

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 248**

51 Int. Cl.:

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12710562 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2670486**

54 Título: **Tratamiento para la lipodistrofia**

30 Prioridad:

31.01.2011 IN MM02572011

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

09.05.2016

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**GAMBHIRE, DHIRAJ;
JANI, RAJENDRAKUMAR HARIPRASAD;
PANDEY, BIPIN;
SATA, KAUSHIK;
KOTHARI, HIMANSHU y
PATEL, PANKAJ RAMANBHAI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 569 248 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

Tratamiento para la lipodistrofia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al desarrollo de un compuesto terapéutico para la prevención y el tratamiento de la lipodistrofia. En particular, la invención se refiere al desarrollo de un compuesto terapéutico para la prevención y el tratamiento de la lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH (LDVIH). Específicamente, la presente invención también proporciona una composición adecuada útil en el tratamiento o la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH (LDVIH).

Antecedentes de la invención

15 La lipodistrofia es una enfermedad muy desagradable y se ha transformado en un problema sanitario global importante. Es un trastorno del metabolismo de las grasas que provoca una lipohipertrofia, una lipoatrofia y anomalías metabólicas. Además, la lipohipertrofia incluye el aumento de la almohadilla grasa dorsocervical (denominada habitualmente "joroba de búfalo"), la expansión de la circunferencia del cuello en 5-10 cm, apareciendo una hipertrofia en el pecho, una adiposidad en el tronco central resultante de una acumulación de grasa visceral abdominal, lipomatosis simétrica y asimétrica. Un patrón extraño de lipoacumulación implica la formación de tejido de lipomatosis en forma de una banda desde los pechos, lateralmente a las axilas, las almohadillas grasas suprapúbicas (lipomas púbicos) y el desarrollo de múltiples angioliomas.

20 La lipoatrofia incluye un deterioro temporal y una pérdida de la grasa subcutánea de las mejillas (almohadilla grasa bucal) que produce un aspecto demacrado con unos surcos nasolabiales prominentes. También desaparece tejido subcutáneo adicional de los brazos, los hombros, los muslos y los glúteos (deterioro periférico), con una prominencia de las venas superficiales en estos sitios.

25 Las anomalías metabólicas incluyen un aumento en los niveles de colesterol y de triglicéridos y una reducción en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), resistencia a la insulina, diabetes sacarina de tipo 2 y acidemia láctica.

30 La lipodistrofia se asocia muy habitualmente con los pacientes con el VIH que están siendo tratados con medicamentos antirretrovíricos. Dichos medicamentos pueden incluir inhibidores de la proteasa del VIH-1 (IP), inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la fusión, inhibidores de la entrada-antagonistas del co-receptor CCR5, inhibidores de la transferencia de hebra de la integrasa del VIH, etc. Estos medicamentos mejoran la supervivencia del paciente, pero también producen una lipohipertrofia, una lipoatrofia y otras anomalías metabólicas.

35 Parece que los inhibidores de la proteasa del VIH-1 (IP) están fuertemente relacionados con la lipodistrofia en los pacientes infectados por el VIH LDVIH, ya que inhiben la maduración de las proteínas de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP), que afecta al metabolismo intracelular de los ácidos grasos y de la glucosa y a la diferenciación de los adipocitos (Mallon et al, J Infect Dis, 2005). Adicionalmente, los PI también pueden regular por disminución el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (PPAR γ), un importante factor de transcripción nuclear que se ve afectado por las SREBP y que es necesario para la diferenciación y la función de los adipocitos y para el metabolismo de los ácidos grasos.

40 Otros factores, tales como la duración de la infección por el VIH, la edad y el género, también pueden contribuir al riesgo de desarrollar una LDVIH. La base molecular de la LDVIH sigue siendo desconocida y no hay disponible ninguna terapia específica para la LDVIH.

45 Los inhibidores de la transcriptasa inversa (nRTI) como la estavudina, la didanosina y la zidovudina pueden provocar una toxicidad mitocondrial al inhibir la polimerasa de ADN mitocondrial en los tejidos grasos y en otros, interfiriendo por lo tanto con los complejos de la cadena respiratoria. El resultado es un deterioro en la oxidación de los ácidos grasos y una acumulación intracelular de triglicéridos y de lactato.

50 Además, también se ha observado una lipodistrofia en la infección aguda por el VIH, apoyando asimismo un papel vírico directo. Los potenciales factores de riesgo en el hospedador incluyen la edad, el sexo y la raza o la etnia. La lipodistrofia es más habitual en los pacientes ancianos; la acumulación de grasa es más habitual en las mujeres, y la lipoatrofia en los hombres; y parece que los pacientes de raza negra no hispanos tienen un menor riesgo de lipoatrofia. Un análisis reciente indica un componente genético en el estudio AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5005s, lo que sugiere bien una predisposición o bien una protección asociada a polimorfismos en el ADN mitocondrial. Hulgán et al, J Infect Dis, 2008 describe que los pacientes homocigóticos para C/C en el locus HFE187 (n = 71) tenían una pérdida de 0,6 kg y del 12,5 % en la grasa de las extremidades en las semanas 48 hasta 64, diagnosticándose 37 (un 52 %) de los 71 pacientes de lipoatrofia clínica. Como comparación, los pacientes

heterocigóticos en HFE187C/G tenían un aumento de 0,2 kg y del 6,1 % en la grasa de las extremidades, teniendo 6 (un 26 %) de los 23 pacientes una lipoatrofia clínica ($P < ,05$ para todas las comparaciones).

5 Se han investigado diversas estrategias para reducir la obesidad central, tales como la suspensión del tratamiento con los PI, pero no es eficaz. Los cambios en la dieta, y el ejercicio, han producido mejoras, pero el cumplimiento terapéutico de un régimen que cambia el estilo de vida es difícil para la mayor parte de los pacientes. Puede aplicarse una liposucción, particularmente en la acumulación de grasa dorsocervical, es decir, en la "joroba de búfalo".

10 A partir de numerosos estudios es evidente que las tiazolidinadonas no muestran ningún cambio en el TAV (Pathogenesis and treatment of lipodystrophy, vol. 16, número 4, octubre/noviembre de 2004)

15 La sustitución de la testosterona a niveles fisiológicos reduce el tejido adiposo visceral (TAV), la grasa total y la grasa abdominal, y mejora la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico en hombres ancianos no infectados por el VIH con obesidad en la parte superior del cuerpo y unos bajos niveles de testosterona. En un estudio reciente, 88 hombres infectados por el VIH con una obesidad central (circunferencia de la cintura > 100 cm) y unos bajos niveles de testosterona (< 400 ng/dl) experimentaron una administración aleatoria de testosterona en forma de un gel transdérmico a una dosis de 10 g al día o de placebo durante 24 semanas (Bhasin et al, J Clin Endocrinol Metab, 2007). El grupo con testosterona presentó una reducción estadísticamente significativa en la grasa abdominal (-1,5 % frente al +4,3 %), en el tejido adiposo subcutáneo abdominal (TAS) (-7,2 % frente al +8,1 %), en la grasa del tronco (-9,9 % frente al +4,6 %) y en la grasa de las extremidades (-10,1 % frente al +3,1 %); el último hallazgo supone una potencial preocupación en una población predispuesta a la lipoatrofia. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el cambio en el TAV (+0,9 % frente al +2,3 %), y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios en los niveles de lípidos, en los niveles de glucosa sanguínea en ayunas, en los niveles de insulina ni en la resistencia a la insulina.

