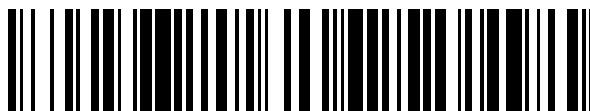


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 594**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/23** (2006.01)

**A61K 31/20** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2008 PCT/CA2008/001930**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009 WO09055933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2008 E 08845122 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2299998**

54 Título: **Ácidos grasos de cadena media y glicéridos como agentes nefroprotectores**

30 Prioridad:

**02.11.2007 US 985094 P**

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

**20.04.2018**

73 Titular/es:

**PROMETIC PHARMA SMT LIMITED (100.0%)  
Horizon Park, Barton Road, Comberton  
Cambridge CB23 7AJ , GB**

72 Inventor/es:

**PICHETTE, VINCENT;  
LEBLOND, FRANCOIS;  
LAGRAOUI, MOUNA y  
GAGNON, LYNE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

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

ES 2 664 594 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

Ácidos grasos de cadena media y glicéridos como agentes nefroprotectores

### 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la protección contra la progresión de la insuficiencia renal en las enfermedades renales crónicas. En particular, se refiere al tratamiento de enfermedades renales asociadas con la fibrosis renal. Esto también incluye protección del riñón contra agentes citotóxicos usados en quimioterapia y enfermedades autoinmunes o trasplantes. Además también incluye el tratamiento de la progresión de la insuficiencia renal asociada con hipertensión, infarto, tumores, diabetes mellitus, autoinmunidad o inflamación. La presente invención también se refiere a la reducción de la toxicidad de un fármaco (por ejemplo, antibióticos, analgésicos) en el riñón. En particular, la presente invención se refiere al uso de ácidos grasos con una longitud de cadena media como el ácido cáprico, ácido caprílico o sales o triglicéridos del mismo o mono- o diglicéridos u otros análogos del mismo como un agente nefroprotector.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para realizar una serie de funciones importantes: por ejemplo, la excreción de productos residuales del metabolismo, la regulación del agua y la sal corporales, el mantenimiento de un equilibrio ácido adecuado y la secreción de una serie de hormonas y autacoides. Las enfermedades renales son tan complejas como su estructura, pero su estudio se ve facilitado mediante su división en las que afectan a cuatro componentes morfológicos básicos: es decir, glomérulos, túbulos, intersticios y vasos sanguíneos. Este enfoque tradicional es útil ya que las manifestaciones tempranas de las enfermedades que afectan a cada uno de estos componentes acostumbra a ser características. Además, parece ser que algunos componentes son más vulnerables a formas específicas de lesiones renales. Por ejemplo, las enfermedades glomerulares frecuentemente están mediadas inmunológicamente, mientras que los trastornos tubulares e intersticiales es más posible que estén causados por agentes tóxicos o infecciosos. Sin embargo, algunos trastornos afectan a más de una estructura. Además, la interdependencia anatómica de las estructuras en el riñón implica que el daño a una de ellas casi siempre afecta de manera secundaria a las otras. Por consiguiente, un daño glomerular grave impide el flujo a través del sistema vascular peritubular; por el contrario, la destrucción tubular, mediante el aumento de la presión intraglomerular, puede provocar una atrofia glomerular. Por consiguiente, sea cual sea el origen, en último término existe una tendencia en todas las formas de enfermedad renal crónica a destruir los cuatro componentes del riñón, culminando en una insuficiencia renal crónica que ha sido denominada riñones contraídos en estado terminal (Cotran et al., Basic Pathology, Sixth Edition, 1997).

La quimioterapia y la terapia inmunosupresora se refiere al uso de agentes citotóxicos o inmunosupresores como, pero no se limitan a, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, taxotere, taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino o clorambucilo y ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina o corticoesteroides para el tratamiento de pacientes con cáncer o para inhibir el rechazo a injertos en pacientes con trasplantes. A pesar de su eficacia, estos agentes no son específicos y, especialmente a dosis elevadas, son tóxicos para las células normales y de división rápida. Además, sus usos pueden verse limitados por los efectos adversos inherentes, de los cuales mielosupresión aguda, nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, de la vejiga y pulmonar pueden empeorar los resultados en pacientes durante largos periodos de tiempo.

En las enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus, los riñones son los órganos diana principales que sufren daños o lesiones tisulares. Nos encontramos con tres importantes lesiones: (1) lesiones glomerulares; (2) lesiones vasculares renales, principalmente arteriosclerosis; y (3) pielonefritis, incluyendo papilitis necrotizante. La nefrectomía, o extracción del riñón, también puede conducir a una disfunción renal. La nefrectomía se realiza en pacientes con cáncer renal (es decir, carcinoma de células renales); enfermedad poliquística renal, en la que las estructuras parecidas a bolsas desplazan tejido sano; e infección grave del riñón. También se usa para extraer el riñón sano de un donante con el propósito de realizar un trasplante de riñón. Debido a que el riñón es responsable de filtrar residuos y fluidos de la sangre, la función renal es fundamental para la vida. Los candidatos a una nefrectomía que presentan una enfermedad renal grave, cáncer o infección, tienen pocas elecciones de tratamiento que no sean someterse al procedimiento. Pero si se pierde la función del riñón restante, el paciente necesitará tratamientos crónicos de diálisis o un trasplante de un riñón sano para permanecer con vida. Por consiguiente, existe una necesidad de fármacos que presenten un buen perfil de seguridad que se puedan administrar a los pacientes con enfermedades renales que puedan prolongar la salud del riñón o protegerlo contra un deterioro que puede provocar insuficiencia renal.

## RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención responde a esa necesidad de obtener agentes nefroprotectores proporcionando un compuesto tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en la nefroprotección en un paciente que presenta enfermedades renales asociadas con fibrosis renal. También se describe un procedimiento para el tratamiento de efectos nefrotóxicos de quimioterapia y terapias inmunosupresoras y con costicoesteroides y cualquier otra situación en la que la protección del riñón puede tener un valor terapéutico.

10 De acuerdo con la invención, una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos como ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico o sales metálicas (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio) o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en mamíferos, particularmente en humanos, para aumentar significativamente la protección de los riñones o de un único riñón sano.

15 Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones que usan una cantidad eficaz de uno o más compuestos como ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico o sales metálicas (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio) o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos para su uso en composiciones farmacéuticas quimioprotectoras o inmunosupresoras o antiinflamatorias o antibióticas o analgésicas como agente  
20 único o en combinación con dos o más agentes con y/o sin fármacos que provoquen nefrotoxicidad.

La presente divulgación también se refiere al uso de ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico o sales de sodio o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos como un agente para la prevención o protección de un fármaco inductor de toxicidad como, pero no se limitan a cardiotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidades  
25 gastrointestinal, de la vejiga y pulmonar.

La presente divulgación también se refiere a un procedimiento protector o preventivo eficaz para proporcionar quimioprotección a un mamífero, incluyendo un paciente humano.

30 La presente divulgación también se refiere a un procedimiento eficaz para el aumento de la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia en un mamífero, incluyendo un paciente humano.

La presente divulgación también se refiere a procedimientos para el uso más habitual de dosis o incluso el aumento de la dosis de composiciones quimioterápicas necesarias para conseguir un mayor beneficio terapéutico y al mismo  
35 tiempo evitar el aumento de efectos secundarios como, pero no se limitan a nefrotoxicidad, cardiotoxicidad y neurotoxicidad.

Finalmente, la presente divulgación se refiere a un procedimiento que causa escasos o ningún efecto adverso al receptor. El mamífero, incluyendo un paciente humano, se puede seleccionar al necesitar un tratamiento antes de  
40 dicho tratamiento.

Estos y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes después de la revisión de la siguiente descripción detallada de la realización de la divulgación y las reivindicaciones adjuntas.

## 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el efecto del caprato sódico en la concentración de creatinina sérica en ratas nefrectomizadas (Nx).

50 La Figura 2 muestra el efecto del caprato sódico en la concentración de creatinina sérica en ratas nefrectomizadas (Nx) tratadas con caprato sódico.

La Figura 3 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en GFR (aclaramiento de creatinina) en ratas nefrectomizadas (Nx) tratadas con caprato sódico.

55 La Figura 4 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en la concentración de creatinina en orina en ratas nefrectomizadas (Nx) tratadas con caprato sódico. Valor P de la concentración de creatinina en orina el día 42 en comparación con el día 21: caprato sódico  $p=0,0002$ .

60 La Figura 5 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en la concentración de creatinina sérica en ratas

nefrectomizadas (Nx) tratadas con caprato sódico.

La Figura 6 muestra micrografías histológicas (40X) de ratas nefrectomizadas control y tratadas con caprato sódico.

