

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 459**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2018 PCT/IB2018/054155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18225026**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2018 E 18739929 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2023 EP 3634411**

54 Título: **Procedimientos para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y para prevenir un carcinoma hepatocelular (HCC) inducido por NASH**

30 Prioridad:

08.06.2017 US 201762516681 P

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

22.04.2024

73 Titular/es:

**N-GENE RESEARCH LABORATORIES INC.
(100.0%)
575 Madison Avenue, 10th floor
New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**FEBBRAIO, MARK ANTHONY y
MANDL, JOZSEF**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 966 459 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

Procedimientos para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y para prevenir un carcinoma hepatocelular (HCC) inducido por NASH

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al uso de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínica (BGP15) para la prevención de un carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) inducido por esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*).

10

Antecedentes de la invención.

[0002] El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los cánceres más frecuentes y mortales del mundo. En los países desarrollados, a lo largo de las últimas tres décadas, se ha observado que la incidencia de HCC se ha triplicado y se ha convertido en la causa de muertes relacionadas con cáncer que crece más rápido (El-Serag et al., 2014), inicialmente atribuida a la aparición del virus de hepatitis C (VHC). Sin embargo, cabe indicar que solamente el 50 % del aumento notable de HCC en países desarrollados se puede vincular con VHC. Hasta el 50 % de nuevos HCC se encuentran en pacientes con "virus ausente" (El-Serag, 2011), donde la etiología de la enfermedad ha permanecido incierta hasta hace poco tiempo (Starley et al., 2010). La mayoría de los pacientes de HCC, con "virus ausente", presentan obesidad, enfermedad del hígado graso de origen no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Cohen et al., 2011). Se estima que como mínimo el 25 % de la población de países desarrollados padece NAFLD (Lazo et al., 2013), con hasta el 8 % de ellos mostrando cierto grado de NASH (Clark et al., 2003)

15

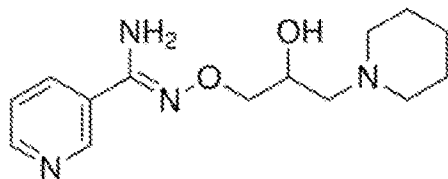
20

[0003] Existe una necesidad de fármacos que puedan evitar que los pacientes con NASH desarrollen HCC.

25

[0004] El compuesto de fórmula I,

30



35

(I)

40

[0005] La amidoxima O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínica, también conocida como BGP15, principalmente se conoce en la técnica por ser utilizada en el tratamiento de la diabetes (Literáti-Nagy et al., 2014). Los documentos WO2013024311 y Gehrig et al. (2012) describen la utilidad de BGP15 en el tratamiento de la atrofia muscular, principalmente reduciendo la fibrosis de músculo esquelético. El documento WO2005123049 describe el efecto de BGP15 sobre la génesis mitocondrial y su posible uso en la regeneración muscular. El documento WO9713504 describe el uso de BGP15 para trastornos neurodegenerativos, miopatía y diferentes enfermedades de origen mitocondrial.

45

[0006] Nagy et al. (2010) describe como BGP15 impide la translocación de AIF de mitocondria a núcleo y la despolarización mitocondrial en células hepáticas. El documento WO2005123049 divulga que BGP15 puede aumentar el número de mitocondrias en diferentes tejidos.

50

[0007] La BGP15 también es conocida para el tratamiento de miopatía muscular adquirida y rabdomiólisis (WO2013003593), lesión cerebral traumática (Eroglu et al., 2014), neuropatía periférica (Bardos et al., 2003) y fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca (Sapra et al., 2014). Wu et al. (2015) describe cómo BGP15 aumenta el contenido de ADNmt en ovocitos. Halmosi et al. (2001) y Szabados et al. (2000) muestran cómo BGP15 protege las células cardíacas de la desactivación inducida por especies reactivas de oxígeno (ROS) de mitocondria debido a su acción inhibidora de PARP. Farkas et al. (2002), describe el efecto de BGP15 sobre mitocondrias de la piel en relación con su actividad anti-PARP.