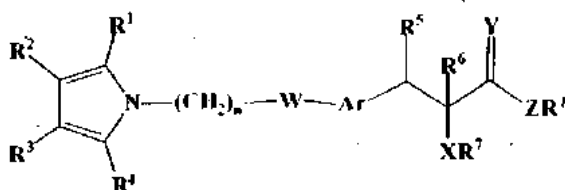
30 Al igual que la testosterona, la hormona de crecimiento (GH) tiene propiedades oxidativas de las grasas y lipolíticas. Una proporción sustancial de los pacientes con el VIH con obesidad central (aproximadamente el 30 %-40 %) presentan una alteración en la biología de la GH, incluyendo una reducción en la secreción masiva de GH, una reducción en la respuesta a la hormona liberadora de la GH (GHRH) y a los ácidos grasos libres, y un aumento en el tono de la somatostatina, que suprime la GH. Varios estudios recientes han evaluado el tratamiento con GH en pacientes con el VIH con una acumulación grasa. En 1 estudio, 325 pacientes con el VIH con un aumento en la proporción entre cintura y cadera y un aumento en las medidas del TAV recibieron.

35 Sin embargo, las terapias con la hormona de crecimiento (GH) y con la hormona liberadora de la GH (GHRH) muestran unos ciertos resultados prometedores, ya que tienen unas propiedades oxidativas de las grasas y lipolíticas, sin embargo existen limitaciones en su uso. Son terapias parenterales y o bien son caras (rhGH) o bien no han sido aprobadas por la FDA (tesamorrelina). Hasta la fecha, existen pruebas de una reducción en la duración de la reducción en el TAV después de interrumpir el tratamiento, unos aumentos a corto plazo en la resistencia a la insulina con la rhGH, y pequeñas reducciones a corto plazo.

45 Recientes publicaciones de investigación han mostrado que el uso de dos clases de fármacos hipolipemiantes, las estatinas y los fibratos, las estrategias de conmutación con antirretrovíricos y el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina presentan un cierto efecto beneficioso sobre la lipodistrofia. Sin embargo, ninguna terapia individual es capaz de alcanzar un criterio de valoración clínico deseable para la lipodistrofia asociada al VIH.

Por lo tanto, es deseable el desarrollo de un compuesto que pueda superar los anteriormente analizados inconvenientes asociados con la técnica anterior, y desarrollar una terapia para la lipodistrofia asociada al VIH.

50 Los agentes hipolipemiantes que son moduladores del PPAR se han divulgado en el documento WO 91/19702, en el documento WO 94/01420, en el documento WO 94/13650, en el documento WO 95/03038, en el documento WO 95/17394, en el documento WO 96/04260, en el documento WO 96/04261, en el documento WO 96/33998, en el documento WO 97/25042, en el documento WO 97/36579, en el documento WO 98/28534, en el documento WO 99/08501, en el documento WO 99/16758, en el documento WO 99/19313, WO99/20614, en el documento WO 55 00/23417, en el documento WO 00/23445, en el documento WO 00/23451, en el documento WO 01/53257. El documento WO 03009841 desvela compuestos con la siguiente fórmula general



Se informa de que estos compuestos son agentes hipolipemiantes. Este documento también desvela sales de sodio y de calcio de algunos de los compuestos divulgados en el mismo. Sin embargo, las sales de sodio de los compuestos de la presente invención fueron difíciles de aislar debido a la rápida degradación, mientras que la sal de calcio fue mal absorbida, lo que limitó su eficacia y la posibilidad de un desarrollo adicional. Además, también se averiguó que la sal del calcio se degradaba en un almacenamiento a largo plazo. Sorprendentemente, ahora se ha averiguado que ciertos compuestos y sus sales seleccionadas son eficaces en el tratamiento de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de las anomalías metabólicas en pacientes con el VIH.

Formas de realización de la invención

En una forma de realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) adecuado para el tratamiento y la prevención de la lipodistrofia.

En una forma de realización, las afecciones asociadas con la lipodistrofia incluyen los síntomas de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de otras anomalías metabólicas.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento y la prevención o el alivio de los síntomas de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de las anomalías metabólicas en un paciente con el VIH.

En otra forma de realización más la presente invención proporciona la administración del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables, solos o junto con otros agentes adecuados, como agentes terapéuticos para el tratamiento y la prevención, el alivio de los síntomas de la lipodistrofia.

En otra forma de realización más la presente invención proporciona una composición adecuada que comprende el compuesto de fórmula (1) o sus composiciones farmacéuticas adecuadas, adecuados para el tratamiento y la prevención, el alivio de los síntomas de la lipodistrofia.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona ciertas sales farmacéuticas del compuesto de fórmula (I).

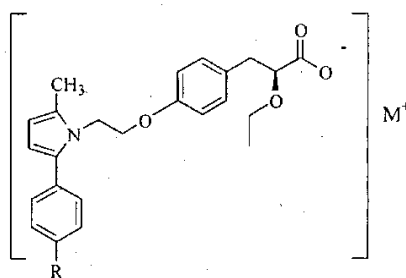
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la prevención y el tratamiento o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la prevención y el tratamiento o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia bien causada por una infección por el VIH o bien debida al tratamiento con antirretrovíricos. Dichos antirretrovíricos pueden incluir inhibidores de la proteasa del VIH-1 (IP), inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la fusión, inhibidores de la entrada-antagonistas del co-receptor CCR5, inhibidores de la transferencia de hebra de la integrasa del VIH, etc. o una terapia de combinación que implica uno o más antirretrovíricos. El compuesto de fórmula (I) neutraliza la lipohipertrofia, la lipoatrofia y las anomalías metabólicas en un paciente con el VIH. Además, la presente invención también proporciona una composición adecuada que comprende un compuesto de fórmula (I) útil en el tratamiento o en la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH (LDVIH).

En una forma de realización adicional se divulgan ciertas nuevas sales correspondientes al compuesto de fórmula (I) en las que M representa K o Mg.

Descripción de la invención

La presente invención describe un compuesto de fórmula (I) que es adecuado para el tratamiento de la lipodistrofia o de la lipodistrofia asociada al VIH.