5 La Figura 7 muestra micrografías histológicas (400X) de ratas nefrectomizadas control y tratadas con caprato sódico.

La Figura 8 muestra el efecto cardioprotector del caprato sódico en la presión sanguínea en ratas nefrectomizadas (Nx) tratadas con caprato sódico.

10 La Figura 9 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en la concentración aumentada de creatinina sérica inducida por la doxorubicina (DOX) en ratones.

La Figura 10 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en la concentración de urea sérica inducida por la doxorubicina (DOX) en ratones.

15

La Figura 11 muestra el efecto nefroprotector del caprato sódico en lesiones en la histología renal (tubular) inducida por la doxorubicina (DOX) en ratones.

La Figura 12 muestra micrografías histológicas (400x) de ratones nefrectomizados control y tratados con caprato sódico en un modelo de nefrotoxicidad inducida por la doxorubicina.

20

La Figura 13 muestra el efecto nefroprotector de la tricaprina en lesiones en la histología renal (tubular) inducida por la doxorubicina (DOX) en ratones.

25 La Figura 14 muestra micrografías histológicas (400x) de ratones control y tratados con tricaprina en un modelo de nefrotoxicidad inducida por la doxorubicina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

30 La enfermedad renal del riñón asociada con una o más nefrectomía, fibrosis renal, esclerosis glomerular y enfermedad renal terminal están presentes en hipertensión, infarto, tumores, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Los fármacos citotóxicos usados en quimioterapia, los fármacos inmunosupresores o antiinflamatorios (por ejemplo, esteroideos o no esteroideos) usados en trasplantes o en enfermedades autoinmunes, antibióticos o fármacos analgésicos también causan nefrotoxicidad. Por consiguiente, el paciente  
35 puede verse gravemente afectado.

La presente invención se refiere a un compuesto tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en la nefroprotección en un paciente que presenta enfermedades renales asociadas con fibrosis renal. <Un paciente con una enfermedad crónica puede presentar lesiones en diversos órganos, por ejemplo: un paciente con diabetes  
40 mellitus tomando estatina necesita medidas nefroprotectoras contra las lesiones renales, medidas cardioprotectoras contra las lesiones cardíacas y medidas neuroprotectoras contra cualquier lesión del sistema nervioso. Los procedimientos o tratamientos actuales usados consisten en una terapia órgano-protectora, así como medidas protectoras que están dirigidas a corregir las disfunciones de los órganos de forma concomitante. Las medidas órgano-protectoras se centran en un sólo órgano, como las medidas nefroprotectoras, cardioprotectoras o  
45 neuroprotectoras. Algunas medidas órgano-protectoras presentan acciones protectoras en otros órganos también. Los inhibidores de la ECA, por ejemplo, presentan una acción protectora renal, pero al mismo tiempo también presentan acciones protectoras cardíacas y cerebrales. En este caso, las medidas órgano-protectoras pasan a proteger varios órganos o presentan una protección multi-órganos. La cuestión está en establecer las características comunes del riñón, el cerebro y el corazón para explicar lesiones similares que imponen medidas protectoras  
50 terapéuticas comunes. Por ejemplo, la hipertensión afecta de forma concomitante al riñón, al corazón y al cerebro. El uso de inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de la angiotensina II tendrán efectos nefro-, cardio- y neuroprotectores complejos. Las lesiones derivadas de la arterioesclerosis, así como las enfermedades inflamatorias, tendrán un efecto sobre el endotelio vascular. El uso de estatinas influirá en el perfil lipídico (principalmente colesterol) y por consiguiente el efecto de este último sobre el flujo sanguíneo coronario, renal y  
55 cerebral. Asimismo, la sulodexida ejerce un efecto protector en el endotelio vascular mediante la corrección de los glucoaminoglicanos. Los cambios en el metabolismo de la glucosa también tendrá influencia sobre el metabolismo de los lípidos. Una baja ingesta de proteínas también tendrá influencia sobre la protección del riñón (J. Vet. Med. Sci. 69: 247-253, 2007). Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 también están asociados con una nefroprotección discreta en ratas diabéticas no nefrectomizadas; estos efectos son independientes del control metabólico y de la  
60 presión sanguínea (Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 34: 36-41, 2007). Los antagonistas de los receptores de la

- endotelina A parecen afectar también a la disfunción renal progresiva (Hypertension 31: 995-1001, 1998) mediante la expresión reducida de factores de crecimiento y colágeno y mejorando la actividad de la metaloproteinas-2 en los riñones (J. Cardiovasc. Pharmacol. 39: 892-900, 2002). La administración profiláctica de teofilina con una dosis de carga por vía intravenosa y un régimen de mantenimiento por vía oral puede preservar la función renal en términos de tasas de filtración glomerular en pacientes sometidos a terapia con cistaplino (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 452-458, 2005). Las isoflavonas de soja, como la genisteína, son antagonistas de la señal del TGF- $\beta$  en células mesangiales que pueden presentar una nefroprotección potencial (Medical Hypothesis 66: 1093-1114, 2006). El ácido gamma-aminobutírico (GABA) también atenúa la disfunción renal mediante la regulación de la presión sanguínea y el perfil lipídico, y también mejora el estrés oxidativo provocado por la nefrectomía (J. Pharm. Pharmacol. 58: 1515-1525, 2006). La hipoxia derivada de la anemia que acompaña a la enfermedad renal crónica avanzada afecta de forma concomitante al corazón y al cerebro. La corrección de la anemia debida a una enfermedad renal crónica a través de medidas nefroprotectoras que consisten en hierro, ácido fólico y eritropoyetina tendrá consecuencias en el riñón mediante una mejora de la producción reducida de eritropoyetina y su función. Pero también afectarán al corazón mejorando la enfermedad cardíaca acompañada de un deterioro renal y cerebral. También existen limitaciones como la disponibilidad, toxicidad y eficacia que limitan el uso de la eritropoyetina. Sin embargo, la gran necesidad de detener la progresión de la enfermedad a largo plazo sigue todavía sin resolver. Debido a la complejidad patógena de la enfermedad renal, una intervención multifármacos que presente los mínimos efectos secundarios será, sin duda, la siguiente etapa para detener la progresión de la enfermedad renal.
- 20 El/los triglicérido(s) de cadena media (TCM) se pueden fabricar mediante la esterificación de glicerol con ácidos grasos que presentan longitudes de la cadena de carbono de 8 (C8, ácido octanoico o ácido caprílico) ó 10 (C10, ácido decanoico o ácido cáprico). Un TCM normalmente es una mezcla de ésteres de glicerol de ácidos grasos de C8 y C10, el TCM también puede contener pequeñas cantidades ( $2 \pm 1\%$  cada uno) de ésteres de glicerol de C6 (ácido hexanoico o ácido caproico) y C12 (ácido dodecanoico y ácido láurico). Por otro lado, el/los triglicérido(s) de cadena larga (TCL) consisten en glicerol esterificado con ácidos grasos con longitudes de la cadena de carbono superiores a 12. Ácidos grasos presentes habitualmente en TCL incluyen ácidos palmítico (C16) y esteárico (C18). A diferencia de TCM, TCL es el principal componente de las grasas dietéticas. De hecho, los TCM y TCL presentan propiedades biológicas significativamente distintas. Algunas de las diferencias fisiológicas entre TCM y TCL se describen en Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th Edition, 1520-1521 (1977); 15th Edition, 1668-1669 (2001).
- 30 Por ejemplo, los TCM, a diferencia de los TCL, no requieren una hidrólisis mediante la lipasa pancreática ya que pueden ser absorbidos por las células epiteliales intestinales.

Los TCM y sus ácidos grasos de cadena media constituyentes no son materiales tóxicos que se usan en la industria alimenticia y farmacéutica. Por ejemplo, Traul et al. (Food Chem. Toxicol. 38:79-98, 2000) explica que los TCM se han usado en un creciente número de aplicaciones alimentarias y nutritivas ya que ofrece varias ventajas frente a los TCL. Los TCM también se usan principalmente como emulsionantes en preparaciones farmacéuticas humanas y veterinarias y en cosmética. Existen referencias en varios estudios toxicológicos que respaldan la seguridad de los TCM. Por ejemplo, indican que se ha confirmado la seguridad de un consumo dietético en humanos de los TCM con niveles de hasta 1 g/kg en ensayos clínicos. Los ácidos grasos C8 y C10 presentan una seguridad y uso similares. Por ejemplo, en The Merck Index, 11th Edition, 266 (1989) se describe que el ácido caprílico presenta un  $DL_{50}$  (oral, ratas) = 10,08 g/kg que es esencialmente no tóxico. De hecho, de acuerdo con la parte 184 del Código de las regulaciones federal (CFR), la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió al ácido caprílico la afirmación como GRAS (siglas del inglés, Generally Recognized As Safe; generalmente reconocido como seguro). De forma similar, de acuerdo con la parte 172 (CFR) los ácidos grasos libres (por ejemplo, cáprico, caprílico) y sus sales metálicas son reconocidos como aditivos seguros para el uso en alimentación. Como se ha mencionado en Dimitrijevic et al. (J. Pharm. Pharmacol. 53:149-154, 2001), el ácido cáprico (sal sódica) está aprobado para uso humano en Japón y Suecia como un potenciador de la absorción para productos farmacológicos rectales. La patente de Estados Unidos 4.602.040 (1986) describe el uso de TCM como un excipiente farmacéutico. Más recientemente, el documento WO 01/97799 describe el uso de ácidos grasos de cadena media, en particular los ácidos caprílico y cáprico, como agentes antimicrobianos.