55

60

[0008] Kardon et al. (2006) da a conocer que BGP15 podría ser útil en el tratamiento de hepatomas. Utzschneider et al. (2006) describe el papel de resistencia a insulina en NASH y Literáti-Nagy et al. (2009) describen cómo BGP15 mejora la sensibilidad a insulina en pacientes. Sin embargo, ninguno de esos documentos de la técnica anterior se refiere a la prevención de HCC inducido por NASH.

65

Breve descripción de las figuras**[0009]**

La figura 1A representa el nivel de fibrosis mediante tinción con rojo sirio de células hepáticas de ratones de tipo salvaje alimentados con una dieta Chow o HFD, así como los de los ratones MUP-uPA con dieta HFD tratados o no tratados con BGP15.

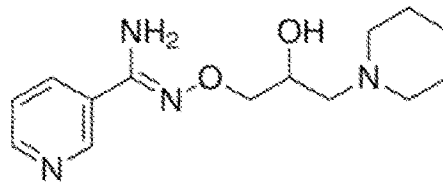
La figura 1B representa la tinción con rojo sirio de ratones MUP-uPA con dieta HFD tratados o no tratados con BGP15. La figura 2 representa los niveles de ALT de ratones de tipo salvaje (WT) y ratones MUP-uPA (Mup) alimentados con una dieta Chow o una dieta HFD, y tratados o no tratados con BGP15.

Descripción de la invención

[0010] Tal como se muestra en Nakagawa et al. (2014) y en Maurel et al. (2014), alimentar a los ratones MUP-uPA con una dieta alta en grasa (HFD, *High fat diet*) provoca que estos animales desarrollen hígados enfermos que resumen las características humanas de NASH. De manera más importante, estos ratones muestran un mayor daño hepático, inflamación hepática marcada y, como el resultado, muestran NASH y desarrollan HCC esteatohepático típico.

[0011] El tratamiento de los ratones MUP-uPA alimentados con HFD con BGP15 conduce a una mejora de la afección.

[0012] Por consiguiente, se da a conocer el compuesto de la fórmula I, tautómeros, enantiómeros o sales farmacéuticamente aceptables de mismo



(I)

para el uso en la prevención de HCC inducido por NASH.

[0013] Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de una manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y agentes humidificantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica.

[0014] Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden ser también formulaciones líquidas que incluyen, pero no se limitan a, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones pueden formularse también como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes.

[0015] Las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden formular también como supositorios, que pueden contener bases de supositorios que incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao o glicéridos.

[0016] Las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden formular también para la inhalación, y pueden estar en una forma que incluye, pero no se limita a, una solución, una suspensión o una emulsión, que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol que utiliza un propelente, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

[0017] Las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden formular también como formulaciones transdérmicas que comprenden vehículos acuosos o no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, cremas, pomadas, lociones, pastas, apósito medicinal, parche o membrana.

[0018] Las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden formular también para la administración parenteral que incluye, pero no se limita a, mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden tener forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilizantes o de dispersión.

[0019] La administración de las composiciones utilizando el procedimiento descrito en el presente documento puede ser por la vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosa, tópica, mediante inhalación, mediante administración oral o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular.

[0020] En algunas realizaciones de la presente invención, BGP15 se administra en combinación con uno o más otros agentes farmacéuticamente activos. La frase "en combinación", tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a agentes que se administran de manera simultánea a un sujeto. Se entenderá que dos o más agentes se consideran administrados "en combinación" cuando un sujeto se expone de manera simultánea a ambos (o más) de los agentes. Cada uno de los dos o más agentes puede ser administrado de acuerdo con una programación diferente; no es necesario que las dosis individuales de agentes diferentes sean administradas al mismo tiempo o en la misma composición. Más bien, siempre y cuando ambos (o más) de los agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se consideran que son administrados "en combinación".

[0021] El procedimiento puede comprender la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un paciente que lo necesita. La cantidad terapéuticamente eficaz que se necesita para utilizar en la terapia varía según la naturaleza de la afección que se trata, el periodo de tiempo deseado para aumentar células madre hematopoyéticas en el torrente sanguíneo y la edad/afección del paciente. De manera general, sin embargo, las dosis que se emplean para el tratamiento de un humano adulto típicamente están en el intervalo de 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg por día. La dosis puede ser desde aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 100 µg/kg por día. La dosis deseada se puede administrar convenientemente en una dosis única o como dosis múltiples administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Las dosis múltiples pueden ser deseadas o necesarias.

