(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 711 808**

(21) Número de solicitud: 201731282

(51) Int. Cl.:

C07D 307/77 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN B2

(22) Fecha de presentación:

02.11.2017

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

07.05.2019

Fecha de concesión:

06.03.2020

(45) Fecha de publicación de la concesión:

13.03.2020

(73) Titular/es:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
HOSPITAL REAL. AVDA. DEL HOSPICIO S/N
18071 GRANADA (Granada) ES

(72) Inventor/es:

AGIL ABDALLA, Mhmad Ahmad

(54) Título: **USO DE UN AGONISTA DE MELATONINA PARA INDUCIR LA PARA INDUCIR ADIPOCITOS BEIGE EN EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO**

(57) Resumen:

Uso de un agonista de melatonina para inducir adipocitos beige en el tejido adiposo blanco.
La presente invención se refiere al uso de ramelteon para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas mediante pardeado de grasa blanca.
La inducción de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco es útil para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas como obesidad, diabetes y diabesidad (obesidad y diabetes), nefropatía y diabetes neuropática, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, esteatosis (hígado graso), por lo que la invención también está relacionada con el uso de ramelteon en el tratamiento de dichas enfermedades y, en general, en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición patológica relacionada directamente con el aumento de peso y la obesidad, y en particular con la obesidad central.

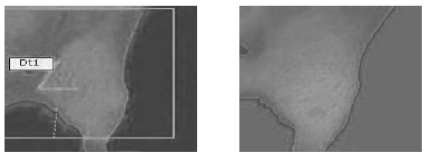


FIGURA 1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 711 808 B2

DESCRIPCIÓN

USO DE UN AGONISTA DE MELATONINA PARA INDUCIR LA PARA INDUCIR ADIPOCITOS BEIGE EN EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se encuadra en general en el campo médico y farmacéutico. Concretamente, la invención describe el uso de un agonista de melatonina, denominado ramelteon, para inducir la diferenciación y/o transformación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo tipo beige como tratamiento contra enfermedades como la obesidad y diabetes.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Hoy día, la obesidad se trata llevando un estilo de vida saludable, aunque esto no suele funcionar en la mayoría de personas. Además, no existen medicamentos que sean seguros y efectivos, por lo que, de forma general, los médicos recomiendan reducir el consumo de energía (dieta) y forzar el gasto de energía, principalmente realizando más actividad física para aumentar el gasto calórico.

El gasto calórico puede clasificarse en dos tipos: Modificable y no modificable

El gasto no modificable está relacionado con el metabolismo basal, y se refiere al consumo de energía para mantener las funciones vitales de los órganos. Esta tasa metabólica basal no puede ser modificada (es constitutiva) y para en el caso de personas sedentarias llega a suponer hasta el 80% del gasto calórico diario.

Por otro lado, el gasto modificable es el gasto calórico que se puede controlar, normalmente para adelgazar, y está compuesto por tres componentes:

1) El gasto calórico inducido por la ingesta supone 10-20% del gasto calórico. Tiene 2 componentes, el relacionado con el trabajo celular de la digestión, absorción y almacenamiento de nutrientes y el vinculado a la acción de componentes específicos de la dieta y a la mera ingesta calórica para balancear un posible exceso (función adaptativa), parcialmente ejecutada por el tejido adiposo termogénico .

2) El gasto calórico inducido por la exposición al frío. Es la termogénesis adaptativa o facultativa para mantener constante la temperatura corporal en los animales homeotérmicos (o endotérmicos), como las aves y los mamíferos. Tiene 2 subcomponentes, que operan

secuencialmente, dependiendo de la intensidad del descenso térmico. En humanos, el descenso moderado de la temperatura ambiente pericorporal desde 22-26 ºC (zona termomeutral, en donde el metabolismo extra para mantener constante la temperatura corporal es cero) hasta 15 ºC, pone en marcha la termogénesis adaptativa al frío no asociada al tiriteo que se considera causada por la activación de la grasa termogénica. El descenso de la Tª ambiental por debajo de 10 a 5 ºC pone en marcha, además de la activación de grasa termogénica, la contracción muscular involuntaria inducida por el frío (tiriteo).
3) La partida del gasto calórico inducido por la actividad física voluntaria supone la mayor oportunidad de aumentar el gasto calórico, desde el 5% del gasto calórico total en personas muy sedentarias, llegando hasta 2 a 3 veces el gasto total, en atletas entrenados

Así, mientras el exceso de adipocitos blancos se almacena como triglicéridos, y por lo tanto contribuye a la obesidad y consecuentemente al aumento del riesgo metabólico o las enfermedades cardiovasculares, hay otros tejidos, de coloración más oscura (coloración debida al aumento de mitocondrias, al citocromo c o al hierro) denominados tejido adiposo marrón o pardo (TAM) y tejido adiposo beige, que se consideran quemadores de grasa para generar calor (tejidos termogénicos), ya que ambos, marrón y beige, expresan de forma selectiva la proteína desacoplante mitocondrial (UCP1, "*Uncouplingproteinone*" o termogenina) que hace que el tejido aumente la tasa de oxidación mitocondrial, lo que provoca un desvío de la energía química de la generación de ATP a la producción de calor, es decir, generar calor mediante termogénesis no asociada a temblor.

