

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de octubre de 2012 (18.10.2012) **WIPO | PCT**

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/140300 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07K 14/775 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01) *C07D 303/48* (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01) *C07D 305/12* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *C07F 5/02* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2012/070240

(22) Fecha de presentación internacional:

10 de abril de 2012 (10.04.2012)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201130569 11 de abril de 2011 (11.04.2011) ES
P201130570 11 de abril de 2011 (11.04.2011) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):

SERVICIO ANDALUZ DE SALUD [ES/ES]; Avda de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **FUNDACIÓN PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÁDIZ** [ES/ES]; Avda. María Auxiliadora, 2, E-11009 Cádiz (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

PERDOMO HERNÁNDEZ, Germán Manuel [ES/ES]; Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz, Avda. María Auxiliadora, 2, E-11009 Cádiz (ES). **CÓZAR CASTELLANO, Irene** [ES/ES]; Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz, Avda. María Auxiliadora, 2, E-11009 Cádiz (ES). **TIRADO VÉLEZ, José Manuel** [ES/ES]; Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica

de Cádiz, Avda. María Auxiliadora, 2, E-11009 Cádiz (ES).

(74) Mandatario: **ARIAS SANZ, Juan**; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16D, Edificio Euromor, E-28036 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, NA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING MULTIPLE MYELOMA

(54) Título : COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

(57) Abstract: The invention relates to compounds that are inhibitors of the enzyme carnitine palmitoyltransferase I (CPT I), to compounds that are inhibitors of gastric and/or pancreatic lipase, to the therapeutic uses of same, and to compositions and low-density lipoproteins (LDLs) comprising at least one compound that is an inhibitor of the enzyme carnitine palmitoyltransferase I (CPT I), at least one gastric lipase inhibitor or at least one inhibitor of the proteasome 26S. The invention also relates to the use of said compositions and LDLs in the treatment of a pathology that presents uncontrolled proliferation of plasma cells, and more specifically, in the treatment of multiple myeloma.

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil trasferasa I (CPT I) así como con compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática y a los usos terapéuticos de los mismos así como a composiciones y lipoproteínas de baja densidad (LDLs) que comprenden uno o más compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil trasferasa I (CPT I), uno o más inhibidores de la lipasa gástrica o uno o más inhibidores del proteasoma 26S. La invención se relaciona también con el uso de dichas composiciones y LDLs en el tratamiento de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas, y más concretamente, en el tratamiento de mieloma múltiple.



WO 2012/140300 A1

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil trasferasa I (CPT I), compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática y su uso terapéutico. Más concretamente, los autores de la invención han empleado etomoxir, de manera aislada, en combinación con bortezomib, en combinación con orlistat y opcionalmente formulado en forma de combinación con
10 lipoproteínas de baja densidad (LDL), en el tratamiento de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas, y más concretamente, en el tratamiento de mieloma múltiple.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las células plasmáticas son productoras de anticuerpos, los cuales constituyen moléculas de gran importancia en la respuesta inmune. Cada célula plasmática responde específicamente a un antígeno produciendo un anticuerpo específico frente a dicho antígeno. Cuando se produce un cáncer que afecta a las células plasmáticas, éstas se generan en gran cantidad y se denominan células de mieloma. Estas células de mieloma
20 se depositan en la médula ósea y en el hueso. En ocasiones las células de mieloma se acumulan en un único hueso formando una masa de células que se denomina plasmacitoma. En muchos casos, sin embargo, las células de mieloma se acumulan en varios huesos formando tumores y dando lugar a lo que se conoce como mieloma múltiple (MM).

25 El MM es un cáncer incurable y relativamente poco común, que representa el 10-15% de todos los cánceres hematológicos (Mahindra A *et al* 2010 Blood Rev 24(1):S5-11). Aunque desconocemos la etiología del mismo, el MM se caracteriza por una proliferación incontrolada de las células plasmáticas en la médula ósea.

Debido a que como consecuencia del MM se produce un número anormalmente
30 elevado de células plasmáticas idénticas, se produce también una cantidad elevada del anticuerpo determinado producido por dichas células. Como consecuencia del tumor y de los productos que a partir de él se originan, se producen alteraciones en diferentes

órganos y síntomas que incluyen dolor óseo, fractura ósea, fallo renal, susceptibilidad a infecciones, anemia, hipercalcemia, y en ocasiones alteraciones en la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares como hiperviscosidad.