[0022] La dosificación puede ser cualquier dosificación que incluye, pero no se limita a, aproximadamente 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,3 µg/kg, 0,4 µg/kg, 0,5 µg/kg, 0,6 µg/kg, 0,7 µg/kg, 0,8 µg/kg, 0,9 µg/kg, 1 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg o 1 mg/kg.

Ejemplos

[0023] A continuación, se describe la invención mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1 - Tratamiento de ratones MUP-uPA sometidos a HFD con BGP15

[0024] Los ratones MUP-uPA con dieta HFD se alimentan con BGP15 que contiene agua para alcanzar los niveles en suero de BGP15 que oscilan entre 200 y 400 ng/ml, a cuya concentración el compuesto es activo. Se utilizan 12 grupos de 10 de dichos ratones para determinar la eficacia de BGP15 para curar NASH y prevenir el HCC inducido por NASH.

[0025] Se obtienen muestras de hígado, muestras de sangre y muestras de orina libres de tumores de una cohorte de aproximadamente 6 semanas de edad para establecer las mediciones de base de referencia y se comparan con muestras similares tomadas a aproximadamente 24 meses de edad cuando NASH y fibrosis, pero no los tumores, se han desarrollado y con muestras tomadas a aproximadamente 32 meses de edad cuando los tumores se han desarrollado. Las muestras tomadas se analizan mediante ARNseq, tal como se describe previamente en Kraakman et al. 2015 y en Umemura et al, 2016. Los marcadores de NASH son los niveles de aspartato transaminasa (ALT) en suero y los niveles de alanina transaminasa (AST) en suero, tinción túnel para apoptosis, tinción H&E para la infiltración celular, tinción con rojo sirio para fibrosis, tinción con Ki67 y K19 para proliferación celular y queratina.

[0026] Se pueden utilizar ratones alimentados con dieta Chow, que es una dieta baja en grasas, como control.

[0027] Tal como se establece en la Figura 1A y 1B, la tinción con rojo sirio de ratones MUP-uPA con dieta HFD con la edad de 24 meses tratados o no tratados con BGP15 durante 18 semanas, y donde en la Figura1B las áreas más oscuras indican áreas fibróticas, el tratamiento con BGP15 reduce notablemente la fibrosis.

[0028] Tal como se establece en la Figura 2, el tratamiento con BGP15 de ratones alimentados con HFD provoca una reducción de niveles ALT.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2 - Tratamiento de ratones MUP- uPA*sgp130 con BGP15.

[0029] El mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 anterior se lleva a cabo en ratones MUP-uPA que han sido cruzados con ratones sgp130 Tg, que se describen en Kraakman et al. 2015, para obtener ratones MUP-uPA*sgp130 y determinar la eficacia del uso combinado de sgp130 y BGP15 en la cura de NASH y la prevención de HCC inducido por NASH.