El interés en el TAM ha aumentado en los últimos años debido al descubrimiento de un tercer tipo de células grasas denominadas células "beige" (en inglés "*brite*", de "*brown-in-white*"), similares a los adipocitos marrones, que están presentes en el tejido adiposo blanco subcutáneo, tanto en animales como humanos, que tienen unas propiedades estructurales y funcionales similares a las de los adipocitos marrones [*Melatonin and metabolicregulation: a review*. M Navarro-Alarcon, Blanca- Herrera MR, Ruiz-Ojeda FJ, Mohamad-Akeel-Serrano M, Acuna Castroviejo D, Fernández-Vázquez G; Agil A. FoodFunct., 2014. 5 (2806-2832), 2806]. [Román S, Agil A, Perán M, Alvaro-Galue E, Ruiz-Ojeda FG, Marchal JA. Brown adipose tissue and novel therapeutic approaches to treat metabolic disorders. Translational Research. (2015). 165(4):464-79].Las regiones de tejido adiposo blanco (TAB) que contienen estas células beige (también citadas como "*adipocitos beige*") también se denominan *"depósitos beige*" de tejido adiposo blanco.

La transformación del tejido adiposo blanco en tejido adiposo beige, denominada "*pardeado*" o en inglés, "*browning*", se puede inducir tanto en animales como en humanos mediante estímulos fisiológicos como puede ser una exposición al frío, la cual aumenta el tono adrenérgico; o mediante ejercicio, el cual hace que se aumente selectivamente el paso de tejido adiposo blanco a beige gracias a la irisina, una miocina generada durante la práctica de ejercicio. Además, las estrategias que no se están basando en la práctica de ejercicio físico para estimular la termogénesis, están teniendo un renovado interés hoy día para tratar la obesidad.

La presencia y la importancia de la grasa beige en humanos adultos se demostró en año 2009 en 3 artículos de diferentes grupos publicados en The New England Journal of Medicine [Cypess M et al. Identification and importance of BAT in adult humans. NEJM 2009; 360: 1509-1517; Virtanen K. A. et al. N Engl J Med 2009; 360: 1518-25; Virtanen K. A. et al. N Engl J Med 2009; 360: 1518-25]. Para ello emplearon usado alta tecnología, técnicas de imagen fusionada que consiguen la fusión de las imágenes de PET y CT simultáneamente. Esta técnica, CT-PET, proporciona información estructural tanto funcional como precisa: la tomografía computarizada (TC) proporciona una información estructural precisa, mientras que la tomografía por emisión de positrones (PET) proporciona información funcional, usando radiotrazadores como 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) para medir la actividad metabólica de diferentes regiones del cuerpo. Así, mediante CT-PET la se puede identificar la presencia de grasa beige en adultos sanos, localizada en la región supraclavicular, cervical, paravertebral, perirrenal y para-aórtica. Además, esta grasa es funcionalmente activa por exposición al frío (se observa su capacidad de absorción de glucosa empleado PET 18Fluor).

En estos artículos se confirmó que las células beige son los únicos adipocitos que inducen una respuesta termogénica al ejercicio, al frio y a los componentes naturales abriendo un nuevo abanico de oportunidades para enfrentar dicho problema [Saito M et al. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents**.** Trends Endocrinol Metab. 2015 26(11):585-7].

Cypress y colaboradores [Cell metabolismo, 21, 33-44 6, 2015] describen como las estimulaciones farmacológicas mediante fármacos que actúan sobre el receptor β3-adrenérgico y mediante prostaglandinas pueden inducir la transformación de tejido adiposo blanco en marrón, aunque aún no se ha probado en humanos debido al peligro de los efectos adversos que presentan.

Mediante el uso de vitamina A y sus derivados se puede lograr esta inducción, aunque hay que destacar que la vitamina A y su metabolito bioactivo, ácido retinoico (AR) y los efectos de todos los derivados de RA (ATRA) han mostrado poderosas capacidad como inductores de la expresión de UCP1 en adipocitos blancos, por su inducción de tejido adiposo beige y la activación de tejido marrón en modelos de ratón, pero no se ha podido demostrar la inducción de la expresión génica de UCP1 en los adipocitos humanos [Murholm et al. BMC CellBiology 2013, 14:41].

Los análogos de capsaicina no pungentes (capsinoides) aumentan el gasto de energía a través de la activación del tejido adiposo marrón en humanos. Es decir, sólo incrementa los gastos de energía en sujetos que tengan tejido adiposo marrón, por lo que no provocan ese efecto en las personas, como son los sujetos obesos, que no tienen tejido adiposo marrón [Yoneshiro T et al. Am J ClinNutr 2012; 95: 845-50].