(I)

en la que 'R' se elige de entre hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquiltio, tioalquilo, ariloxi, ariltio, y M^+ representa cationes metálicos adecuados tales como Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , y similares.

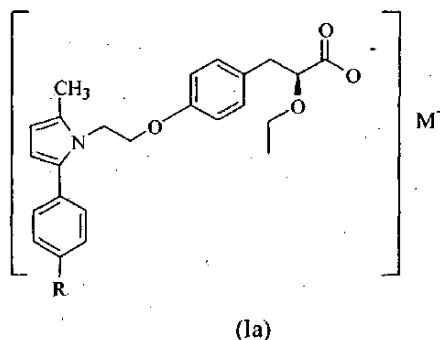
5 En una forma de realización preferida, 'R' representa un grupo tioalquilo, alcoxi o hidroxialquilo; en una forma de realización más preferida, 'R' representa un grupo $-SCH_3$ o $-OCH_3$.

10 En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de lipodistrofia o de la lipodistrofia asociada al VIH que comprende el compuesto de fórmula (I). La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto de fórmula (I) junto con los excipientes adecuados según se define a continuación, para el tratamiento de lipodistrofia o de la lipodistrofia asociada al VIH.

15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que padece lipodistrofia o lipodistrofia asociada al VIH que comprende el tratamiento de un paciente en necesidad de dicha terapia con el compuesto de fórmula (1) o con composiciones farmacéuticas adecuadas que lo contienen.

20 En una forma de realización adicional la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o de sus composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de la lipodistrofia o de la lipodistrofia asociada al VIH.

En una forma de realización la presente invención proporciona ciertas nuevas sales del compuesto de fórmula (Ia)



25 en la que 'R' se elige de entre hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquiltio, tioalquilo, ariloxi, ariltio, y M^+ representa cationes metálicos adecuados seleccionados de entre K^+ , Mg^{+2} .

En una forma de realización preferida, 'R' representa un grupo tioalquilo y alcoxi o hidroxialquilo; en una forma de realización más preferida, 'R' representa un grupo $-SCH_3$ o $-OCH_3$.

30 En otra forma de realización preferida, M^+ representa Mg^{+2} .

La cantidad eficaz de dicho compuesto de fórmula (I) se elige entre 1 mg y 500 mg, preferentemente entre 1 mg y 250 mg y más preferentemente entre 4 mg y 50 mg. El compuesto de fórmula (I) o sus sales adecuadas se administran por vía oral, intravenosa, parenteral, en el sujeto que necesita el tratamiento.

35 En una forma de realización el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento o la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia. En una forma de realización preferida el compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento o en la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia asociada al VIH. En dicha forma de realización, la lipodistrofia es un trastorno del metabolismo de las grasas que provoca una lipohipertrofia, una lipoatrofia y anomalías metabólicas.

40 En una forma de realización el compuesto de fórmula (I) cura o previene o alivia al menos uno de los síntomas de la lipodistrofia que incluyen, pero no se limitan a, actuar como un agente para reducir y/o controlar los niveles de glucosa sanguínea, un agente usado para controlar los niveles de lípidos, por ejemplo, como un agente usado para reducir el colesterol de control, un antioxidante, un agente supresor del apetito, un agente antiobesidad, un probiótico o un agente antiinflamatorio. En otra forma de realización el compuesto de fórmula (1) cura o previene o alivia al menos uno de los síntomas de la lipodistrofia que incluyen, pero no se limitan a, el nivel de triglicéridos, el nivel de VLDL y el nivel de Apo B en suero. En otra forma de realización el compuesto de fórmula (1) cura o previene la lipodistrofia mejorando al menos una de las afecciones seleccionadas de entre el nivel de HDL, el nivel de Apo A1, el HOMA de la función de las células beta derivado del péptido c.

50 En una forma de realización la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adecuada de los compuestos de fórmula (I) o de sus derivados. La composición farmacéutica de la presente invención comprende esencialmente:

- la sustancia farmacéuticamente activa;
- un agente tamponante adecuado;
- un estabilizante adecuado;
- opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Los estabilizantes adecuados usados en la composición farmacéutica se seleccionan de entre polacrilina de potasio, cloruro de potasio, estearil fumarato de sodio, y preferentemente se seleccionan de entre estearil fumarato de sodio. Los agentes tamponantes adecuados se seleccionan de entre acetato de sodio, solución de amoníaco, carbonato de amonio, borato de sodio, ácido adípico, glicina, glutamato monosódico, y preferentemente se seleccionan de entre una solución de amoníaco.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan al menos uno de entre portadores, aglutinantes, agentes antioxidantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes quelantes, agentes tensioactivos, y similares.

15 Algunos diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa monohidratada, lactosa, polimetacrilatos seleccionados de entre Eudragit, cloruro de potasio, sulfobutil éter b-ciclodextrina, cloruro de sodio, lactosa secada por pulverización, y preferentemente sulfobutil éter b-ciclodextrina. Algunos portadores incluyen, pero no se limitan a lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio y caolín, celulosa cristalina y ácido silícico.

20 Algunos aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, carbómeros seleccionados de entre carbopol, gelano, goma arábiga, aceite vegetal hidrogenado, polimetacrilatos seleccionados de entre eudragit, xantano, lactosa y ceína. Algunos agentes antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido hipofosforoso, formaldehído de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, dióxido de azufre, ácido tartárico, timol y metionina. Algunos agentes disgregantes incluyen, pero no se limitan a, sal de bicarbonato, quitina, goma gelana, polacrilina de potasio y docusato de sodio.

25 Algunos agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, glicerina, lactosa, docusato de sodio y glicina, los agentes lubricantes usados incluyen, pero no se limitan a, behenato de glicerina, aceite vegetal de hidrogenado, estearil fumarato de sodio y ácido mirístico. Algunos agentes quelantes incluyen, pero no se limitan a, maltol y ácido pentético. Algunos agentes tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos no iónicos seleccionados de entre alquil poliglucósidos, cocamida DBA, cocamida MBA, cocamida TEA, decil maltósido y octil glucósido; tensioactivos aniónicos seleccionados de entre ácido araquídico y ácido araquidónico; tensioactivos catiónicos seleccionados de entre bromuro de cetil trimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

35 En una forma de realización la formulación es útil para el tratamiento o la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia. En una forma de realización preferida dicha formulación es útil en el tratamiento o la prevención o el alivio de los síntomas de la lipodistrofia asociada al VIH.

40 La lipodistrofia es un trastorno del metabolismo de las grasas que provoca una lipohipertrofia, una lipoatrofia y anomalías metabólicas. Además, la lipohipertrofia incluye el aumento de la almohadilla grasa dorsocervical (denominada habitualmente "joroba de búfalo"), la expansión de la circunferencia del cuello en 5-10 cm, apareciendo una hipertrofia en el pecho, una adiposidad en el tronco central resultante de una acumulación de grasa visceral abdominal, lipomatosis simétrica y asimétrica. Un patrón extraño de lipoacumulación implica la formación de tejido de lipomatosis en forma de una banda desde los pechos, lateralmente a las axilas, las almohadillas grasas suprapúbicas (lipomas púbicos) y el desarrollo de múltiples angioliomas.