Sin embargo, hasta los inesperados descubrimientos divulgados en el presente documento, la eficacia de ácidos grasos de cadena media como el ácido cáprico, el ácido caprílico o las sales metálicas mono-, di- o triglicéridas (TCM) de los mismos para nefroprotección era desconocida. Tal como se describe en el presente documento, los TCM pueden comprender triglicéridos de ácidos grasos de C8 (caprílico), C10 (cáprico) y C12 (láurico) que constituyen la actividad perteneciente a la nefroprotección. De hecho, este descubrimiento fue totalmente inesperado ya que se ha descrito muy poco en la bibliografía en relación con el controvertido efecto de ácidos grasos insaturados de cadena larga o triglicéridos en la nefroprotección. Además, las influencias de ácidos grasos esenciales y triglicéridos como razones para la progresión de insuficiencia renal crónica siguen siendo motivo de debate. La eficacia de los ácidos grasos o la dieta en el tratamiento de la enfermedad renal crónica es controvertida.

El resultado de cuatro dietas que contienen diferentes concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos esenciales en ratas nefretomizadas 5/6 no mostró diferencias significativas en la tasa de supervivencia, proteinuria, los niveles de urea y creatinina así como descubrimientos histológicos en grupos diferentes (Nephron 38: 233-237, 1984). La composición de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la dieta modifica el curso de la enfermedad renal inducida en ratas (Prostaglandins 32: 211-219, 1986; J. Am. Soc. Nephrol. 1: 1343-1353, 1991; Metabolism 41: 382-389, 1992; Kidney Intl. 32: 700-709, 1987). En algunos estudios de laboratorio (Prostaglandins 32: 211-219, 1986; J. Am. Soc. Nephrol. 1: 1343-1353, 1991), suplemento dietético con (n = 3) PUFA fue nefroprotector; sin embargo, en otros (Metabolism 41: 382-389, 1992; Kidney Intl. 32: 700-709, 1987), la suplementación con PUFA se asoció con un empeoramiento de la glomerulosclerosis y/o reducción de la tasa de filtración glomerular. Los resultados de los estudios en humanos son igualmente conflictivos, con beneficios (N. Engl. J. Med. 331: 1194-1199, 1994) o sin notificación de efecto (Kidney Intl. 44: 75-86, 1993). En resumen, la técnica anterior no demuestra que los ácidos grasos de cadena media o triglicéridos o las sales metálicas presentan actividad nefropotectora.

La presente invención se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones, es decir los ácidos grasos de cadena media o las sales metálicas o triglicéridos de los mismos o los mono- o diglicéridos de los mismos, para su uso en nefroprotección en un paciente con enfermedades renales asociados con fibrosis renal. Dependiendo de las necesidades médicas, los ácidos grasos de cadena media o sales metálicas o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos se administran antes, durante y/o después del tratamiento para proteger el riñón u otros órganos o para retrasar la disfunción renal. Además, es posible usar una combinación de ácidos grasos de cadena media junto con sus sales metálicas o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos en varios puntos en relación con el tratamiento con otros agentes nefroprotectores. Alternativamente, es posible administrar los compuestos nefroprotectores antes, durante y/o después del tratamiento con quimioterapia, radioterapia, fármacos inmunosupresores, antibióticos, analgésicos y patologías asociadas con las enfermedades renales.

Se usa una "cantidad terapéuticamente eficaz" del/ de los compuesto(s). Dicha cantidad eficaz se puede determinar variando su dosis para conseguir el/los efecto(s) terapéutico(s) deseado(s) como, por ejemplo, proporcionar nefroprotección, eliminar efectos de dañinos en la morfología del riñón, reducir el número y/o la gravedad de los síntomas de la enfermedad renal o cualquier combinación de los mismos. Uno o más compuestos del /los ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s) se puede formular en una composición farmacéutica con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no interfiere con los efectos fisiológicos de los ácidos grasos de cadena media como ácido cáprico, ácido caprílico o ácido láurico o sales metálicas o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos y que no es tóxica para los mamíferos incluyendo los humanos.

Una composición farmacéutica se puede formular usando ácido cáprico, caprílico o láurico o sales o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos o TCM y vehículos farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (*Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ). Estas composiciones incluyen, pero no se limitan a, sólidos, líquidos, aceites, emulsiones, geles, aerosoles, inhaladores, cápsulas, píldoras, parches y supositorios.

Los procedimientos para producir una composición farmacéuticamente aceptable incluyen asociar uno o más ingredientes activos con un vehículo farmacéuticamente aceptable que constituye uno o más ingredientes accesorios.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nefroprotección" se refiere a un proceso mediante el cual se retrasa o se detiene la tasa de progresión de la enfermedad en el riñón y por lo que el riñón está protegido posteriormente.

Cuando el uso es en relación a una nefrotoxicidad inducida por un fármaco, se puede administrar ácido cáprico, caprílico o láurico o sales o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos antes, durante o después del fármaco (es decir, antes, durante o después de la administración de un agente citotóxico o fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores).

El término "agente citotóxico" se refiere a un agente que mata células altamente proliferativas: por ejemplo, células tumorales, células infectadas por virus o células hematopoyéticas. Los ejemplos de agentes citotóxicos que pueden usar para la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, taxotere, taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato,

gemcitabina, cisplatino, carboplatino o clorambucilo, y un agonista de cualquiera de los compuestos anteriores. Un agente citotóxico también puede ser un agente antiviral: por ejemplo, AZT (es decir, 3'-azido-3'-desoxitimidina) p 3TC/lamivudina (es decir, 3-tiacitidina).

- 5 Nefroprotección se refiere a la protección que se proporciona a un mamífero contra los efectos tóxicos que aparecen debido al tratamiento del mamífero con un agente quimioterápico. Frecuentemente, éste último es un agente citotóxico cuyo efecto terapéutico aparece debido a su capacidad para interferir en o inhibir algún aspecto de la replicación del ADN, la transcripción del ARN o la posterior traducción de la proteína. Por consiguiente, un agente nefroprotector se refiere a cualquier compuesto administrado a un mamífero que protegerá al mamífero, o facilitará la  
10 recuperación del animal, de los efectos tóxicos resultantes del tratamiento del mamífero con un agente quimioterápico.

La disfunción renal asociada con fármacos o patologías (por ejemplo, enfermedad autoinmune) se puede diagnosticar y su gravedad puede ser determinada por un experto en la técnica. El término "disfunción renal" se  
15 refiere a la enfermedad que existe cuando se observan varios parámetros como, pero no se limitan a, proteinuria, nitrógeno ureico en suero, creatinina, aclaramiento de la creatinina, uremia, tasa de filtración glomerular y fibrosis tubulointersticial. Sin limitación, la disfunción renal puede causar una insuficiencia renal y la muerte. La eficacia del tratamiento también puede ser determinada por un experto en la técnica. También puede proporcionar un efecto paliativo.

20 En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se presenta en la forma de cualquier composición adecuada para una administración oral, sublingual, rectal, tópica o por inhalación (por ejemplo, un aerosol nasal), administración intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa para uso en la nefroprotección en un paciente con enfermedades renales asociadas con fibrosis renal.

25 Se debe tener en cuenta que la cantidad necesaria de un compuesto para su uso en el tratamiento variará dependiendo de la vía de administración, la naturaleza de la enfermedad que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, y finalmente será criterio del médico responsable. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, dos,  
30 tres o más dosis al día según sea necesario para tener efecto o proporcionar tratamiento. El término "tratamiento" o "tratado" incluye cualquier terapia de enfermedades o patologías existentes y profilaxis de la enfermedad o patología (por ejemplo, enfermedades renales) en un mamífero. Esto incluye (a) evitar que la enfermedad o patología aparezca en un paciente que puede presentar predisposición a la enfermedad pero al que todavía no se ha diagnosticado la enfermedad o patología, (b) inhibir o detener el desarrollo de la enfermedad o patología y (c) mitigar  
35 la enfermedad o patología causando su regresión o la mejora de uno o más síntomas.

