B3, vitamina B6, biotina, Sadenosilmetionina, ácido fólico, ácido ascórbico, magnesio, coenzima Q10 o piracetam) o agonistas de la serotonina (por ejemplo, fenfluramina).

Todos los compuestos mencionados anteriormente son fármacos bien conocidos y fácilmente disponibles al público. Algunos de ellos pueden adquirirse de compañías químicas, tales como Sigma-Aldrich, St Louis, MO. Los regímenes para la administración de estos compuestos de fármacos son bien conocidos y, si fuera necesario, pueden restablecerse fácilmente. Las dosis eficaces variarán, tal como reconocen los expertos en la materia, dependiendo

del tipo o grado de la enfermedad a tratar; el tamaño del sujeto, peso, edad y sexo; la vía de administración; el uso del excipiente; y el posible co-uso con otro tratamiento terapéutico. La dosis diaria de las composiciones descritas anteriormente puede ser 5-5.000 mg (por ejemplo, 10-2.500 o 10-3.000 mg) del primer agente, 1- 5.000 mg (por ejemplo, 2-1.000 o 2-3.000 mg) del segundo agente y 0,1-1.000 mg (por ejemplo, 1-50 mg) del tercer agente.

También se desvela un método de administración de una cantidad eficaz de una o más de las composiciones anteriormente mencionadas a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad descrita anteriormente. Tal sujeto puede identificarse por un profesional de la salud basándose en los resultados obtenidos a partir de cualquier método de diagnóstico adecuado. "Una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de una o más composiciones descritas anteriormente que se requiere para proporcionar un efecto terapéutico sobre un sujeto tratado.

También se desvela que una o más de las composiciones anteriormente descritas pueden administrarse por vía parenteral, por vía oral, por vía nasal, por vía rectal, por vía tópica o por vía bucal. El término "parenteral" como se usa en el presente documento se refiere a la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión adecuada.

Una composición inyectable estéril puede ser una solución o suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites fijos en forma de un disolvente o un medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). El ácido graso, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. Otros tensioactivos comúnmente usados tales como el Tween o el Span u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con el fin de formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable entre las que se incluyen cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de los comprimidos, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando las suspensiones acuosas o emulsiones se administran por vía oral, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa en combinación con agentes de emulsión o suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Puede prepararse una composición de aerosol nasal o de inhalación según las técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, tal composición puede prepararse como una solución en salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la materia.

Una composición para la administración tópica puede prepararse en forma de un ungüento, un gel, un parche, una emulsión, una loción, una espuma, una crema o una fase mezclada o sistema de emulsión anfifílico (fase mezclada de aceite/agua-agua/aceite), un liposoma, un transferosoma, una pasta o un polvo.

Cualquiera de las composiciones descritas anteriormente también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal. También puede diseñarse de tal modo que la composición se libera en el intestino. Por ejemplo, la composición está confinada en una sub-unidad sólida o un compartimento capsular que tiene respectivamente una matriz o una pared o un cierre que comprende un polímero entérico que se disuelve o dispersa en el pH del intestino delgado o grueso para liberar la sustancia del fármaco en el intestino. Tales polímeros adecuados se han descrito anteriormente, por ejemplo, en referencia a la Pat. de los EE. UU. N.º 5.705.189.

El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con el principio activo de la composición (y preferiblemente, capaz de estabilizar el principio activo) y no perjudicial para el sujeto a tratar. Pueden utilizarse uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para el suministro de un compuesto de tiofeno activo. Ejemplos de otros vehículos incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y D&C Amarillo n.º 10.

Las composiciones descritas anteriormente pueden explorarse preliminarmente con respecto a su eficacia en el tratamiento de las enfermedades anteriormente descritas mediante un ensayo in vitro y a continuación confirmarse mediante experimentos con animales (véase ejemplos 1-4 a continuación) y ensayos clínicos. Otros métodos también serán evidentes para un experto en la técnica.

Los ejemplos específicos siguientes deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitativos del resto de la

descripción en modo alguno. Sin abundar en más detalles, se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción del presente documento, utilizar la presente invención en su extensión más completa.