45 La lipoatrofia incluye un deterioro temporal y una pérdida de la grasa subcutánea de las mejillas (almohadilla grasa bucal) que produce un aspecto demacrado con unos surcos nasolabiales prominentes, desaparece el tejido subcutáneo de los brazos, los hombros, los muslos y los glúteos (deterioro periférico), con una prominencia de las venas superficiales en estos sitios.

50 Las anomalías metabólicas incluyen un aumento en los niveles de colesterol y de triglicéridos y una reducción en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), resistencia a la insulina, diabetes sacarina de tipo 2 y acidemia láctica.

55 Los compuestos de la presente invención, debido a su efecto beneficioso sobre la lipodistrofia, tendrán un efecto beneficioso sobre la redistribución de la grasa corporal (lipoatrofia o hipertrofia o distribución anormal), la dislipidemia, la homeostasis de la glucosa, las afecciones proinflamatorias, un impacto sobre la morbilidad y la mortalidad, un impacto sobre la calidad de vida, un impacto sobre los resultados notificados por el paciente como la propia percepción, etc.

60 Además, los mecanismos precisos subyacentes en este síndrome no son bien comprendidos, varias hipótesis que se basan en estudios *in vitro* y con seres humanos pueden explicar la patogenia de los cambios. Algunos expertos creen actualmente que los inhibidores de la proteasa del VIH de tipo 1 (HIV-1) (IP) y los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), especialmente la estavudina y la zidovudina, están implicados como sigue:

65 (i) disminución en la producción de ácido retinoico y en la captación de triglicéridos: los IP tienen una elevada afinidad por el sitio catalítico de la proteasa del VIH-1, que comparte una homología de secuencia del 60 % con 2 proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos, la proteína de unión al ácido retinoico citoplasmática de tipo 1

(CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR-RP). La inhibición de la CRABP-1 deteriora la producción del ácido retinoico, dando lugar a una disminución en el almacenamiento graso y a la apoptosis de los adipocitos, con la subsiguiente liberación de lípidos a la circulación. La inhibición de la LDLR-RP da como resultado una hiperlipidemia secundaria a la insuficiente eliminación hepática y endotelial de los quilomicrones y de los triglicéridos de la circulación.

(ii) inhibición de la polimerasa gamma de ADN mitocondrial (mtADN): los NRTI inhiben la polimerasa gamma mtADN, dando lugar a un agotamiento en el mtADN, a una alteración en la cadena respiratoria y a una reducción en la producción de energía, lo que a su vez provoca una resistencia a la insulina y una dislipidemia secundaria. Interesantemente, el mtADN sólo se agota a unos niveles de oxígeno normales en adipocitos hipóxicos que no captan los triglicéridos y que son resistentes a los daños inducidos por el mtADN, excepto después del tratamiento con los NRTI.

(iii) inhibición del metabolismo de los lípidos: algunos de los IP, particularmente el ritonavir, inhiben el citocromo P450 3A, una enzima clave en el metabolismo de los lípidos.

(iv) prevención del desarrollo de los adipocitos: el saquinavir, el ritonavir y el nelfinavir (todos ellos IP) inhiben directamente el desarrollo de los adipocitos a partir de las células madre y aumentan la destrucción metabólica de la grasa en los adipocitos existentes.

En una forma de realización el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (1) cura o previene o alivia al menos uno de los síntomas de la lipodistrofia incluyendo, pero no se limitan a, actuar como un agente para la reducción y/o un agente usado para controlar los niveles de glucosa sanguínea, un agente usado para controlar los niveles de lípidos, por ejemplo, como un agente usado para reducir el colesterol de control, un antioxidante, un agente supresor del apetito, un agente antiobesidad, un antibiótico/probiótico o un agente antiinflamatorio. En otra forma de realización la composición farmacéutica cura o previene o alivia al menos uno de los síntomas de la lipodistrofia que incluyen, pero no se limitan a, el nivel de triglicéridos, el nivel de VLDL y el nivel de Apo B en suero. En otra forma de realización la composición farmacéutica cura o previene la lipodistrofia al mejorar al menos una de las afecciones seleccionadas de entre el nivel de HDL, el nivel de Apo A1, el HOMA de la función de las células beta derivado del péptido c.

En otra forma de realización los compuestos según la Fórmula (I) pueden usarse solos o en combinación, por ejemplo, como una terapia complementaria, con al menos otro agente terapéutico. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I) puede ser administrado conjuntamente con un agente terapéutico usado para reducir uno o más de los síntomas de la lipodistrofia incluyendo, pero no se limita a, un agente usado para controlar los niveles de glucosa sanguínea, un agente usado para controlar los niveles de lípidos, por ejemplo, un agente usado para reducir el colesterol de control, un antioxidante, un agente supresor del apetito, un agente antiobesidad, un antibiótico/probiótico o un agente antiinflamatorio. Dicho tratamiento de combinación puede ser complementario de una terapia antirretrovírica. En una forma de realización preferida el compuesto de fórmula (I) se administra solo o en combinación para el tratamiento de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de anomalías metabólicas en un paciente con el VIH.

El compuesto de la presente invención, cuando M+ representa K, Mg, puede ser preparado mediante los procesos divulgados en el presente documento, a continuación, junto con las modificaciones aceptadas conocidas por una persona experta.

Ejemplo 1

Preparación de etil éster del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico

En un matraz seco de fondo redondo de 5 l se recogieron 2,1 l de tolueno en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 366,1 g de (S)- α -2-etoxi-3-(4-hidroxifenil) propionato de etilo a la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó con calentamiento mediante el uso de un aparato Dean-stark, para eliminar el agua azeotrópicamente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C. A esto se añadieron 319 g de carbonato de potasio anhidro y se agitó a 90-92 °C durante 1 h. Se enfrió hasta 65 °C y se añadieron 500 g de metansulfonato de 2-(2-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il) etilo y 22 g de bromuro de tetrabutil amonio. La mezcla de reacción se calentó a 87-92 °C y se agitó durante 46 h. Se enfrió hasta 70-75 °C, se añadieron 1,5 l de tolueno, se añadieron 75 g de carbón vegetal y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El filtrado se lavó con una solución alcalina, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el etil éster del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico.

Rendimiento: 650 g, pureza mediante HPLC: 84,10 %; % de rendimiento 76,0 %.

Ejemplo 2

Preparación de la sal de magnesio del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico.