Bibliografía**[0030]**

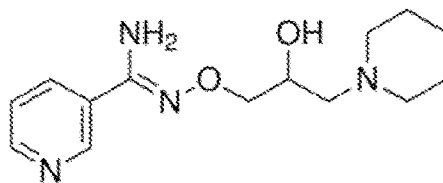
- 5 Bardos G et al. *Toxicology and Applied Pharmacology* (2003), 190(1), 9-16
 Clark, J.M., Brancati, F.L. & Diehl, A.M., *Am J Gastroenterol* 98, 960-967 (2003).
 Cohen, J.C., Horton, J.D. & Hobbs, H.H., *Science* 332, 1519-1523 (2011).
 El-Serag, H.B. & Kanwal, F., *Hepatology* 60, 1767-1775 (2014).
 El-Serag, H.B., *N Engl J Med* 365, 1118-1127 (2011).
- 10 Eroglu B et al., *Journal of Neurochemistry* (2014), 130(5), 626-641
 Farkas et al., *Biochemical Pharmacology*, 2002,63, 921-932
 Gehrig SM et al., *Nature (London)* 484(7394), 394-398 (2012)
 Halmosi et al., *Molecular Pharmacology*, 2001,59(6),1497-1505
 Kardon et al., *Anticancer Research* ,26 (2A), 1023-1028 (2006)
- 15 Kraakman, M.J., et al., *Cell Metab* 21, 403-416 (2015).
 Lazo, M., et al., *Am J Epidemiol* 178, 38-45 (2013).
 Literáty-Nagy et al., *Hormone and Metabolic Research*, 41(5), 374-380 (2009)
 Literáti-Nagy B et al., *Metabolic Syndrome and Related Disorders* (2014), 12(2)
 Maurel, M., Samali, A. & Chevet, . *Cancer Cell* 26,301-303 (2014).
- 20 Nagy et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 243. 96-103 (2010)
 Nakagawa, H., et al., *Cancer Cell* 26, 331-343 (2014).
 Sapra, G., et al. *Nature communications* 5, 5705 (2014).
 Starley, B.Q.,Calcagno, C.J. & Harrison,S.A., *Hepatology* 51, 1820-1832 (2010).
 Szabados et al., *Biochemical Pharmacology*. 2000, 59, 937-945
- 25 Umemura et al., *Cancer Cell*. 13 de junio de 2016; 29(6):935-48.
 Utzschneider at al., *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(12), 4753-4761 (2006)
 Wu et al., *Development*, 2015,142,681-691

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I, tautómeros, enantiómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

5

10



(I)

15

para utilizar en la prevención de HCC inducido por NASH.