El diagnóstico temprano del MM es difícil, porque con frecuencia es
5 asintomático hasta que llega a una etapa avanzada. De igual forma, no podemos prevenir el MM, porque no hay factores de riesgo conocidos evitables.

El MM es la segunda enfermedad hematológica diagnosticada más frecuente en el mundo occidental, y supone la 14ª causa de muerte provocada por cáncer cuando se considera todos los tipos de tumores. Desafortunadamente, el MM es considerado aún
10 una enfermedad incurable. La supervivencia media de los pacientes con MM se mantiene en una media 3-4 años a pesar de los esfuerzos llevados a cabo en las tres últimas décadas para mejorar la actividad citotóxica de las terapias basadas en quimioterapia para el tratamiento del MM.

El tratamiento actual del MM incluye la radioterapia, cirugía y quimioterapia
15 (Kumar A *et al* 2011 Acta Haematol 125(1-2):8-22). Entre los agentes empleados en el tratamiento del MM, se tienen los siguientes: dexametasona, melfalano, doxorubicina, lenalidomida, prednisona, carmustina, etopósido, cisplatina, vincristina, ciclofosfamida, talidomida y bortezomib.

El bortezomib (Velcade®) es un medicamento reciente que se emplea en el
20 tratamiento del MM en aquellos pacientes que no son candidatos para trasplante de médula ósea o que no respondan a otros tratamientos como la talidomida o la lenalidomida. Su mecanismo de acción es por medio de un efecto citotóxico, ya que actúa sobre la célula tumoral por inhibición reversible y selectiva del proteasoma, interfiriendo con la maquinaria celular encargada de controlar la división celular.

25 Con los tratamientos disponibles hasta la fecha para el tratamiento del MM, la supervivencia a cinco años para el MM es aún baja (35%), especialmente si se compara con otros tipos de cáncer como por ejemplo el cáncer de mama (88%). Por esta razón, hay una necesidad en el estado de la técnica de encontrar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento y cura del MM y por tanto es necesario a la vista del estado de la
30 técnica proporcionar compuestos alternativos para el tratamiento del mieloma múltiple que presenten una mayor eficacia y/o una menor toxicidad/con mayor especificidad que los disponibles hasta la fecha.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos

inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos
5 inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S, una composición que comprende al menos un inhibidor
10 de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S, una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I
15 (CPT I), una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma
20 26S, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S y con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT
25 I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática, todos ellos para su uso en medicina.

En un último aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S, una composición que comprende al
30 menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S, una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o

pancreática, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o

5 intestinal, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o

10 intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S y con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática, todos ellos para la fabricación de un

15 medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** describe que el etomoxir inhibe la oxidación de ácidos grasos en las

20 células de MM. (A) Tasas de oxidación de ácidos grasos en las líneas celulares. $*p<0,05$ vs RPMI y U266; $^{\#}p<0,05$ NCI vs RPMI. (B) Inhibición de la oxidación de ácidos grasos en RPMI-8226, NCI-H929 y U-266B1 mediada por 50 μ M de etomoxir durante 18 horas. N=4-6.

La **Figura 2** describe que el etomoxir y el orlistat disminuyen de forma dosis

25 dependiente la viabilidad de las células de MM.. Las células de mieloma fueron preincubadas en presencia de etomoxir u orlistat a las dosis señaladas durante 18 y 24 horas respectivamente. Seguidamente se determinó la viabilidad celular. Dosis dependencia del etomoxir en las RPMI-8226 (A), U-266B1 (B) y NCI-H929 (C). Dosis dependencia del orlistat en las RPMI-8226 (D) U-266B1 (E) y NCI-H929 (F). $*p<0,05$

30 vs. Control por ANOVA. N=4-6

La **Figura 3** muestra que el etomoxir y el orlistat impiden la progresión del ciclo celular de las células de MM. Las células fueron preincubadas con etomoxir u orlistat a las dosis indicadas. Seguidamente se analizó el porcentaje de células en cada fase del

ciclo celular empleando la tinción de Yoduro de Propidio. (A) Fases del ciclo celular en la línea celular U-266B1 tratadas con Etx 50 μ M durante 18 horas (B) Fases del ciclo celular en la línea celular U-266B1 tratadas con Orl 20 μ M durante 24 horas. $*p<0,05$ vs. Control por ANOVA. N=4-6

5 La **Figura 4** describe que el etomoxir y el orlistat no estimulan la apoptosis de las células de MM. Las células fueron preincubadas con etomoxir u orlistat a las dosis indicadas. Seguidamente se analizó el porcentaje de células caspasa-3-activa mediante citometría de flujo. (A) Porcentaje de células caspasa-3-activa en células U-266B1 control y tratadas con Etx 50 μ M durante 18 horas. (B) Porcentaje de células caspasa-3-
10 activa en células U-266B1 control y tratadas con Orl 20 μ M durante 24 horas. N=5 en triplicado.