Ejemplo 1: Ensayos *in vivo* sobre efectos anti obesidad

Cada una de las 120 ratas hembra Sprague-Dawley (SD) de ocho semanas y las 100 ratas macho SD de ocho semanas se alimentó con una cantidad ilimitada de comida durante 14 días. La ingesta de comida y el cambio de peso de cada rata se midió diariamente. La tasa de conversión de comida para cada rata se calculó a continuación usando la siguiente ecuación:

$$R = 100 \times \Delta W / F_t \%$$

En esta ecuación, R se refiere a la tasa de conversión de comida, ΔW se refiere al cambio de peso y F_t se refiere a la ingesta diaria de comida. A continuación se seleccionaron 88 ratas hembra y 77 ratas macho y se asignaron a 11 grupos, teniendo cada grupo 8 ratas hembra y 7 ratas macho. Cada una de las siguientes 10 composiciones de prueba se disolvió en una solución acuosa de glucosa al 10 % y se administró por vía subcutánea a un grupo de ratas diariamente durante 28 días: (1) cloruro de metformina (en lo sucesivo denominado metformina) 15 mg/kg, (2) un complejo de sulfato de serotonina y creatinina (en lo sucesivo denominado serotonina) 0,25 mg/kg, (3) aspirina 4 mg/kg, (4) serotonina 0,25 mg/kg + aspirina 4 mg/kg, (5) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg, (6) metformina 15 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (7) metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (8) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (9) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg y (10) sibutramina 2 mg/kg. A las ratas en el 11º grupo no se les administró ningún fármaco y se usaron como grupo de control. Los resultados muestran que las ratas a las que se administró una combinación de metformina, aspirina y serotonina ganaron menos peso que las ratas a las que se administró cada ingrediente solo o cualquier combinación de dos ingredientes. Además, el peso promedio ganado de las ratas disminuyó según la dosis diaria de metformina disminuía.

Las ingestas totales de comida durante los 28 días se midieron para todos los grupos. Los resultados muestran que las ingestas diarias de comida totales de los grupos (1)-(10) fueron sustancialmente las mismas que las del grupo de control (11). En otras palabras, las composiciones de prueba no afectaron significativamente el apetito de las ratas.

La tasa de conversión de comida se calculó para todos los grupos. Los resultados muestran que las ratas a las que se administró una combinación de metformina, aspirina y serotonina podrían tener una tasa de conversión de comida mucho menor que las ratas a las que se administró cada ingrediente solo o cualquier combinación de dos ingredientes.

Ejemplo 2: Ensayos *in vivo* sobre efectos antihipertensivos

60 ratas macho SD (90-110 g) fueron proporcionadas por Guang Dong Medical Laboratory Animal Center (FuoShan, Guang Dong, China). Después de anestesiarse cada rata, se usó una grapa de plata con forma de U con un diámetro interno de 0,2- 0,25 mm para estrechar la arteria renal. Se seleccionaron 40 ratas con una buena recuperación después de la cirugía y se asignaron a 5 grupos, teniendo cada grupo 8 ratas. Cada una de las siguientes 4 composiciones de prueba se disolvió en una solución acuosa de glucosa al 10 % y se administró a un grupo de ratas diariamente durante 9 semanas: (1) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (2) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (3) metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg y (4) nitepidina 2 mg/kg. A las ratas en el 5º grupo se les administró una solución acuosa de glucosa al 10 % solo y se usaron como grupo de control. Las composiciones de prueba se administraron por vía subcutánea excepto la nitepidina, que se administró mediante perfusión gástrica. La presión arterial de la cola de cada rata se midió al final de la 5ª semana y la 9ª semana.

Los resultados muestran que la presión sanguínea de las ratas en el grupo (1) al final de la 5ª y 9ª semana se redujo significativamente con respecto a la de las ratas en el grupo de control (es decir, grupo (5)) y el grupo en el cual la ratas fueron alimentadas con nitepidina (es decir, grupo (4)).

Ejemplo 3: Ensayos *in vivo* sobre efectos antihipertensivos agudos

Se prepararon ratas hipertensivas renovasculares como sigue: Una rata macho SD (90-110 g) se anestesió con pentobarbital sódico (45 mg/kg). Se usó una grapa de plata con forma de A 11 con un diámetro interno de 0,18 mm para estrechar la arteria renal. La presión sanguínea de la rata aumentó significativamente después de 3- 6 semanas y se estabilizó después de 8 semanas. Las ratas que tenían una presión sistólica de entre 23,94-31,92 kPa (180-240 mmHg) se usaron en las siguientes etapas.