Fig. 1A

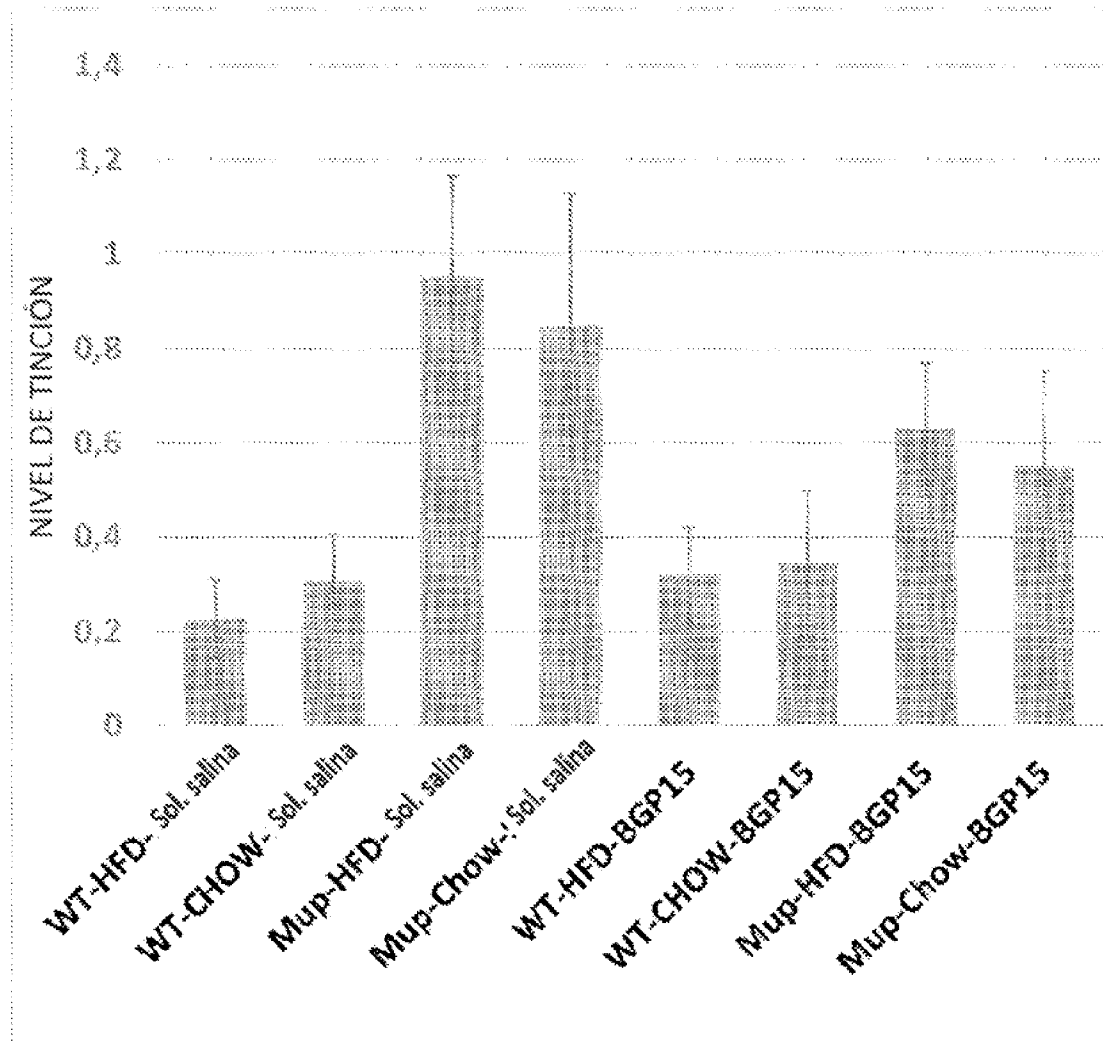
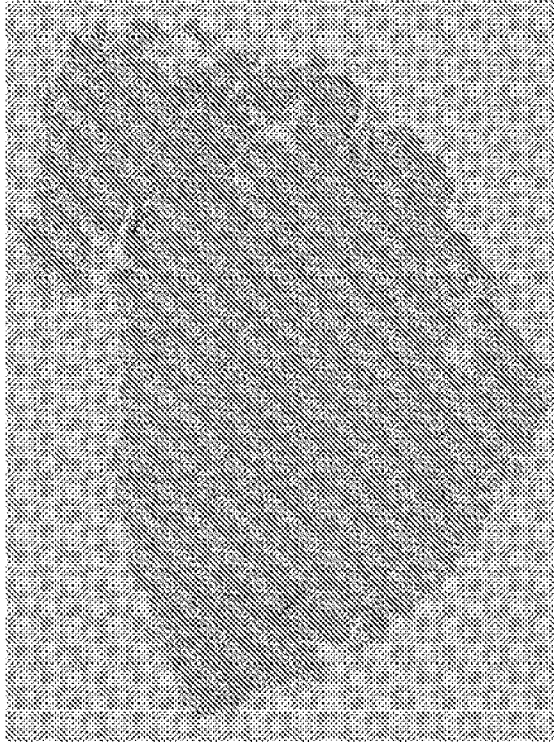
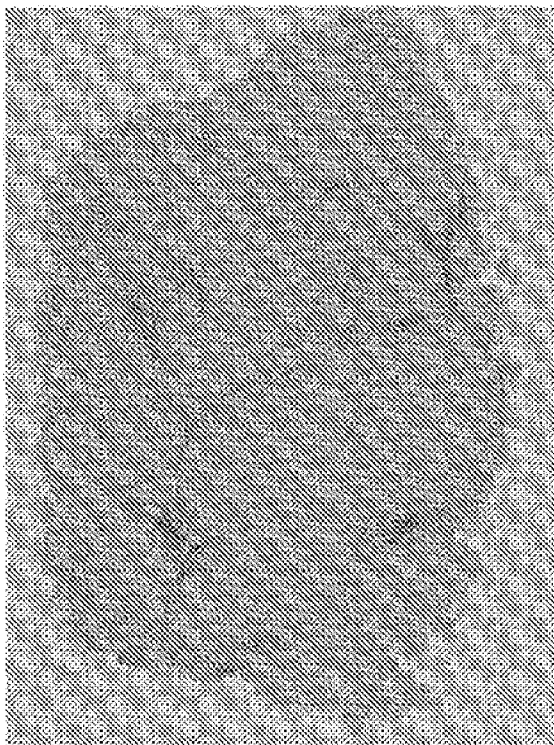


Fig. 1B



MuP-UPA HFD + BGP-15



MuP-UPA HFD

Fig. 2