En un matraz seco de fondo redondo de 250 ml se recogieron 80 ml de metanol. A esto se añadieron 20 g del éster etílico del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico a la temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 1,89 g de hidróxido de sodio disuelto en 20 ml de agua y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas para completar la hidrólisis. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron 150 ml de agua para concentrar el material. Las impurezas se eliminaron mediante un lavado con disolvente. A la capa acuosa se añadieron 5 g de acetato de magnesio tetrahidratado (disuelto en 20 ml de agua) y se agitó durante 15 min. El material pegajoso se extrajo con diclorometano y posteriormente se añadió n-heptano para precipitar la sal de magnesio del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenopropanoico. El sólido se filtró y se secó.

5 Rendimiento: 10,3 g; pureza mediante HPLC: 98,32 %; pureza quiral: 97,64 %.

Siguiendo un proceso similar a los descritos en los Ejemplos 1 & 2 se prepararon los siguientes lotes de sal de magnesio del ácido)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico.

| n.º | n.º de lote | Entrada | Salida | % de rendimiento | Pureza mediante HPLC | Pureza quiral |
|---|-------------|---------|--------|------------------|----------------------|---------------|
| 1 | Ejemplo 3 | 10 g | 5,02 g | 61,21 % | 98,22 % | 98,58 % |
| 2 | Ejemplo 4 | 10 g | 4,97 g | 60,68 % | 97,91 % | - |
| 3 | Ejemplo 5 | 15 g | 7,34 g | 61,94 % | 98,20 % | - |
| 4 | Ejemplo 6 | 15 g | 8,38 g | 67,50 % | 99,05 % | |
| Se llevó a cabo una reacción similar mediante el uso de cloruro de magnesio | | | | | | |
| 5 | Ejemplo 7 | 10 g | 6,5 g | 79,25 % | 98,53 % | 99,32 % |
| Se llevó a cabo una reacción similar mediante el uso de sulfato de magnesio | | | | | | |
| 6 | Ejemplo 8 | 10 g | 6,8 g | 82,91 % | 98,5 % | |

15 La presente invención desvela adicionalmente el uso de dicho compuesto de fórmula (I) o de sus composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de anomalías metabólicas en un paciente con el VIH.

20 Ejemplo 9

Sal de potasio del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico.

25 En un matraz seco de fondo redondo de 250 ml se recogieron 72 ml de acetato de etilo. A esto se añadieron 10 g de la sal de (S)-(-)- α -1-feniletilamina del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico a la temperatura ambiente y subsiguientemente se añadieron 50 ml de agua y 4,8 ml de ácido clorhídrico diluido (agua 1:1:35 % de HCl) y se agitó a la temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó. Se obtuvieron 9,2 g de una masa oleosa. A esto se añadieron 50 ml de metanol y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 1,81 g de t-butoxido de potasio y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min. Se eliminó el disolvente y se añadió n-hexano. De nuevo se eliminó el n-hexano y se añadió metanol. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo un material higroscópico. Se secó a vacío para conseguir la sal de potasio del ácido (S)- α -etoxi-4-[2-[metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi] bencenpropanoico.

30 Rendimiento-7,6 g, (92,77 %), pureza mediante HPLC 98,60 %, pureza quiral 99,56 %

35 Ejemplo 10

Título del estudio: un estudio prospectivo, multicéntrico, sin enmascaramiento, de grupo único para la evaluación de la seguridad y la eficacia de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la hipertrigliceridemia en la lipodistrofia asociada al VIH.

Objetivos: el objetivo de este estudio era evaluar la seguridad y la eficacia de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la hipertrigliceridemia en la lipodistrofia asociada al VIH.

45 Metodología: este era un estudio prospectivo, multicéntrico, sin enmascaramiento, de grupo único para la evaluación de la seguridad y la eficacia de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la hipertrigliceridemia en la lipodistrofia asociada al VIH.

Después de obtener el consentimiento informado por escrito, en el estudio participaron los sujetos con hipertrigliceridemia en la lipodistrofia asociada al VIH, en tratamiento con HAART durante al menos 18 meses y que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión. Los sujetos recibieron 4 mg del compuesto de fórmula (I) en un comprimido por vía oral una vez al día durante un periodo de 12 semanas. Durante este programa de 12 semanas se evaluaron los parámetros de seguridad en las semanas 2, 6 y 12 y la eficacia se evaluó en las semanas 6 y 12.

Número de pacientes: planificados: 50, analizados: 50

Producto ensayado: el compuesto de fórmula (I)
 Dosis de 4 mg
 Duración del tratamiento: 12 semanas
 Modo de administración: oral
 Número de lote: EMK328

Criterios de evaluación:

Eficacia:

El criterio de valoración de la eficacia primario era la evaluación del porcentaje de cambio en los niveles de TG desde la situación inicial hasta la semana 6 y la semana 12. El criterio de valoración de la eficacia secundario era la evaluación de las LDL, las VLDL, las HDL, el colesterol no HDL, el colesterol total, la Apo A1, la Apo B y el péptido C y la insulina en ayunas para el HOMA beta y el HOMA IR.

Seguridad:

En todas las visitas se realizó un examen clínico y el registro de los acontecimientos adversos (AA). Se registró el electrocardiograma en la visita inicial y en la semana 12. En la visita inicial se realizó una prueba de embarazo en orina.

El examen hematológico incluía hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos sanguíneos (RBC), recuento de glóbulos blancos sanguíneos (WBC) con diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) y recuento de plaquetas.

Las pruebas de bioquímica incluían la AST, la ALT, la ALP, la bilirrubina total, las proteínas séricas, la albúmina total y la globulina, la γ -GTT, el BUN, la creatinina en suero, el ácido úrico en suero, la CPK y el R/M en orina (incluyendo microalbuminuria y cetonuria).

Todos los parámetros de laboratorio fueron evaluados en la visita de captación (semana 0) y en las semanas 2, 6 y 12.

Métodos estadísticos

Para los criterios de valoración de la eficacia se evaluó el efecto del tratamiento mediante el uso de un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con factores para la situación inicial y el tratamiento. Los efectos del tratamiento se estimaron mediante el uso de las medias de mínimos cuadrados (LSM) y de los intervalos de confianza al 95 % (IC) a partir del modelo del ANOVA. La significación estadística se definió como un valor de p bilateral < 0,05. Todos los demás criterios de valoración secundarios fueron analizados mediante el uso de los apropiados métodos estadísticos.

Para el análisis de la seguridad se presentaron las tabulaciones de la frecuencia de los exámenes físicos anormales y de los parámetros de laboratorio clínicos anormales en cada visita. Se presentó un resumen de la estadística de los parámetros de laboratorios clínicos y de los signos vitales en cada visita. Se resumió una lista de las medicaciones concomitantes tomadas durante el periodo de estudio.