La **Figura 5** muestra que el etomoxir y el orlistat disminuyen la proliferación de las células de MM. Las células fueron preincubadas con etomoxir u orlistat a las dosis indicadas. Seguidamente se cuantificó la tasa de incorporación de timidina tritiada. (A)
15 Incorporación de timidina tritiada en células U-266B1 control y tratadas con Etx 50 μ M durante 18 horas. (B) Incorporación de timidina tritiada en células U-266B1 control y tratadas con Orl 20 μ M durante 24 horas. N=5-6 en triplicado. $*p<0,05$ vs. Control por t-Student.

La **Figura 6** muestra que el etomoxir y el orlistat disminuyen la proliferación de
20 las células de cultivos primarios de pacientes con mieloma múltiple. A partir de aspirados de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple se aislaron las células de mieloma que fueron preincubadas con etomoxir u orlistat a las dosis indicadas. Seguidamente se cuantificó la tasa de incorporación de timidina tritiada. (A) Incorporación de timidina tritiada en cultivos primarios de células humanas de mieloma
25 control y tratadas con Etx 50 μ M durante 8 horas. (B) Incorporación de timidina tritiada en cultivos primarios de células humanas de mieloma control y tratadas con Orl 20 μ M durante 8 horas. N=2 en triplicado.

La **Figura 7** describe que el etomoxir potencia el efecto citotóxico del bortezomib en las células de mieloma múltiple. Efecto del etomoxir sobre la viabilidad
30 de las células de mieloma en combinación con el bortezomib. Las células de mieloma fueron preincubadas en presencia de etomoxir, bortezomib ó bortezomib + etomoxir a las dosis señaladas durante 18 horas. Seguidamente se determinó la viabilidad celular.

(A) RPMI-8226, (B) U-266B1, (C) NCI-H929.* $p < 0,05$ vs. Control por ANOVA;
$p < 0,05$ vs. Btz ó Etx por ANOVA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

Los autores de la presente invención han identificado que compuestos capaces de inhibir la oxidación de ácidos grasos mediada por el enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), y compuestos capaces de inhibir la hidrólisis de ácidos grasos mediada por lipasa gástrica y/o pancreática, son capaces de reducir significativamente la
10 viabilidad de células de mieloma. Así, tal y como se demuestra en el ejemplo de la presente invención, la inhibición farmacológica de la oxidación de ácidos grasos mediada por etomoxir, así como la inhibición farmacológica de la hidrólisis de los ácidos grasos mediada por orlistat, impide la progresión del ciclo celular y disminuye la proliferación de las células de mieloma múltiple. Asimismo, los autores de la presente
15 invención han puesto de manifiesto que los inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos y los inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática potencian el efecto citotóxico del bortezomib sobre las células de MM.

Uso terapéutico de un compuesto inhibidor del enzima carnitina palmitoil 20 transferasa I (CPT I)

En un primer aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
25 prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

Alternativamente, la invención se relaciona con un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) para su uso en el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

30 Alternativamente, la invención se relaciona con un método de tratamiento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea que comprende la administración de un

compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “carnitina palmitoil transferasa I (CPT I)” se refiere a un enzima mitocondrial (EC 2.3.1.21), también
5 llamada carnitina aciltransferasa I o CAT1, que presenta diferentes isoformas en los diferentes tejidos en los que se expresa en humanos. La proteína CPT I media el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana, uniéndolos a moléculas de carnitina. El gen que codifica la CPT I está conservado en chimpancé, perro, vaca, ratón, rata, pollo, pez cebra, mosca de la fruta, mosquito y *C. elegans*.

10 Asimismo, la invención contempla el uso de inhibidores de variantes funcionalmente equivalentes de dicha enzima. Por “variante funcionalmente equivalente” se entiende todos aquellos polipéptidos derivados de la secuencia de CPT I mediante modificación, inserción y/o deleción de uno o más aminoácidos, siempre y cuando se mantenga sustancialmente la función del enzima CPT I. En concreto, la
15 variante funcionalmente equivalente de CPT I conserva al menos la función relacionada con el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de la mitocondria, dependiente de carnitina (McGarry & Brown. Eur J Biochem. 1997; 244(1):1-14).