Uso de melatonina para inducir la transformación de TAB en TAM

También está descrito en el estado de la técnica que los fármacos hipnóticos de uso oral que contienen melatonina convierten la grasa blanca inguinal en grasa beige y provocan una pérdida de peso. Además nuestro grupo ha mostrado previamente que la melatonina tiene dicho efecto de transformar grasa blanca en beige en un modelo de rata diabética y obesa [Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, Tassi M, Velasco-Perez L, Tan DX, Reiter RJ, Agil A. Melatonin induces browning of inguinal White adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res. 2013.55 (4):416-23]. Estos resultados muestran como la administración de una alta dosis de melatonina por vía oral (10 mg/kg de peso corporal/día durante 6 semanas) provoca dicho efecto en ratas diabéticas y obesas y además actúa como un agente termogénico (induciendo la células beige en el tejidos adiposo blanco).

Aunque existen varios fármacos hipnóticos utilizados para el tratamiento del insomnio que son agonistas de los receptores de la melatonina (MT1 y MT2), aún no hay ningún medicamento para transformar grasa blanca en marrón en el mercado farmacéutico, por lo que es útil proporcionar nuevos fármacos o composiciones capaces de inducir esta transformación con el fin de tratar enfermedades o condiciones patológicas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe el uso de ramelteon, un agonista selectivo de receptores de melatonina (MT1 y MT2), para inducir el pardeado del tejido adiposo blanco.

Aunque los efectos técnicos esperables de su administración deberían ser similares a los producidos con melatonina, los efectos obtenidos utilizando ramelteon fueron sorprendentemente mejores al emplear una dosis mucho menor que necesaria en el caso de melatonina (del orden 1: 100). Además, la administración de ramelteon por vía sublingual ha demostrado ser más eficaz al evitar el efecto del primer paso, como el metabolismo hepático, con lo que no se produce una reducción de la biodisponibilidad de ramelteon.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere al uso de ramelteon para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas mediante pardeado de grasa blanca (o transformación de tejido adiposo blanco (TAB) en tejido adiposo beige mediante la inducción de adipocitos beige en el TAB.

La inducción de grasa marrón es útil para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas como obesidad, diabetes y diabesidad (obesidad y diabetes), nefropatía y diabetes neuropática, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, esteatosis (hígado graso), por lo que la invención también está relacionada con el uso de ramelteon en el tratamiento de dichas enfermedades y, en general, en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición patológica relacionada directamente con el aumento de peso y la obesidad, y en particular con la obesidad central (también denominada "*obesidad abdominal*", "*obesidad visceral*" u "*obesidad androide*").

En el caso de la diabetes, el tratamiento de la obesidad central puede ser fundamental para su tratamiento, ya que la obesidad central se relaciona con el exceso de peso de grasa blanca visceral, que a su vez es proinflamatoria y puede aumentar la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y el fallo de las células beta que es el origen de la diabetes.

En un aspecto adicional, la invención describe el uso de ramelteon o composiciones farmacéuticas que lo comprenden, como medicamento o para la fabricación de un medicamento para inducir el pardeado de tejido adiposo blanco.

La invención también describe una composición farmacéutica, que comprende ramelteon, para inducir la generación de tejido adiposo beige. También se describen preparaciones o composiciones combinadas que comprenden ramelteon y otro principio activo para inducir la generación de tejido adiposo beige.

En un aspecto adicional, la invención está relacionada con un método de tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas mediante la inducción de la transformación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo beige que comprende la administración de ramelteon al paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Fotografías tomadas con cámara térmica que muestran el aumento de la temperatura en la piel de la zona inguinal por el aumento de la actividad termogénica de este tejido tras el tratamiento con ramelteon. (Control, 34.4 ± 0.03°C (A); ramelteon, 35.1 ± 0.16°C (B); $P < 0.01$).

Figura 2. Inmunocitoquímica con Anti-UCP1 (marcador molecular de la UCP1 que identifica adipocitos marrones y similares). Como se observa, UCP1 es indetectable en las zonas inguinales de las ratas obesas ZDF no tratadas (A). El tratamiento con melatonina claramente induce la expresión de UCP1 en estos animales (B).

Figura 3. Inmunocitoquímica con Anti-CITED1 (marcador específico de adipocitos beige). Como se observa, aparecen nuevos niveles de CITED1 en las zonas inguinales de las ratas obesas ZDF tratadas (B) respecto a las no tratadas (A).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Las "*células adiposas*", "*adipocitos*" o "*lipocitos*" son las células que forman el tejido adiposo. Son células redondeadas, de 10 a 200 micras, con un contenido lipídico (triglicéridos) que representa el 95% de la masa celular y que forma el elemento constitutivo del tejido graso.

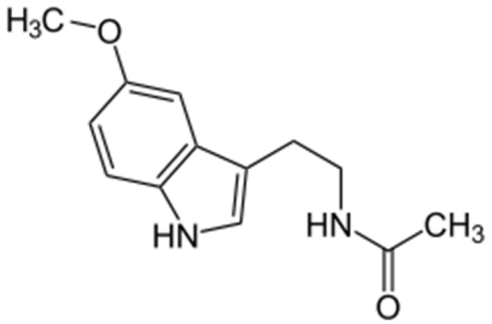
En el caso de los "*adipocitos blancos*", adipocitos que forman el *"tejido adiposo blanco"*, la grasa, formada por triglicéridos y ésteres de colesterol, se agrupa formando una gran gota lipídica que ocupa la mayoría de la célula y desplaza al resto de orgánulos (citoplasma, pocas mitocondrias y un núcleo plano) a su periferia.