Aunque es posible, para su uso en la terapia, se pueden administrar ácidos grasos de cadena media o sales metálicas o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos como un producto químico en crudo, es preferible presentar el ingrediente farmacéutico activo como una formulación o composición farmacéutica. Una  
40 composición no tóxica se forma mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente usados como, por ejemplo pero no se limitan a, manitol, lactosa, trehalosa, almidón, estearato de magnesio, talco, celulosa, carboximetilcelulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, glicerol, carbonato de magnesio, citrato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, fosfato sódico y glicina.

45 En otra realización, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada para una administración por vía enteral, mucosa (incluyendo sublingual, pulmonar y rectal) o parenteral (incluyendo intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa). Las formulaciones se pueden presentar, cuando sea adecuado, convenientemente en formas de dosificación unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el  
50 ingrediente farmacéutico activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos en trozos o ambos y después, si es necesario, darle forma al producto hasta alcanzar la forma deseada. Cuando se desee, se pueden usar las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente farmacéutico activo. Las formulaciones de liberación sostenida conocidas en la técnica incluyen el uso de liposomas, polímeros biocompatibles, una inyección en bolo o una infusión continua.

55 También se pueden usar ácidos grasos de cadena media o sales o triglicéridos de los mismos o mono- o diglicéridos de los mismos en combinación con otros agentes terapéuticamente activos como citotóxicos anticancerosos o antibióticos o fármacos inmunosupresores (incluyendo fármacos antiinflamatorios). Los componentes individuales de estas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o de forma simultánea en formulaciones  
60 farmacéuticas separadas o combinadas. La combinación indicada anteriormente se puede presentar

convenientemente para su uso en forma de formulación farmacéutica y, por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación definida anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable de las mismas comprenden un aspecto adicional de la invención.

## 5 EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran más la práctica de esta invención pero no pretenden ser limitantes de la misma.

### 10 **Ejemplo 1: Efecto *In vivo* del caprato sódico en la protección del riñón en ratas nefrectomizadas según el modelo 5/6.**

La demostración del efecto de protección *in vivo* del caprato sódico se realizó en un modelo 5/6 de rata nefrectomizada (Nx) usando el procedimiento siguiente. Ratas Wistar macho de 6 semanas fueron sometidas a operaciones de nefrectomía 5/6 o simulada. Bajo anestesia con ketamina (60 a 100 mg/kg, i.p.), se consiguió la  
15 ablación renal mediante la extracción de dos terceras partes del riñón izquierdo seguida de una nefrectomía unilateral derecha 7 días después. Los ratones simulados fueron sometidos a la exposición de los riñones y extracción de la grasa perirenal. Veintiún días después de la primera operación, las ratas fueron asignadas al estudio si la creatinina sérica era superior a 125  $\mu\text{mol/L}$  lo que indica una disfunción del riñón. Los animales que fueron sometidos a la operación simulada recibieron un vehículo (solución salina) y fueron usados como control. Los  
20 animales Nx fueron divididos en grupos que recibían el vehículo o caprato sódico. La solución salina o el caprato sódico se administraron por gavaje gástrico una vez al día durante 35 días. La creatinina sérica se midió semanalmente para valorar la gravedad de este modelo de enfermedad renal terminal. Las ratas fueron sacrificadas al día 63.

25 La Figura 1 representa la concentración de creatinina sérica en ratas Nx y en ratas Nx tratadas con caprato sódico. Se observó una leve disminución (6  $\mu\text{M/L}$ ) de la creatinina sérica en las ratas Nx tratadas con solución salina. Se observó una mayor disminución (21  $\mu\text{M/L}$ ) de la creatinina sérica en las ratas Nx tratadas con caprato sódico.

De estas ratas Nx, el 80% de los animales tratados con caprato sódico mostró una media de reducción de 31  $\mu\text{M/L}$   
30 de la concentración inicial de creatinina sérica lo que indica una fuerte protección del riñón comparado con la no protección observada en las ratas Nx tratadas con solución salina (Fig. 2).

La Figura 3 ilustra que las ratas Nx tratadas con caprato sódico muestran un aumento significativo ( $p = 0,004$ ) del  
35 aclaramiento de la creatinina (Tasa de filtración glomerular, TFG) en comparación con las ratas Nx control del día 21 al día 42.

Además, se observó un aumento significativo ( $p = 0,0002$ ) de la creatinina en orina del día 21 al día 42 en las ratas  
40 Nx tratadas con caprato sódico (Figura 4). Esto se reflejó en una disminución significativa ( $p < 0,00006$ ) de la creatinina sérica en las ratas Nx tratadas con caprato sódico en comparación con las ratas Nx control (Figura 5).

Las Figuras 6 y 7 representan las micrografías histológicas de las ratas Nx control y tratadas con caprato sódico. A  
40X (Figura 6), la estructura del riñón (densidad, glomérulo y estructura tubular) está más conservada en las ratas  
45 Nx tratadas con caprato sódico en comparación con el control. En las ratas Nx control, la esclerosis está bien instalada (Figura 6) a nivel del túbulo. Además, a nivel del glomérulo (Figura 7, 400X), la fibrosis que se muestra como un depósito hialino está bien implantada en el riñón de las ratas Nx control. Además, se observó necrosis del tejido mesangial. El tratamiento con caprato sódico redujo la fibrosis y la necrosis del tejido renal.

### 50 **Ejemplo 2: Efecto *In vivo* del caprato sódico en la protección del corazón en ratas nefrectomizadas según el modelo 5/6.**

La demostración del efecto de protección del corazón *in vivo* del caprato sódico se realizó en un modelo 5/6 de rata nefrectomizada (Nx) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Brevemente, la presión cardíaca se registró con RTBP 2000 (Kent Scientific) en ratas nefrectomizadas 5/6 para demostrar que el caprato sódico ejerce una  
55 protección del corazón en ratas nefrectomizadas 5/6 gravemente afectadas. Se observó una disminución significativa de la presión sanguínea en ratas Nx tratadas con caprato sódico (Figura 8).

### **Ejemplo 3: Efecto *In vivo* de caprato sódico en la protección del riñón y quimioprotección en un modelo nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.**

60 La demostración del efecto de protección *in vivo* de la administración oral de caprato sódico se realizó en un modelo



de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina usando el procedimiento siguiente. Ratones C57B1/6 (6-10 semanas) fueron tratados profilácticamente con caprato sódico del día -3 al día 10 o tratados terapéuticamente del día 1 al 10. La nefrotoxicidad fue inducida mediante una inyección intravenosa de 10 mg/kg de doxorubicina el día 0. La creatinina y urea séricas fueron monitorizadas los días 4,7 y 11.

5

El tratamiento profiláctico con caprato sódico inhibió el aumento de creatinina sérica inducido por doxorubicina a un nivel similar observado en ratones control (normal, sin doxorubicina). El tratamiento terapéutico con caprato sódico redujo el nivel de creatinina sérica inducida por doxorubicina (Figura 9).

10 Además, el tratamiento profiláctico y terapéutico con caprato sódico inhibió el aumento de urea sérica inducido por doxorubicina a un nivel similar observado en ratones control (normal, sin doxorubicina; Fig.10).

La doxorubicina es muy conocida por inducir nefro- y cardiotoxicidad. La Figura 11 representa la puntuación de las lesiones histológicas del riñón determinadas por histoquímica en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina. Como se muestra en la Figura 11, doxorubicina induce unas lesiones significativas del riñón los días 7 y 11. Los tratamientos profiláctico (pre-doxorubicina) y terapéutico (post-doxorubicina) con caprato sódico redujeron las lesiones renales a nivel tubular inducidas por doxorubicina.

15

Doxorubicina induce principalmente lesiones tempranas en la región tubular. La toxicidad se extendió además al glomérulo (alrededor del día 11 post-doxorubicina). La Figura 12 representa las micrografías histológicas de las lesiones inducidas por doxorubicina en los ratones control y los tratados con caprato sódico (tratamiento profiláctico). Doxorubicina induce la apoptosis de las células renales, fibrosis, esclerosis y acumulación de proteínas en las regiones tubulares afectadas. El tratamiento profiláctico o terapéutico con caprato sódico protege el riñón frente a la toxicidad de la doxorubicina.

20

**Ejemplo 4: Efecto *In vivo* de tricaprina en la protección del riñón y quimioprotección en un modelo nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.**

La demostración del efecto de protección *in vivo* de la administración oral de tricaprina se realizó en un modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

25

La Figura 13 representa la puntuación de las lesiones histológicas del riñón determinadas por histoquímica en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina. Como se muestra en la Figura 13, doxorubicina induce unas lesiones significativas el día 12. Los tratamientos profiláctico (pre-doxorubicina) y terapéutico (post-doxorubicina) con tricaprina redujeron las lesiones renales a nivel tubular inducidas por doxorubicina.