Las ratas preparadas anteriormente se asignaron a 4 grupos. Cada una de las siguientes 3 composiciones de prueba se disolvió en una solución acuosa de glucosa al 10 %: (1) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (2) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg y (3) metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg. A las ratas en el 4º grupo se les administró una solución acuosa

de glucosa al 10 % solo y se usaron como grupo de control. Cada rata se anestesió a continuación con pentobarbital sódico (45 mg/kg) y se fijó sobre una tabla. Se insertó un tubo en la tráquea para mantener la respiración de la rata. A continuación, se insertó otro tubo en la arteria del cuello para medir la presión sanguínea. La presión sanguínea se midió usando un sistema BL-420E colector y procesador de señales biológicas. Cuando la presión sanguínea de la

5 arteria del cuello de la rata se estabilizó, se administró una composición de prueba o la solución acuosa de glucosa al 10 % por vía subcutánea en la sección del abdomen. La presión de la arteria del cuello se midió a los 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos después de su administración.

Los resultados muestran que la presión sanguínea de la arteria del cuello de las ratas en los grupos (1) y (2) empezó

10 a disminuir a los 15 minutos y alcanzó sus niveles más bajos a los 120-150 minutos.

Los valores promedios de la presión sanguínea de la arteria del cuello bajaron tanto como $3,95 \pm 0,69$ kPa ($29,7 \pm 5,2$ mmHg) y $2,70 \pm 0,39$ kPa ($20,3 \pm 2,9$ mmHg), respectivamente, en comparación con los medidos antes de la administración de la composición de prueba. La presión sanguínea de la arteria del cuello no volvió al nivel anterior a

15 la administración de la composición de prueba incluso después de 4 horas. Los resultados también muestran que la composición de prueba no afectó significativamente la frecuencia cardíaca de las ratas.

Ejemplo 4: Ensayo *in vivo* sobre efectos de disminución de niveles de glucosa en sangre

A ratas macho Sprague-Dawley (SD) (180-210 g) se les inyectó por vía intraperitoneal estreptozocina (50 mg/kg) para inducir diabetes de tipo 2. Las ratas que tenían niveles de glucosa en sangre superiores a 17 mmol/l después de la inyección se asignaron de forma aleatoria a cinco grupos, incluyendo cada uno 10 ratas. Las ratas en cada uno de los cinco grupos fueron tratadas después con las tres composiciones de prueba descritas en el Ejemplo 3 anterior, es decir, metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,2 mg/kg (dosis alta), metformina 15 mg/kg + aspirina 4

20 mg/kg + serotonina 0,2 mg/kg (dosis media) y metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,2 mg/kg (dosis baja); metformina sola en la dosificación de 0,135 g/kg (metformina); y un vehículo de control (control). 10 ratas macho SD normales, que servían como controles normales, se sometieron al mismo tratamiento.

El nivel de glucosa en sangre para cada rata tratada se midió antes del tratamiento y 3-15 horas, 6 horas, 3 días, 7

30 días, 14 días y 21 días después del tratamiento. Por lo tanto, los resultados obtenidos demuestran que las tres composiciones de prueba disminuyeron significativamente los niveles de glucosa en sangre en las ratas con diabetes de tipo 2.

Otras realizaciones

Todos los rasgos divulgados en la presente memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:
 - 5 Un primer agente que es metformina o una sal de la misma;
 Un segundo agente que es aspirina o una sal de la misma; y
 Un tercer agente que es serotonina o una sal de la misma.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el primer agente es metformina o clorhidrato de metformina.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, en la que el segundo agente es aspirina.
- 15 4. La composición de la reivindicación 1, en la que el tercer agente es sulfato de serotonina, un complejo de sulfato de serotonina y creatinina o clorhidrato de serotonina.
- 15 5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición contiene clorhidrato de metformina, aspirina y un complejo de sulfato de serotonina y creatinina.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste esencialmente en el primer, segundo y tercer agentes.
- 25 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada a partir del grupo que consiste en síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad de Parkinson y síndrome de ovario poliquístico.
- 30 9. La composición de la reivindicación 8, en la que la afección es síndrome metabólico, obesidad, hipertensión o diabetes.