Por otra parte, los *"adipocitos marrones",* que conforman el "*tejido adiposo marrón*", tienen una característica forma poligonal, y a diferencia de los adipocitos blancos tienen una gran cantidad de citoplasma con fracciones dispersas de lípidos, su núcleo es redondo y no se encuentra en la periferia, y poseen una gran cantidad de mitocondrias, lo que les proporciona el color marrón. Los adipocitos marrones, que son constitutivos de los tejidos humanos y desaparecen con la edad.

Los "*adipocitos beige",* son un tercer tipo de células grasas presentes en el tejido adiposo subcutáneo, tanto en animales como humanos, que tienen unas propiedades estructurales y funcionales similares a las de los adipocitos marrones, pero, a diferencia de dichos adipocitos marrones, los adipocitos beige son inducibles, lo que hace que el pardeado de grasa blanca sea una nueva oportunidad para las estrategias terapéuticas para el tratamiento de humanos o animales obesos y/o diabéticos.

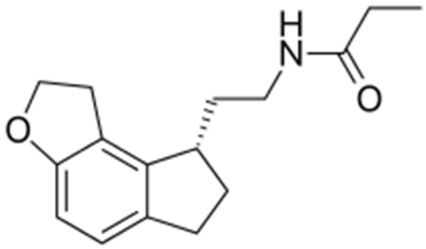
En este contexto, y a lo largo del presente documento, el término "*pardeado*", del inglés "*browning*", se refiere a cualquier proceso que transforme tejido adiposo blanco (o grasa blanca) en tejido adiposo beige (o grasa termogénica). Es decir, cualquier proceso que induzca o provoque la aparición de adipocitos beige en los tejidos adiposos blancos, en particular en tejido blanco subcutáneo.

La melatonina, o N-acetil-5-metoxitriptamina, es una hormona, o compuesto natural secretada durante la noche principalmente por glándula pineal su función primordial es regula el ciclo circadiano del cuerpo humano. Su fórmula es:



La melatonina posee potentes efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti-obesogénicos. Además, es responsable de un mecanismo molecular de termogénensis.

Por otra parte, ramelteon, también conocido como TAK-375, es compuesto químico de fórmula



De forma particular, en esta invención el término “ramelteon” se puede extender también a sales, profármacos o solvatos de ramelteon.

En otras realizaciones equivalentes, el término “ramelteon” se puede referir a cualquier equivalente biológico funcional de ramelteon, en particular a un biológico funcional de ramelteon en una concentración equivalente, para inducir para inducir la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco.

El ramelteon es un agente hipnótico que se une selectivamente a los receptores MT1 y MT2 en el núcleo supraquiasmático (SCN). Está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU (FDA) para su uso a largo plazo, y actualmente se comercializa como *Rozerem* por Takeda Pharmaceuticals.

A diferencia de otros agentes hipnóticos como la melatonina, no muestra ninguna afinidad apreciable a receptores del sistema nervioso central asociados con efectos ansiolíticos,

miorrelajantes o amnésicos como receptores GABA, dopamina, serotonina o receptores opioides.

El término "*profármaco*" tal como se usa en esta descripción se refiere a un compuesto químico que ha experimentado una derivación química, por ejemplo una sustitución o una adición de un grupo químico adicional, para modificar cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o biodisponibilidad, pero que no modifica las características técnicas de la molécula original. Un profármaco podría ser por ejemplo un derivado de éster, de éter o de amida. La biodisponibilidad se refiere a la disponibilidad del mismo en un compartimento biológico concreto.

El término "*solvato*" según esta invención ha de entenderse como aquel derivado de ramelteon que tiene otra molécula, por ejemplo un disolvente polar, unido por medio de un enlace no covalente. Los ejemplos de tales solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolatos

La preparación de sales, solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Las sales, solvatos o profármacos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

El término "*paciente*" se emplea en este documento para referirse cualquier animal, preferentemente mamífero, más preferentemente humano, sometido o que se va a someter a tratamiento.

Por su parte, el término "*tratamiento*" o "*tratar*" en el contexto de este documento se refiere a la administración de un compuesto o una composición según la invención para mejorar o eliminar una enfermedad, condición patológica o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad o condición en un paciente. "*Tratamiento*" también abarca la mejora o eliminación de las secuelas fisiológicas de la enfermedad.
Concretamente, el concepto "*tratar*" se puede interpretar como:

i. Prevenir la enfermedad o condición patológica, es decir, impedir o retrasar su aparición;
ii. Inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;

iii. Aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causa la regresión de la enfermedad o la condición patológica;

iv. Estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

De forma particular, el término tratamiento incluye la prevención, inhibición, alivio o estabilización de enfermedades o condiciones patológicas mediante la inducción de adipocitos beige en el paciente.