Los acontecimientos adversos se codificaron mediante el uso del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Versión 14). Los acontecimientos adversos y los AAG se resumieron globalmente, según la clase de órgano y sistema (COS) y según el término preferido del MedDRA para los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST). En las listas se incluyeron todos los AA, incluyendo los que aparecieron antes o después del tratamiento. Se proporcionaron listas por separado para los AAG y los AA que dieron lugar a un abandono del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este era un estudio de seguridad y eficacia para evaluar 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la hipertrigliceridemia en la lipodistrofia asociada al VIH. Este era un estudio preliminar de eficacia exploratorio diseñado para la evaluación preliminar de la seguridad y la eficacia en la población prevista. Los resultados del compuesto de fórmula (1) a partir de los estudios en fase II en sujetos con dislipidemia demostraron que 4 mg del compuesto de fórmula (I) eran bien tolerados y eficaces a una dosis de una vez al día. El estudio en fase I demostró que los alimentos afectan significativamente a la absorción del compuesto de fórmula (I), por lo que se recomendó que el fármaco se tomara preferentemente en ayunas. Basándose en estas observaciones se seleccionaron 4 mg una vez al día en ayunas para el estudio actual.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

Los sujetos que cumplían todos los siguientes criterios eran susceptibles de participar en el estudio:

1. Hombres y mujeres con una edad entre 18-65 años.
2. Diagnóstico confirmado de VIH1 y con HAART durante al menos 18 meses.
- 5 3. En un régimen estable de ART durante al menos 8 semanas antes de la inclusión en el estudio, y que no se espera cambiar el régimen de ART en los siguientes 3 meses.
4. Sujetos diagnosticados clínicamente como con lipodistrofia por el VIH (al menos 1 característica moderada o grave de la lipodistrofia identificada por el doctor y por el paciente, excepto una obesidad abdominal aislada)
5. Triglicéridos > entre 200 y 500 mg %.
- 10 6. Recuento de CD4 > 50/mm³
7. Sujeto que ha proporcionado su consentimiento informado para la participación en este ensayo.

TRATAMIENTOS

15 Tratamientos administrados

El estudio tenía un único grupo. Los sujetos recibieron 4 mg del compuesto de fórmula (I) por vía oral una vez al día por la mañana antes del desayuno, durante un periodo de 12 semanas.

20 Identidad del (los) producto(s) en investigación

El compuesto de fórmula (I) es la sal de magnesio divalente del ácido carboxílico en forma de un polvo amorfo de color blanco, que es soluble libremente en dimetilsulfóxido, diclorometano, ligeramente soluble en metanol e insoluble en agua. El fármaco se suministra en forma de comprimidos no recubiertos con 4 mg del principio activo.

25 Durante el estudio se usó un suministro a partir del lote nº EMK328. El fármaco del estudio fue elaborado y envasado en instalaciones cGMP.

30 Variable(s) de la eficacia primaria(s)

El criterio de valoración de la eficacia primario fue la determinación del cambio porcentual en los niveles de TG desde la situación inicial hasta la semana 6 y la semana 12.

35 Variables de eficacia secundarias

El criterio de valoración de la eficacia secundario fue la determinación del cambio porcentual en las LDL, las VLDL, el HDL, el colesterol total, el colesterol no HDL (valor medido), la Apo A1 y la Apo B, el péptido C y la insulina en ayunas para los niveles del HOMA beta y del HOMA IR desde la situación inicial hasta la semana 6 y la semana 12.

40 MÉTODOS ESTADÍSTICOS PLANIFICADOS EN EL PROTOCOLO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Planes estadísticos y analíticos

45 Se resumieron las características demográficas y de la situación inicial para el grupo en tratamiento con 4 mg del compuesto de fórmula (I). Para mediciones continuas tales como la edad, se calcularon la media, la mediana, la desviación típica (DT) y el intervalo. Para las mediciones de categoría tales como el género se computaron las frecuencias.

50 Análisis de la eficacia:

La variable de eficacia primaria era la reducción en los TG en la semana 6 y en la semana 12 del periodo de tratamiento en comparación con la situación inicial. Se determinó el cambio desde la situación inicial como la diferencia entre las medidas para el periodo de tratamiento (semanas 6/semanas 12) y la situación inicial.

55 Para los criterios de valoración de la eficacia se evaluó el efecto del tratamiento mediante el uso de un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con factores para la situación inicial y el tratamiento. Los efectos del tratamiento se estimaron mediante el uso de las medias de mínimos cuadrados (LSM) y de los intervalos de confianza al 95 % (IC) a partir del modelo del ANOVA. La significación estadística se definió como un valor de p bilateral < 0,05. Todos los demás criterios de valoración secundarios fueron analizados mediante el uso de los apropiados métodos estadísticos.

60 Para el estudio se llevaron a cabo los análisis de intención de tratar (ITT) y/o por protocolo (PP). El análisis PP se consideró definitivo, mientras que el análisis por ITT se consideró de apoyo durante el análisis del ensayo.

65 RESULTADOS DE LA EFICACIA Y TABULACIONES DE LOS DATOS INDIVIDUALES DE LOS PACIENTES

Análisis de la eficacia

- 5 En un sujeto, identificado como EHT004 en el estudio, un varón de 35 años de edad, se observaron unos niveles anormalmente bajos de HDL (3,95 mg/l) y de LDL (6,25 mg/l) en la visita 1. A pesar de que este sujeto completó el estudio y de que era evaluable para la eficacia, se decidió excluir a este sujeto de los análisis de eficacia. Por lo tanto se analizó un total de 49 sujetos para la eficacia.

Criterios de valoración primarios

- 10 El cambio porcentual desde la situación inicial en los niveles séricos de TG en la semana 6 y en la semana 12 después de 4 mg del compuesto de fórmula (I) era estadísticamente significativo ($-40,98 \pm 4,89$ y $-45,11 \pm 3,60$, respectivamente [valor de $p < 0,0001$, cada uno]) (Tabla 1).

| Tabla 1: análisis del cambio en los triglicéridos (mg/dl) desde la situación inicial por visita | | | |
|---|----------------------|--|---|
| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
| TG (mg/dl) | Visita 1 | n | 49 |
| | | Media \pm DT | 301,68 \pm 86,99 |
| | | Mediana | 275,45 |
| | | Mínimo | 200,10 |
| | | Máximo | 481,42 |
| | Visita 3 (semana 6) | n | 49 |
| | | Media \pm DT | 172,81 \pm 106,30 |
| | | Mediana | 147,68 |
| | | Mínimo | 42,61 |
| | | Máximo | 631,08 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | -128,87 \pm 14,96 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | -40,98 \pm 4,89 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | Visita 4 (semana 12) | n | 49 |
| | | Media \pm DT | 166,97 \pm 89,17 |
| | | Mediana | 145,91 |
| | | Mínimo | 46,88 |
| | | Máximo | 387,69 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | -134,71 \pm 10,78 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | -45,11 \pm 3,60 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |

Explicación de las abreviaturas: LSM = medias de mínimos cuadrados; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos que no tienen valores ausentes en la situación inicial ni después de la situación inicial; DT = desviación típica; ET = error típico; TG = triglicéridos.