30

La Figura 14 representa las micrografías histológicas de las lesiones inducidas por doxorubicina en los ratones control y los tratados con tricaprina (tratamiento profiláctico). Doxorubicina induce la apoptosis de las células renales, fibrosis, esclerosis y acumulación de proteínas en las regiones tubulares afectadas. El tratamiento profiláctico o terapéutico con tricaprina protege el riñón frente a la toxicidad de la doxorubicina.

35

Todas las modificaciones y sustituciones que entran dentro del significado de las reivindicaciones y el intervalo de sus equivalentes legales están incluidas dentro de su alcance. Una reivindicación que usa la transición «que comprende» permite la inclusión de otros elementos que están dentro del alcance de la reivindicación; la invención también está descrita por dichas reivindicaciones que usan la frase transicional «que consiste esencialmente de» (es decir, que permite que se incluyan otros elementos dentro del alcance la reivindicación si no afectan materialmente el funcionamiento de la invención) y la transición «que consiste en» (es decir, que permite sólo los elementos enumerados en la reivindicación que no sean impurezas o actividades intrascendentes que ordinariamente están asociadas con la invención) en lugar del término «que comprende». Cualquiera de las tres transiciones puede ser usada para reivindicar la invención.

40

Debería entenderse que un elemento descrito en esta especificación no debe considerarse como una limitación de la invención reivindicada a menos que se indique explícitamente en las reivindicaciones. Así, las reivindicaciones son la base para la determinación del alcance de la protección legal concedida en lugar de una limitación de la especificación que es leída en las reivindicaciones.

45

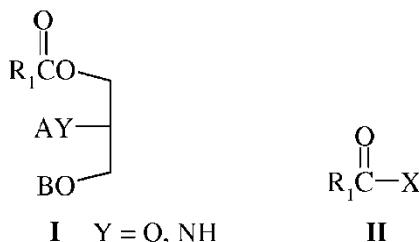
Además, no se pretende indicar ninguna relación particular entre las limitaciones de una reivindicación a menos que dicha relación se indique explícitamente en la reivindicación (por ejemplo, la disposición de componentes de una reivindicación de un producto o el orden de las etapas de una reivindicación de un procedimiento no es una limitación de la reivindicación a menos que se afirme que sea así).

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre los compuestos descritos por la fórmula I ó II y combinaciones de la misma:

5



donde:

10 R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C7-C11 de cadena lineal, saturado o insaturado;  
 A y B son independientemente hidrógeno o R<sub>1</sub>C(O); y  
 X es un grupo hidroxilo, un anión oxi con un contraión mono- o dicatiónico metálico o un grupo alcoxi con una cadena lineal o un grupo alquilo C1-C4 ramificado;  
 para uso en la nefroprotección en un paciente con enfermedades renales asociadas con fibrosis renal.

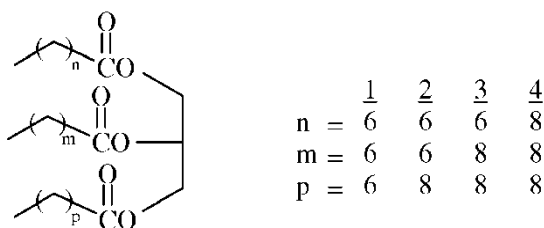
15

2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, que comprende una mezcla de por lo menos dos compuestos descritos por la fórmula I, y donde dichos por lo menos dos compuestos son triglicéridos de cadena media (TCM) donde A es igual a B es igual a R<sub>1</sub>C(O).

20 3. El compuesto para uso de la reivindicación 2 donde dicha mezcla consiste en dos TCM, un primer TCM se ha descrito por la fórmula I donde A es igual a B es igual a R<sub>1</sub>C(O) igual a CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O); y un segundo TCM se ha descrito por la fórmula I donde A es igual a B es igual a R<sub>1</sub>C(O) igual a CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O).

4. El compuesto para uso de la reivindicación 3 donde dicha mezcla comprende además desde 0,1% a  
 25 3% p/p de un tercer compuesto descrito por la fórmula I donde A es igual a B es igual a R<sub>1</sub>C(O) igual a CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(O); y desde 0,1% a 3% p/p de un cuarto compuesto descrito mediante la fórmula I donde A es igual a B es igual a R<sub>1</sub>C(O) igual a CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>C(O).

5. El compuesto para uso de la reivindicación 2 donde dicha mezcla consiste en cuatro isómeros  
 30 geométricos de triglicéridos de ácidos grasos C8 y C10 descritos por



6. El compuesto para uso de la reivindicación 1, donde por lo menos un compuesto descrito por la  
 35 fórmula II donde X es OH.

7. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es por lo menos un compuesto descrito por la fórmula II donde X es un anión oxi con un contraión metálico seleccionado de entre calcio, magnesio, potasio y sodio.

40

8. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es ácido caprílico, caprilato sódico, caprilato cálcico o triglicérido de ácido caprílico.

9. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es ácido cáprico, caprato sódico, caprato cálcico o

triglicérido de ácido cáprico.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es ácido láurico, laurato sódico, laurato cálcico o triglicérido de ácido caprílico.
- 5
11. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es ácido cáprico, ácido láurico o sales metálicas o triglicéridos del mismo o mono- o diglicéridos del mismo.
12. El compuesto para uso de la reivindicación 1 que es ácido cáprico o sales metálicas o mono- o di- o triglicéridos del mismo.
- 10
13. El compuesto para uso de la reivindicación 1 donde  $R_1$  es un grupo alquilo C9 de cadena lineal, saturado o insaturado;
- 15
14. El compuesto para uso de la reivindicación 1 donde  $R_1$  es un grupo alquilo C11 de cadena lineal, saturado o insaturado;
- 15.
- 20 Una composición para uso en nefroprotección en un paciente con enfermedades renales asociadas con fibrosis renal, la composición que comprende por lo menos un compuesto descrito por la fórmula I y/o por lo menos un compuesto descrito por la fórmula II como se define en la reivindicación 1.
16. Un compuesto que se selecciona de entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 para uso en la reducción de los niveles de creatinina sérica en un paciente con enfermedades renales asociadas con fibrosis renal.
- 25
17. Un compuesto para uso en el tratamiento de la fibrosis del tejido renal, donde el compuesto es caprato sódico, ácido caprico o sales metálicas del mismo, o tricaprina.