El término "*medicamento*", tal y como se usa en esta descripción, hace referencia a cualquier sustancia utilizada para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas en el hombre o en un animal.

El término "*equivalente biológico funcional*" o "*variable bioequivalente*" tal y como se emplea en la presente descripción, se refiere a una molécula con la misma función que la molécula descrita, que puede presentar ligeras variaciones con respecto a la molécula descrita sin que dichas variaciones aporten ningún efecto técnico añadido a dicha molécula. En la presente invención se refiere por lo tanto a variantes de ramelteon que presenten la misma función y que presenten ligeras variaciones sin que dichas variaciones aporten ningún efecto técnico añadido al ramelteon.

Por "*concentración que sea equivalente*" se entiende aquella concentración necesaria para el equivalente biológico funcional de ramelteon que produzca el mismo efecto que el descrito en la presente invención.

El término "*excipiente*" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de la composición farmacéutica o medicamento de la invención, estabiliza dicha composición farmacéutica o ayuda a su preparación en el sentido de darle consistencia. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad.

El término "*adyuvante*" se refiere a cualquier sustancia que potencie la respuesta de un principio activo. En la presente invención se refiere a cualquier sustancia que potencie los efectos de la composición de la invención, puede referirse a cualquier adyuvante conocido por el experto en la materia.

El término *"farmacéuticamente aceptable*" se refiere a que el compuesto al que hace referencia esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.

Un *"vehículo farmacéuticamente aceptable*", o farmacológicamente aceptable, se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye, pero sin limitarse, sólidos, líquidos, disolventes o tensoactivos. El vehículo puede ser una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de los compuestos de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación del producto de expresión de la invención así como también de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica.

Uso de ramelteon para la inducción de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco

En un primer aspecto, la presente invención describe el uso de ramelteon, un agonista selectivo de receptores de melatonina (MT1 y MT2), para inducir el pardeado del tejido adiposo blanco, es decir, para inducir la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco, particularmente en el tejido blanco subcutáneo.

El pardeado del tejido adiposo blanco es útil para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas como obesidad (altos niveles de tejido adiposo blanco), diabetes, diabesidad (obesidad y diabetes), nefropatía, diabetes neuropática, síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas como demencia y Parkinson, esteatosis (hígado graso), y cáncer, por lo que la invención también se refiere al el uso de ramelteon en el tratamiento de dichas enfermedades y, en general, en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición patológica susceptible de ser tratada mediante la inducción de adopocitos beige en el tejido adiposo blanco. Así, la presente también tiene como objeto el ramelteon para tratar condiciones patológicas o enfermedades asociadas a escenarios patológicos originados por la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática (hígado graso), las alteraciones de hiperlipoproteinemias, como la hiperocolesterolemia

(aumento de lipoproteínas de baja densidad o colesterol LDL) y la hipertrigeridemia (niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad o colesterol HDL).

De forma preferente, la invención se refiere al ramelteon para el tratamiento de obesidad, más preferentemente obesidad central; diabesidad, diabetes neuropática y enfermedades asociadas a escenarios patológicos originados por la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, hiperocolesterolemia e hipertrigeridemia.

En una realización particular, la administración de ramelteon de realiza por vía oral, preferentemente por vía sublingual.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como, por ejemplo, el tipo paciente, preferentemente mamífero y más preferentemente humano. Así, en otra realización particular, la dosis diaria de ramelteon empleada en el método de tratamiento está comprendida entre 0,005 y 0,5 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre 0,01 y 0,5 mg/kg, más preferentemente entre 0,01 y 0,1 mg/kg de peso corporal del paciente, y aún más preferentemente 0,01 mg/kg de peso corporal. La administración de la dosis diaria puede realizarse en una o más tomas.

En una realización todavía más preferente, la dosis diaria empleada por vía sublingual es de 0,01 mg por kg de peso corporal.

En otra realización particular, la administración se realiza por vía parenteral, preferentemente por vía intraarterial, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal.

En una realización preferente, la administración de ramelteon para inducir la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco se prolonga por un tiempo de al menos 6 semanas, preferentemente al menos 12 semanas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de ramelteon como medicamento o para la elaboración de un medicamento para tratar l en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición patológica susceptible de ser tratada mediante la inducción de adopocitos beige en el tejido adiposo blanco, preferentemente para tratar obesidad, más preferentemente obesidad central, diabesidad, diabetes neuropática y enfermedades asociadas a escenarios

patológicos originados por la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, hiperocolesterolemia e hipertrigeridemia.

Composición de la invención

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en adelante "*composición de la invención*", para inducir la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco, particularmente en el tejido blanco subcutáneo, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de ramelteon.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "*cantidad terapéuticamente efectiva*" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un mamífero, preferentemente humanos, es suficiente para producir el tratamiento, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia humanos. La cantidad de ramelteon, metabolito, sal, solvato o profármaco que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la especie (preferentemente humana), el tipo de tumor, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; la vía de administración; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción, la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

En particular, la composición de la invención es útil para tratar cualquier enfermedad o condición patológica susceptible de ser tratada mediante la inducción de adopocitos beige en el tejido adiposo blanco., preferentemente para tratar obesidad, más preferentemente obesidad central, diabesidad, diabetes neuropática y enfermedades asociadas a escenarios patológicos originados por la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, hiperocolesterolemia e hipertrigeridemia.