Nota: unos valores de $p < 0,05$ indican significación y a partir del modelo del ANOVA

- 15 Criterios de valoración secundarios

Colesterol HDL:

- 20 Se produjo un aumento en los niveles de colesterol HDL después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I). El cambio porcentual desde la situación inicial en el colesterol HDL después de 4 mg del compuesto de fórmula (1) en la semana 6 y en la semana 12 era estadísticamente significativo ($29,92 \pm 5,73$ y $34,56 \pm 6,13$, respectivamente [valor de $p < 0,0001$ cada uno]) (Tabla 2).

| Tabla 2: análisis del cambio en el colesterol HDL (mg/dl) desde la situación inicial por visita | | | |
|---|----------------------|--|---|
| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
| Colesterol HDL (mg/dl) | Visita 1 | n | 49 |
| | | Media ± DT | 35,27 ± 7,85 |
| | | Mediana | 34,52 |
| | | Mínimo | 22,23 |
| | | Máximo | 49,90 |
| | Visita 3 (semana 6) | n | 49 |
| | | Media ± DT | 44,44 ± 14,04 |
| | | Mediana | 43,36 |
| | | Mínimo | 20,13 |
| | | Máximo | 73,50 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 9,17 ± 1,99 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 29,92 ± 5,73 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | Visita 4 (semana 12) | n | 49 |
| | | Media ± DT | 46,14 ± 14,84 |
| | | Mediana | 47,70 |
| | | Mínimo | 17,61 |
| | | Máximo | 82,89 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 10,87 ± 2,08 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 34,56 ± 6,13 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |

Explicación de las abreviaturas: LSM = medias de mínimos cuadrados; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos que no tienen valores ausentes en la situación inicial ni después de la situación inicial; DT = desviación típica; ET = error típico; HDL = lipoproteína de alta densidad.
Nota: unos valores de p < 0,05 indican significación y a partir del modelo del ANOVA

HOMA del péptido C de la resistencia a la insulina:

5 Se produjo un aumento en la resistencia a la insulina después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I). El cambio porcentual en el HOMA IR desde la situación inicial después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 era estadísticamente significativo (27,87 ± 4,22 y 58,29 ± 5,74 respectivamente [valor de p: < 0,0001 cada uno]) (Tabla 3).

| Tabla 3: análisis del cambio en el HOMA de la resistencia a la insulina para el Péptido C desde la situación inicial por visita | | | |
|---|---------------------|------------|---|
| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
| Homa de la resistencia a la insulina para el péptido C | Visita 1 | n | 49 |
| | | Media ± DT | 1,59 ± 0,82 |
| | | Mediana | 1,40 |
| | | Mínimo | 0,50 |
| | | Máximo | 3,80 |
| | Visita 3 (semana 6) | n | 49 |
| | | Media ± DT | 1,86 ± 0,77 |

| | | | |
|--|----------------------|---|--------------|
| | | Mediana | 1,70 |
| | | Mínimo | 0,90 |
| | | Máximo | 3,60 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 0,27 ± 0,05 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 27,87 ± 4,22 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | Visita 4 (semana 12) | n | 49 |
| | | Media ± DT | 2,15 ± 0,62 |
| | | Mediana | 2,10 |
| | | Mínimo | 1,10 |
| | | Máximo | 3,60 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 0,56 ± 0,05 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 58,29 ± 5,74 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |

Explicación de las abreviaturas: HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, IR: resistencia a la insulina, LSM = medias de mínimos cuadrados; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos que no tienen valores ausentes en la situación inicial ni después de la situación inicial; DT = desviación típica; ET = error típico
Nota: unos valores de p < 0,05 indican significación y a partir del modelo del ANOVA

Insulina (en ayunas):

- 5 Se produjo un aumento en la resistencia a la insulina después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I). El cambio porcentual en la insulina desde la situación inicial después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 era estadísticamente significativo ($23,71 \pm 3,55$ y $47,10 \pm 4,21$ respectivamente [valor de p: < 0,0001 cada uno]) (Tabla 4).

| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
|-------------------------------------|----------------------|--|---|
| Insulina (en ayunas) µu/ml | Visita 1 | n | 49 |
| | | Media ± DT | 9,21 ± 6,26 |
| | | Mediana | 7,40 |
| | | Mínimo | 2,65 |
| | | Máximo | 28,06 |
| | Visita 3 (semana 6) | n | 49 |
| | | Media ± DT | 10,42 ± 5,74 |
| | | Mediana | 8,35 |
| | | Mínimo | 2,14 |
| | | Máximo | 26,82 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 1,21 ± 0,22 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC ± ET) | 23,71 ± 3,55 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | Visita 4 (semana 12) | n | 49 |

| | | | |
|--|--|--|------------------|
| | | Media \pm DT | 11,40 \pm 4,45 |
| | | Mediana | 10,18 |
| | | Mínimo | 5,93 |
| | | Máximo | 24,29 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | 2,20 \pm 0,21 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | 47,10 \pm 4,21 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| Explicación de las abreviaturas: LSM = medias de mínimos cuadrados; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos que no tienen valores ausentes en la situación inicial ni después de la situación inicial; DT = desviación típica; ET = error típico Nota: unos valores de p < 0,05 indican significación y a partir del modelo del ANOVA | | | |

HOMA de la insulina de la función de las células Beta:

- 5 Se produjo un aumento en el HOMA de la función de las células Beta derivado de la insulina después del tratamiento con el compuesto de fórmula (1). El cambio porcentual en el HOMA de la función de las células 5 Beta derivado de la insulina desde la situación inicial en la semana 6 y en la semana 12 era estadísticamente significativo (52,50 \pm 14,94 y 45,64 \pm 6,22, respectivamente [valor de p: 0.0010 y < 0,0001, respectivamente]) (Tabla 5).

| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
|---|----------------------|--|---|
| HOMA de la función de las células Beta para la insulina | Visita 1 | n | 48 |
| | | Media \pm DT | 107,82 \pm 52,85 |
| | | Mediana | 97,25 |
| | | Mínimo | 10,20 |
| | | Máximo | 234,50 |
| | Visita 3 (semana 6) | n | 49 |
| | | Media \pm DT | 136,41 \pm 76,00 |
| | | Mediana | 116,50 |
| | | Mínimo | 34,90 |
| | | Máximo | 348,00 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | 29,55 \pm 8,76 |
| | | Valores de p | 0,0015 |
| | | % de cambio | 52,50 \pm 14,94 |
| | | Valores de p | 0,0010 |
| | | | |
| | Visita 4 (semana 12) | n | 49 |
| | | Media \pm DT | 137,56 \pm 46,11 |
| | | Mediana | 125,60 |
| | | Mínimo | 9,80 |
| | | Máximo | 273,30 |
| | | Cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | 30,78 \pm 4,25 |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| | | % de cambio desde la visita 1 (media de MC \pm ET) | 45,64 \pm 6,22 |

| Tabla 5: análisis del cambio en el HOMA de la función de las células Beta para la insulina desde la situación inicial por visita | | | |
|--|--------|--------------|--|
| Ensayo de laboratorio (unidades) | Visita | | COMPUESTO DE FÓRMULA (I) 4 mg (N = 49) |
| | | Valores de p | < 0,0001 |
| Explicación de las abreviaturas: HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, LSM = medias de mínimos cuadrados; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos que no tienen valores ausentes en la situación inicial ni después de la situación inicial; DT = desviación típica; ET = error típico Nota: unos valores de p < 0,05 indican significación y a partir del modelo del ANOVA | | | |