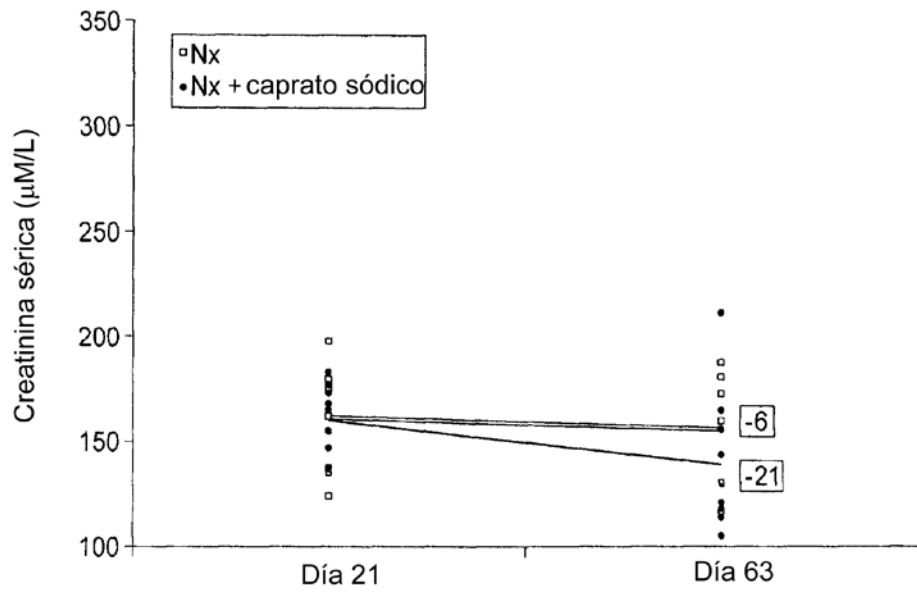


FIG. 1

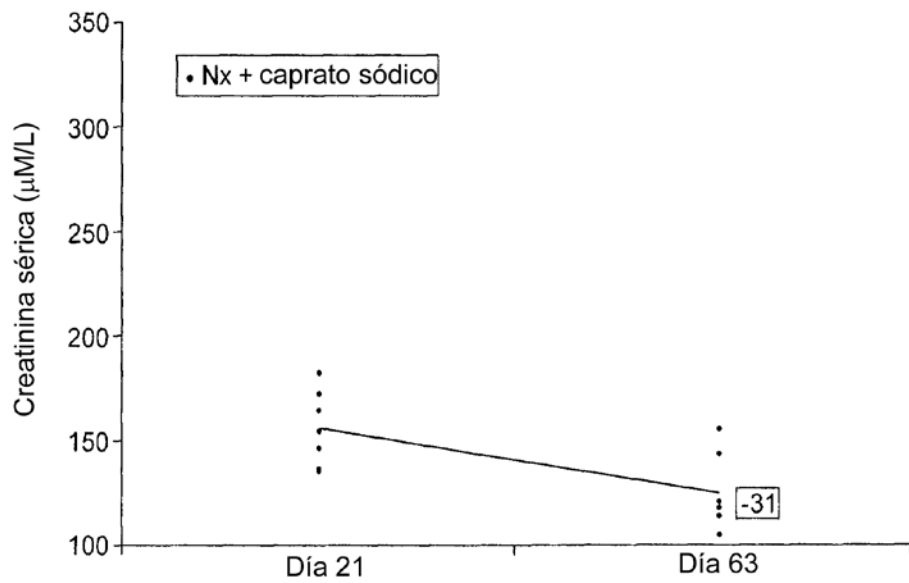
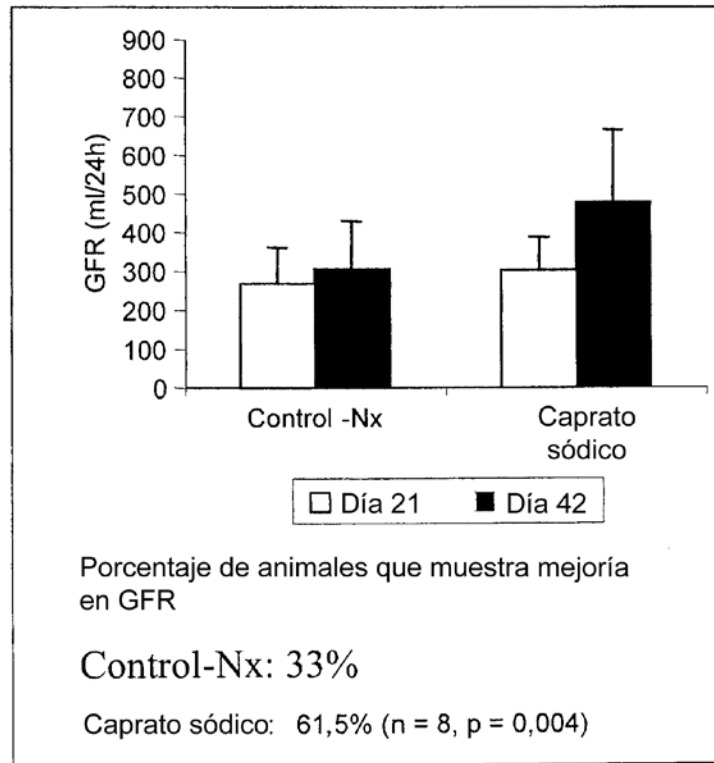
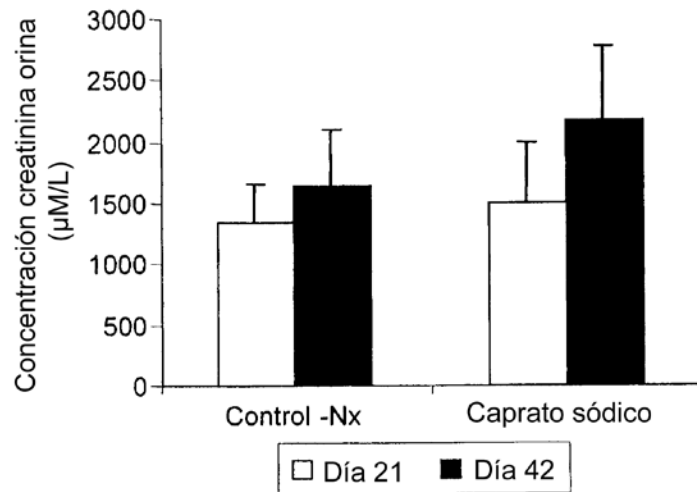