Variantes funcionalmente equivalentes de CPT I incluyen aquellas que muestran
20 al menos un 25%, al menos 40%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de CPT I indicadas anteriormente. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante algoritmos estándar
25 de alineamiento de secuencias conocidos en el estado de la técnica, tales como, por ejemplo BLAST (Altschul S.F. *et al.* Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 1990; 215(3):403-10). El experto en la materia entenderá que las secuencias de aminoácidos a las que se hace referencia en esta descripción pueden estar modificadas químicamente, por ejemplo, mediante modificaciones químicas que son
30 fisiológicamente relevantes, tales como, fosforilaciones, acetilaciones, etc.

El término “inhibidor de CPT I” o “combinación de compuestos inhibidores de CPT I”, según se usa en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto/s que se

une específicamente a CPT I (o a la variante funcionalmente equivalente de la misma) y que al unirse es capaz de causar una disminución de la actividad de dicha enzima o bien de disminuir los niveles de ARNm o de proteína CPT I.

El experto en la materia apreciará que es posible usar inhibidores de CPT I
5 específicos para proteínas de distintas especies, dependiendo de la especie en la que se desee inhibir CPT I. Así, la invención contempla inhibidores de la proteína CPT I de origen humano, tal como se define en la base de datos NCBI con número de acceso, para la isoforma de hígado NM_001876, de músculo NM_152245 y de cerebro NM_152359 (versión del 31 de marzo de 2011). Sin embargo, el experto apreciará que
10 es posible utilizar homólogos de otras especies de mamíferos, entre las que se incluyen, sin limitar, CPT I de la rata común (*Rattus norvegicus*) correspondiente a la proteína descrita en NCBI con número de acceso NP_037332.1 (versión 31 de marzo de 2011), CPT I de perro (*Canis lupus familiaris*) correspondiente a la proteína descrita en la base de datos NCBI con número de acceso AF482992.1 (versión 31 de marzo de 2011), así
15 como aves, cerdos, gatos, equinos, conejos, ratones, especie bovina y similares, así como de otros animales, tal como peces u otros animales de interés.

Métodos adecuados para la determinación de aquellos compuestos que son inhibidores de CPT I comprenden tanto los métodos basados en la determinación de los niveles de CPT I o de ARNm que codifica CPT I, como aquellos basados en la
20 capacidad de los inhibidores de reducir la capacidad enzimática de CPT I.

Métodos adecuados para determinar la capacidad del compuesto de inhibir la actividad de CPT I, incluyen, aunque sin limitarse, el método descrito en la Figura 1 de la presente invención, en el que se determina la tasa de oxidación de ácidos grasos mediante el empleo de radioisótopos siguiendo el protocolo descrito por Perdomo y cols. (Brown NF *et al*, 2007, Metabolism 56(11):1500-1507, Sipula IJ *et al*, 2006, Metabolism 55(12):1637-1644). En concreto, para determinar la capacidad de un
25 compuesto para inhibir la actividad del enzima CPT I se cuantifica palmitato marcado con tritio en función del tiempo y el número de células. Otros métodos para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de CPT I como medida de la tasa
30 de oxidación de ácidos grasos incluyen, sin limitarse, el descrito por Giordano A *et al* 2005 Cell Death Differ. 12:65-77, el descrito por Sebastián D *et al* 2009 J Lipid Res. 50:1789-1799, etc.

Un compuesto de la invención se considera que inhibe la actividad de CPT I si inhibe su función, es decir si la actividad de CPT I está disminuida en al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, o un 100%, con respecto al control al que no se ha añadido el compuesto inhibidor.

El término “tratamiento”, según se usa en el contexto de esta memoria significa administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar la patología mencionada anteriormente o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha patología. El término “tratamiento” también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término “prevención”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición.

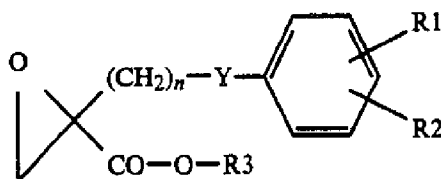
Tal como se usa en la presente invención, una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea se refiere a una patología en la que las células plasmáticas de la médula ósea se reproducen sin control. Ejemplos ilustrativos de patologías que cursan con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea incluyen, aunque no se limitan a, gammapatía monoclonal de importancia no determinada (MGUS), mieloma múltiple quiescente (SMM), macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria, gammapatías monoclonales, síndrome de Poems y mieloma múltiple.