Conclusiones sobre la eficacia

Criterio de valoración primario:

- 5
- Se produjo una reducción estadísticamente significativa desde la situación inicial en los niveles de TG en suero en la semana 6 y en la semana 12 después de 4 mg del compuesto de fórmula (I) (cambio porcentual de $-40,98 \pm 4,89$ y $-45,11 \pm 3,60$, respectivamente [valor de p: < 0,0001, cada uno])

10 Criterios de valoración secundarios:

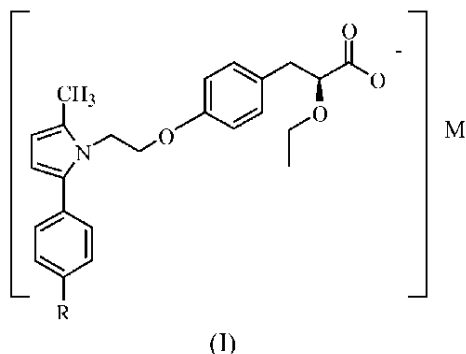
- No se produjo un cambio estadísticamente significativo en los niveles de colesterol no HDL desde la situación inicial después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 (valores de p: 0,3963 y 0,4646, respectivamente)
- 15 • Se produjo un aumento estadísticamente significativo en los niveles de colesterol en las HDL desde la situación inicial después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 (cambio porcentual: $29,92 \pm 5,73$ y $34,56 \pm 6,13$, respectivamente [valor de p: < 0,0001 cada uno]).
- 20 • Se produjo un aumento estadísticamente significativo en el HOMA de la función de las células Beta derivado del péptido C desde la situación inicial después de la administración de 4 mg del compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 ($68,25 \pm 25,58$ y $71,67 \pm 16,20$, respectivamente [valor de p: 0,0104 y < 0,0001, respectivamente]).
- 25 • Se produjo un aumento estadísticamente significativo en el HOMA de la resistencia a la insulina derivado de la insulina desde la situación inicial después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) en la semana 6 y en la semana 12 (cambio porcentual: $29,10 \pm 3,94$ y $42,65 \pm 3,79$, respectivamente [valor de p: < 0,0001 cada uno]).

Por lo tanto, se averiguó que el compuesto de la presente invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas que lo contienen, era útil para el tratamiento de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia y de las anomalías metabólicas en

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 para su uso en el tratamiento de la lipodistrofia, de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia o de las anomalías metabólicas asociadas con la lipodistrofia, en la que 'R' se selecciona de hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquiltio, tioalquilo, arilo, ariltio, y M^+ representa cationes metálicos adecuados seleccionados de entre Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , preferentemente Mg^{+2} .

10 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que 'R' representa un grupo tioalquilo, alcoxi o hidroxialquilo, preferentemente un grupo $-SCH_3$ o $-OCH_3$.

15 3. El compuesto según la reivindicación 1 en el que la lipodistrofia es la lipodistrofia asociada al VIH, preferentemente en el que la lipodistrofia asociada al VIH provoca una lipohipertrofia o una lipoatrofia o una anomalía metabólica.

20 4. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto se administra en un intervalo de dosis diaria seleccionado de entre 1 mg y 500 mg administrado en una dosis única o en múltiples dosis divididas, preferentemente en el intervalo de entre 4 mg y 250 mg administrado en una dosis única o en múltiples dosis divididas, especialmente en el intervalo de entre 4 mg y 50 mg.

25 5. El compuesto según las reivindicaciones precedentes que se administra junto con otro agente terapéutico adecuado.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que reduce la concentración de triglicéridos, las lipoproteínas de densidad muy baja, el nivel de Apo B y/o aumenta las lipoproteínas de densidad muy alta, el nivel de Apo A1.

30 7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la lipodistrofia, de la lipohipertrofia, de la lipoatrofia o de las anomalías metabólicas asociadas con la lipodistrofia que comprende

- 35 a) el compuesto de fórmula (I) o su sal del mismo según la reivindicación 1;
 b) un estabilizante adecuado;
 c) un agente tamponante adecuado;
 d) opcionalmente, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 en la que el estabilizante adecuado se selecciona de poliacrilina de potasio, cloruro de potasio y estearil fumarato de sodio, preferentemente estearil fumarato de sodio.

45 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 en la que los agentes tamponantes adecuados se seleccionan de entre acetato de sodio, solución de amoníaco, carbonato de amonio, borato de sodio, ácido adípico, glicina, glutamato monosódico, preferentemente solución de amoníaco.

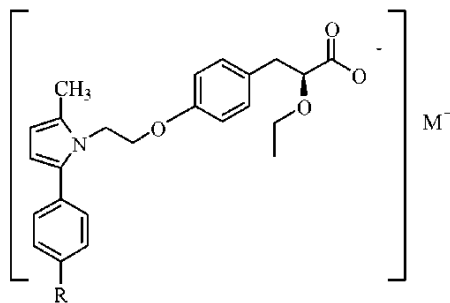
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 para el tratamiento de la lipodistrofia asociada al VIH en un paciente que necesite dicho tratamiento.

50 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que la lipodistrofia asociada al VIH provoca una lipohipertrofia o una lipoatrofia o una anomalía metabólica.

12. La composición farmacéutica para su uso según se reivindica en las reivindicaciones 7 a 11 junto con otro agente adecuado seleccionado de entre un agente usado para controlar los niveles de glucosa sanguínea, un

agente usado para controlar los niveles de lípidos, un agente usado para reducir o controlar el colesterol, un antioxidante, un agente supresor del apetito, un agente antiobesidad, un probiótico o un agente antiinflamatorio.

13. El compuesto de fórmula (Ia)



5

(Ia)

en la que 'R' se selecciona de hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquiltio, tioalquilo, arilo, ariltio, y M^+ representa cationes metálicos adecuados seleccionados de entre K^+ , Mg^{+2} , preferentemente Mg^{+2} .

10 14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que 'R' representa un grupo tioalquilo, alcoxi o hidroxialquilo, preferentemente un grupo $-SCH_3$ o $-OCH_3$.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 13 o 14.