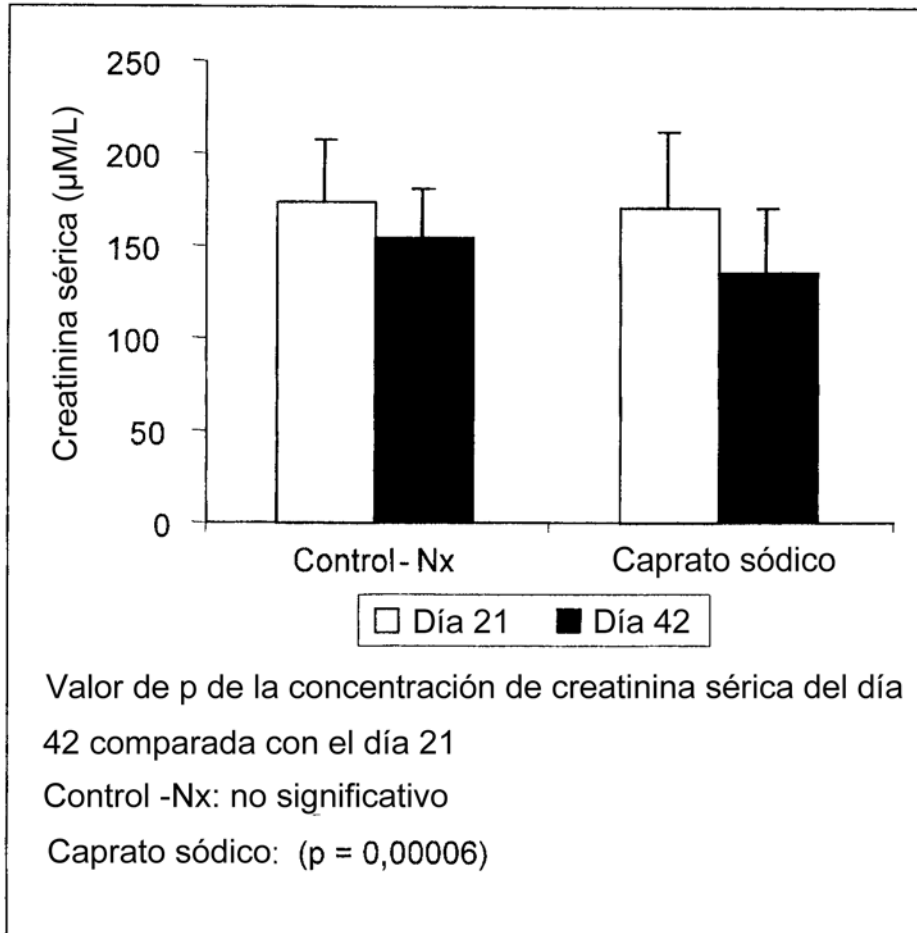
FIG. 2



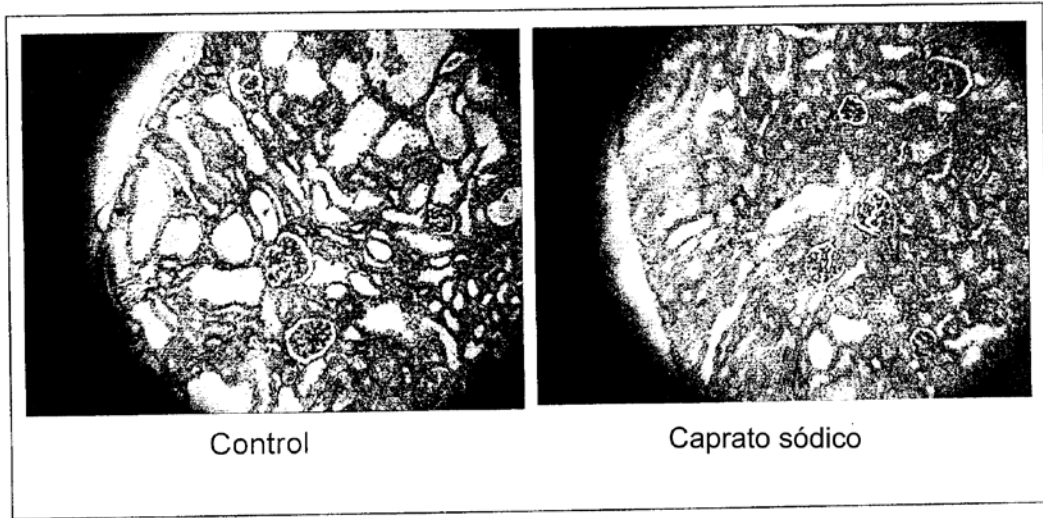
**FIG. 3**



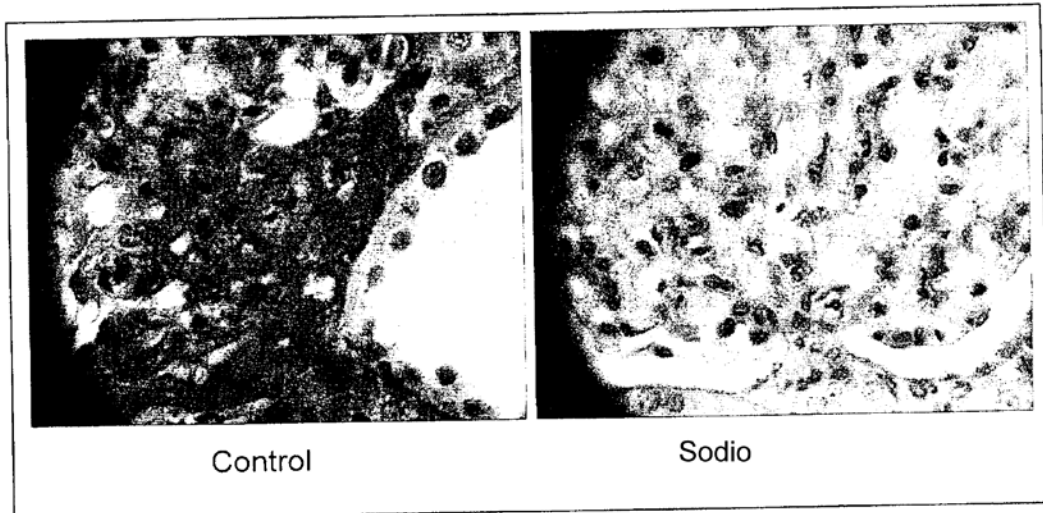
**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**