En una realización particular, la composición de la invención es apta para administración oral, preferentemente administración sublingual. De forma preferente, la composición es una forma farmacéutica apta para administración sublingual como pueden ser comprimidos de

disolución rápida con adecuada hidrosolubilidad para que se desintegran en contacto con el medio húmedo sublingual o cápsulas de disolución rápida. Ramelteon es libremente soluble en disolventes orgánicos, tales como metanol, etanol y dimetilsulfóxido; soluble en 1-octanol y acetonitrilo; y muy ligeramente soluble en agua y en tampones acuosos desde pH 3 hasta pH 11.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende al menos un 75%, preferentemente al menos un 85%, más preferentemente al menos un 90%, y aún más preferentemente al menos un 99% de ralmelteon.

En una realización preferente la composición consiste en ramelteon y un excipiente apto para administración sublingual. Excipientes aptos para esta composición son, por ejemplo, lactosa monohidrato, almidón, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, polietilenglicol 8000 u óxido de hierro sintético negro. En una realización más preferente la composición empleada consiste en rameteon, lactosa monohidrato, almidón, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, polietilenglicol 8000, goma laca y óxido de hierro sintético negro

En otra realización particular, la composición es apta para administración parenteral, preferentemente por vía intraarterial, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal.

La composición de la invención puede contener cualquier otro ingrediente activo en el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas o bien caracterizarse por contener como principio activo únicamente ramelteon.

Así, otra realización preferida se refiere a una composición que además comprende al menos otro principio activo. Como se emplea aquí, los términos "*principio activo*", "*sustancia activa*", "*sustancia farmacéuticamente activa*", "*ingrediente activo*" o "*ingrediente farmacéuticamente activo*" se refiere a cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte a la estructura o función del cuerpo del ser humano u otros animales.

Las composiciones de la invención pueden contener además excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes y los vehículos empleados tienen que ser farmacéutica y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado.

Las composiciones de la invención se preparan utilizando métodos habituales tales como aquéllos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

La composición de la invención de la invención también se puede referir a una composición que comprende un equivalente biológico funcional de ramelteon en una concentración que sea equivalente a la descrita en las composiciones de la invención.

Preparaciones combinadas

El término "*preparación combinada*" o también denominada "*yuxtaposición*", en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición verdadera, para poder encontrarse disponibles para su aplicación combinada, separada o secuencial. De esta manera, la expresión "*yuxtapuesta*" implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

Así, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición, preparación o forma farmacéutica, de ahora en adelante *"preparación combinada de la invención*", que comprende:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de ramelteon, y

b) un segundo principio activo para el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas.

En una realización particular, el segundo principio activo es melatonina.

De forma preferente, la preparación combinada de la invención se usa para tratar obesidad, más preferentemente obesidad central, diabesidad, diabetes neuropática y enfermedades

asociadas a escenarios patológicos originados por la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, hiperocolesterolemia e hipertrigeridemia

Kit de la invención

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit ("*kit-de-partes*", del inglés "*kit of parts*") para la preparación de la composición o de la preparación combinada de la invención.

El término "*kit*", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una combinación de un conjunto de componentes adecuados para la obtención de la composición o de la preparación combinada de la invención, que pueden estar o no empaquetados juntos, junto con sus contenedores y envases apropiados para su venta comercial, etc.

En la presente invención, se entiende como *"componente adecuado para la obtención de la composición o de la preparación combinada de la invención"*, a cualquier compuesto que puede usarse para la obtención de las mismas, e incluye, sin limitación, soluciones acuosas, preparados sólidos, tampones, jarabes, soluciones de preservación, aromatizantes, correctores de pH, espesantes, etc.

Los componentes del kit se pueden proporcionar en viales separados (en forma de "*kit- de-partes*") o en un único vial. Además, se entiende que el kit de la presente invención está destinado a la preparación de la composición o de la preparación combinada o de la forma farmacéutica de la invención. Preferiblemente, los componentes del kit de la presente invención están listos para ser usados para preparar la composición o la preparación combinada o la forma farmacéutica de la presente invención. Además, el kit contiene preferiblemente instrucciones explicativas acerca de cómo preparar la composición o la preparación combinada o la forma farmacéutica de la presente invención. Las instrucciones se pueden proporcionar a los usuarios en forma electrónica o en papel.

Por lo tanto, la invención proporciona un kit para la preparación de la composición de la invención o de la preparación combinada de la invención un recipiente que comprende un envase con ramelteon en cualquier formulación farmacéuticamente aceptable, junto con componentes adecuados para la obtención de la composición o de la preparación combinada de la invención.

De forma particular, el kit de la invención comprende, además, un envase con en cualquier formulación farmacéuticamente aceptable.