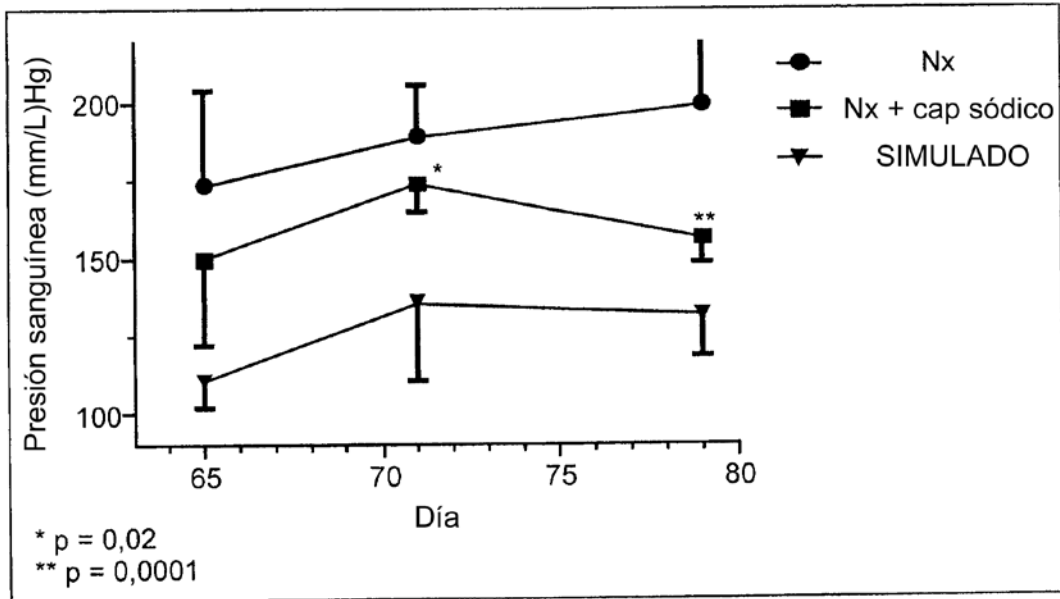


FIG. 8

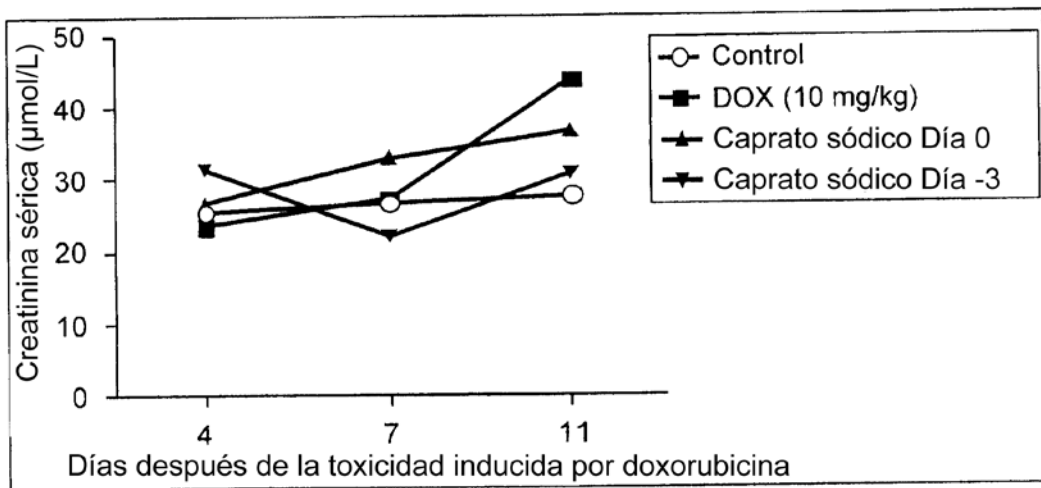


FIG. 9



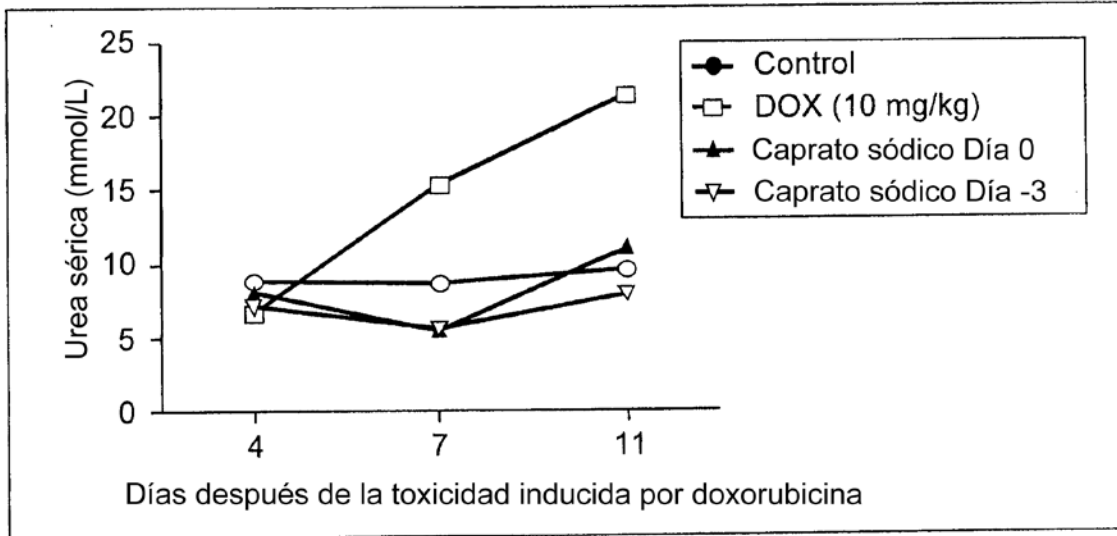


FIG. 10

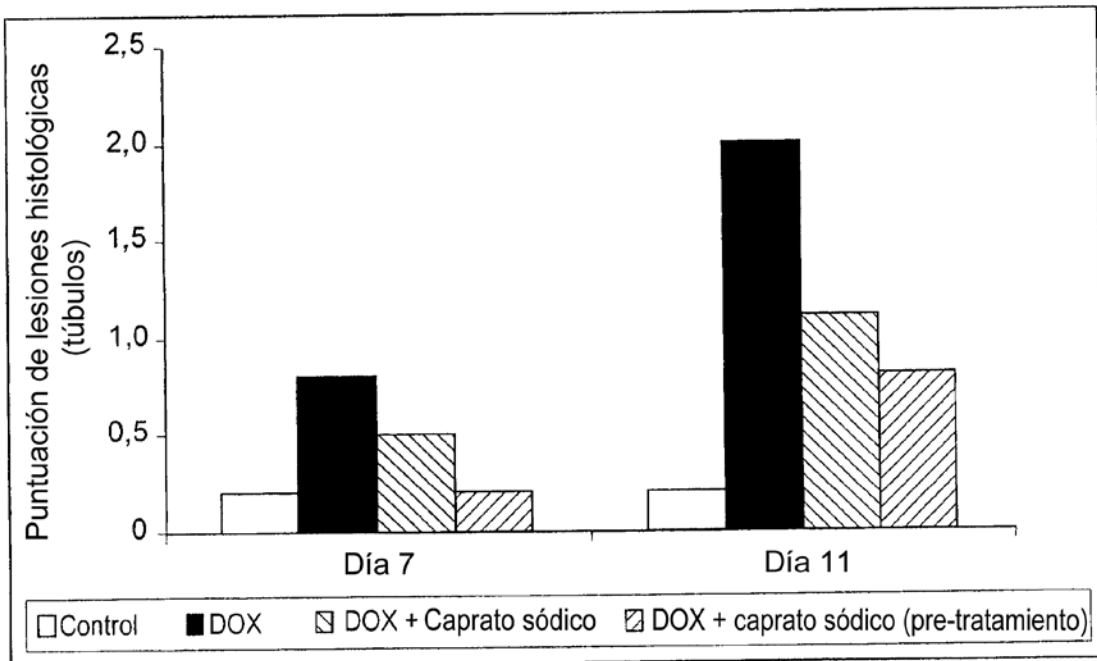


FIG. 11

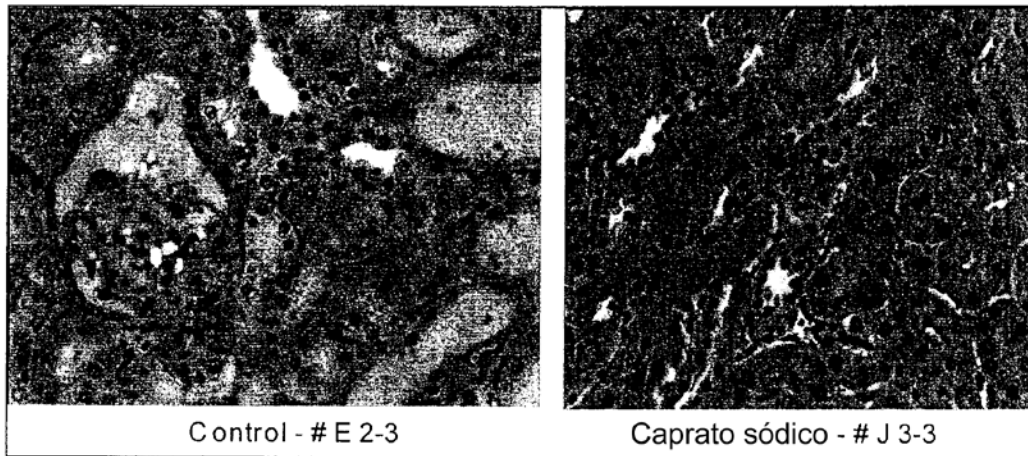


FIG. 12

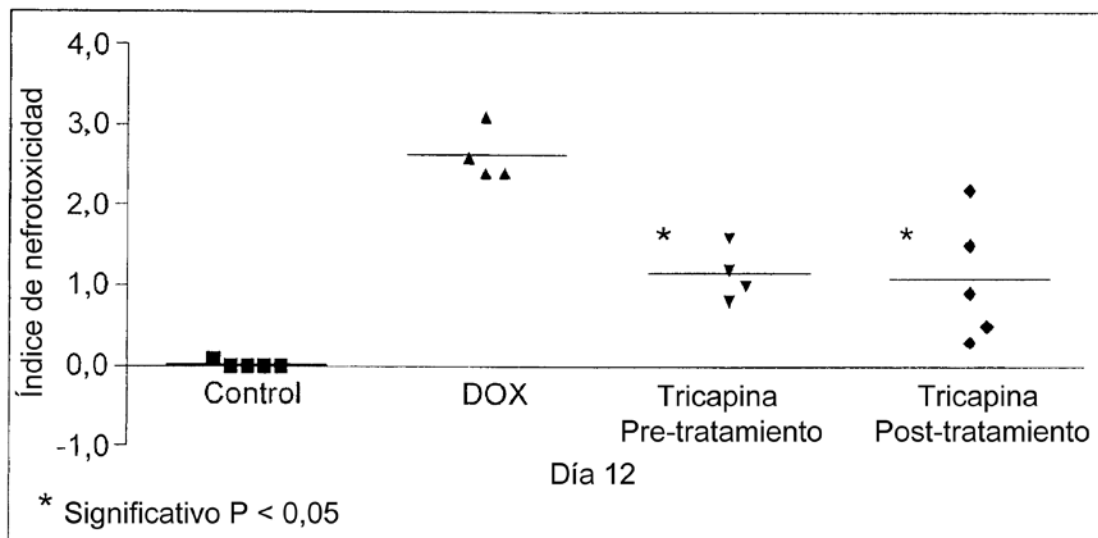
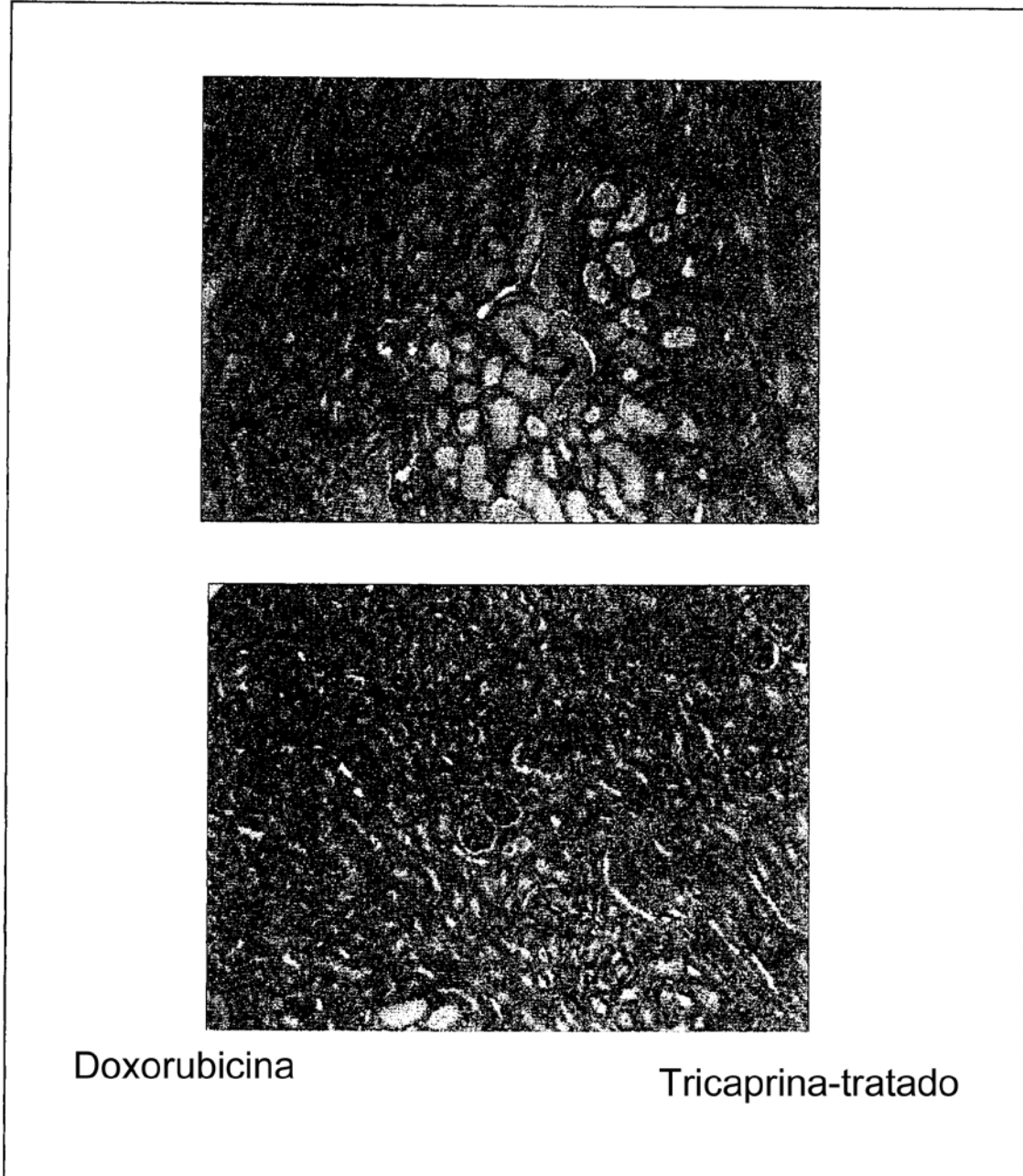


FIG. 13



**FIG. 14**