Método de tratamiento

En otra realización particular, la invención se refiere a un método de tratamiento de las enfermedades mencionadas previamente que comprende la inducción de la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco, particularmente en el tejido blanco subcutáneo, mediante la administración de ramelteon, de un medicamento que lo comprende y/o de la composición, y/o la preparación combinada y/o el kit de la invención.

En particular el método comprende la administración de ramelteon, ramelteon, de un medicamento que lo comprende y/o de la composición, y/o la preparación combinada y/o el kit de la invención, a un paciente para tratar alguna o varias de las enfermedades mencionadas.

En una realización particular, la administración se realiza por vía oral, preferentemente por vía sublingual.

En otra realización preferente, la administración de realiza por vía parenteral, preferentemente por vía intraarterial, subcutánea, intravenosa o intraperitoneal.

La cantidad administrada dependerá del paciente, de la enfermedad o condición patológica que se desea tratar, de su grado o severidad, y de la vía de administración.

Así, en otra realización particular, la dosis diaria de ramelteon empleada en el método de tratamiento está comprendida entre 0,005 y 0,5 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre 0,01 y 0,5 mg/kg, más preferentemente entre 0,01 y 0,1 mg/kg de peso corporal del paciente, y aún más preferentemente 0,01 mg/kg de peso corporal. La administración de la dosis diaria puede realizarse en una o más tomas.

En otra realización preferente, el método de tratamiento tiene una duración de al menos 6 semanas, preferentemente de al menos 12 semanas.

MODOS DE REALIZACIÓN

Materiales y métodos

Identificamos tejido adiposo pardo inducido dentro de la grasa blanca de la zona inguinal como adipocitos beige en respuesta a la administración selectiva de ramelteon sublingual (rozerem) con una dosis diaria de 0,1 mg por kg peso corporal durante 6 semanas a ratas obesas diabéticas de Zücker (*Zücker dibatetic fatty rats o ZDF*), comenzando en el edad de seis semanas hasta 12 semanas. Para este propósito, se utilizaron:

1.- IR - Termografía

2.- Inmunocitoquímica para la firma molecular termogénica, UCP1.

3.- Inmunocitoquímica para el marcador específico molecular de adipocitos beige, es decir, CITED1 (transactivador 1 que interactúa con Cbp / p300).

El presente trabajo demostró que el tratamiento con ramelteon aumentó la actividad termogénica de este tejido, como lo indica un aumento de la temperatura de la piel inguinal y también de los registros de la cámara térmica.

El tratamiento crónico con ramelteon aumentó la temperatura inguinal en ratas obesas (control, 34.4 ± 0.03 ° C (Figura 1 B); ramelteon, 35.1 ± 0.16 ° C (Figura 1 B); P <0.01). La inmunocitoquímica con Anti-UCP1 (firma molecular de UCP1: identifica adipositos de color marrón y similares) y Anti-CITED1 (marcador específico de adipocitos de color beige) muestra la confirmación positiva de la aparición de adipocitos beige en la zona inguinal de ratas ZDF después del tratamiento con ramelteon (UCP1 no fue detectable en la grasa inguinal de ratas ZDF obesas no tratadas (Fig. 2 y 3, A). El tratamiento con melatonina indujo claramente la expresión de UCP1 en estos animales (Figuras 2 y 3, B).

Resultados

Animales y protocolos experimentales

Se empleó un grupo de ratas macho ZDF (fa / fa n = 8) y un grupo de animales delgados (*male lean littermates*) usados como control, ZL (fa / - n = 8) con una edad de 4 semanas. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Unión Europea para el cuidado y la protección de los animales. Los animales se mantuvieron con el pienso de rata Purina 5008

(proteína 23%, grasa 6,5%, carbohidratos 58,5%, fibra 4% y ceniza 8%; Charles River) y fueron alojados de dos en dos en jaulas de plástico transparente, controlados por climpatizador en una habitación a 28-30 ° C y 30-40% de humedad relativa, con un ciclo de oscuridad / luz de 12 horas (se enciende a las 07:00 h). En la primera semana después de la llegada, los animales se aclimataron a las condiciones de la habitación y se registró la ingesta de agua. Luego, las ratas ZDF se subdividieron en dos grupos: animales tratados durante 6 semanas con ramelteon vía s.c, (R-ZDF) y controles (C-ZDF). La ingesta de agua y el peso corporal (BW, del inglés "*body weight*") se registraron dos veces por semana. Se prepararon las soluciones de ramelteon frescas dos veces por semana, además la dosis de ramelteon se ajustó a la BW durante todo el período de estudio. Las botellas de agua se cubrieron con papel de aluminio para proteger de la luz, y el líquido para beber se cambió dos veces por semana.

Inmunohistoquímica

Las secciones incrustadas de parafina se cortaron en secciones de 7 mm. Antes del teñido, se desparafinaron (inclusiones en xileno y alcohol). Se sometieron a una recuperación basado en citrato como antígeno usando para ello una solución recuperado de Citra de antígeno (Biogenex) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una parafina de anticuerpos policlonales de conejo. Los bloques de parafina se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con un anticuerpo monoclonal de ratón contra CITED1 a una dilución de 1: 1000 (Sigma Aldrich) o un anticuerpo monoclonal de conejo contra UCP1 a una dilución de 1: 1000 (Sigma Aldrich) o IgG como control negativo. La detección secundaria se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente usando anti-ratón Alexa 488 y anti-conejo Alexa 594 (Invitrogen). Los bloques fueron etiquetados con DAPI. Las imágenes fueron capturadas usando un microscopio Olympus IX2.

REIVINDICACIONES

1.- Ramelteon para su uso en el tratamiento de condiciones patológicas o enfermedades susceptibles de ser tratadas mediante la inducción de adopocitos beige en el tejido adiposo blanco.

2.- Ramelteon, según reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas relacionadas con un exceso de tejido adiposo blanco mediante la inducción de adipocitos beige en el tejido adiposo blanco.

3.- Ramelteon, según reivindicación anterior en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, hiperocolesterolemia e hipertrigeridemia.

4.- Ramelteon, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el tratamiento se realiza mediante la administración diaria de ramelteon empleada en el método de tratamiento está comprendida entre 0,005 y 0,5 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre 0,01 y 0,5 mg/kg, más preferentemente entre 0,01 y 0,1 mg/kg de peso corporal del paciente, y aún más preferentemente 0,01 mg/kg de peso corporal.

5.- Composición farmacéuticamente aceptable que comprende ramelteon según se describe cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

6.- Composición, según reivindicación anterior, apta para su administración oral.

7.- Composición, según reivindicación anterior, apta para su administración sublingual.

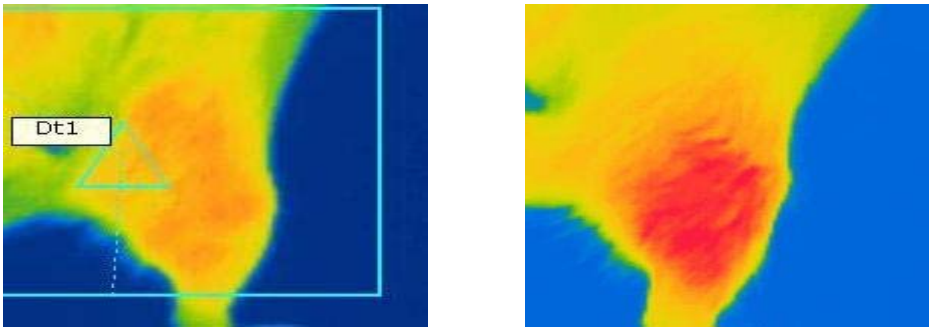
8.- Composición, según reivindicación 5, apta para su administración parenteral.

9.- Composición farmacéuticamente aceptable, que comprende:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de ramelteon según se describe en las reivindicaciones 1 a 4, y

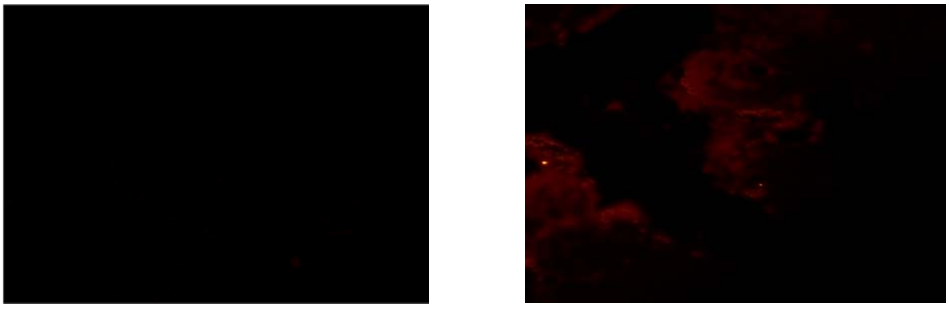
b) un segundo principio activo para el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas.

10.- Composición, según reivindicación anterior, caracterizada por que el segundo principio activo es melatonina.



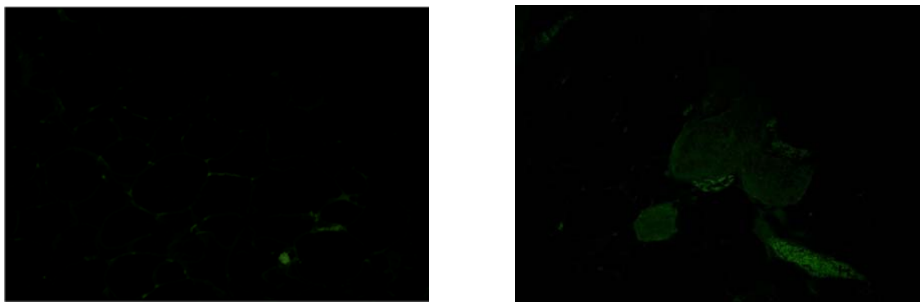
A B

FIGURA 1



A B

FIGURA 2



A B

FIGURA 3