En una realización preferida, la patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea es un mieloma múltiple.

Tal como se utiliza en la presente invención, el mieloma múltiple puede encontrarse en cualquiera de las diferentes etapas de la enfermedad, desde la etapa I hasta la etapa III. Preferentemente, el inhibidor es adecuado para su uso en el tratamiento de MM en cualquiera de las etapas I, II y III.

En una realización particular, el compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) incluyen, aunque no se limitan, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un
grupo alcoxi C_1 - C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 ;

Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre
1 y 4;

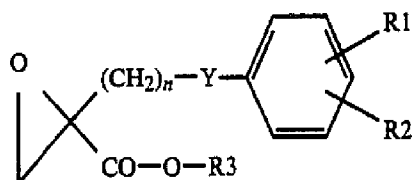
y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente
aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

(i) Compuesto según la fórmula

El compuesto según la fórmula:



en donde

R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un
grupo alcoxi C_1 - C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R_3 es un átomo de Hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 ;

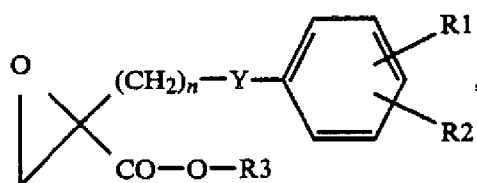
Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Los sustituyentes R_1 y R_2 del anillo fenilo están preferiblemente en las posiciones meta- o para- con respecto al ácido oxirancarboxílico oxialquilenos.

En una realización particular, el compuesto es un compuesto de fórmula



en donde:

R_1 y R_2 están en posición meta o para;

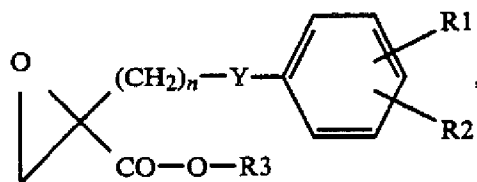
R_1 es un Hidrógeno, un átomo de Cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo;

R_2 es un Hidrógeno o un átomo de Cloro;

R_3 es un átomo de Hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ; y

Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 ó 1 y n es un número entero entre 3 y 7, en donde la suma de m y n es un número entero entre 3 y 7.

En una realización particular, el compuesto es un compuesto de fórmula



20

en donde:

R_1 y R_2 están en posición meta o para;

R_1 es un Hidrógeno, un átomo de Cloro o un grupo trifluorometilo;

R_2 es un Hidrógeno;

R_3 es un átomo de Hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

Y es el grupo $-O-$, y n es un número entero entre 4 y 6.

25

El término “halógeno” se refiere a un sustituyente de cloro, bromo, flúor o yodo.

El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y
 5 contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), preferiblemente de 1 a 4 (alquilo C₁-C₄) y la cual está enlazada al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen, sin limitar, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.

El término “alcoxilo o grupo alcoxi” se refiere a un radical de fórmula -OR' en
 10 la que R' es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc. Preferiblemente, el grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente, entre 1 y 4 carbonos.

En una realización preferida, el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo: ester del ácido 2-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-oxiran-2-carboxílico, ester del ácido
 15 2-(4-(3-clorofenoxi)-butil)-oxiran-2-carboxílico, 2-(4-(3-trifluorometilfenoxi)-butil)-oxiran-2-carboxílico, ester del ácido 2-(5-(4-clorofenoxi)-pentil)-oxiran-2-carboxílico, ester del ácido 2-(6-(3,4-diclorofenoxi)-hexil)-oxirane-2-carboxílico, 2-(6-(4-fluorofenoxi)-hexil)-oxiran-2-carboxílico y 2-(6-fenoxihexil)-oxiran-2-carboxílico.

En una realización aún más preferida, el compuesto es el ester del ácido 2-[6-(4-
 20 clorofenoxi)hexil]-oxiran-2-carboxílico o etomoxir, según la fórmula:



Tal como se entiende en la presente invención, puede haber un cierto grado de
 25 sustitución en los radicales definidos anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b),
 30 -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆,

arilo, heterociclilo, heteroarilo y trifluorometilo.

El término “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro compuesto que, en su administración, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un
5 compuesto tal y como los descritos en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, prodrogas y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

10 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto de la invención, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o
15 en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato,
20 oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

25 Derivados o prodrogas especialmente preferidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando estos compuestos son administrados al sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático)
30 respecto al compuesto inicial.

Los compuestos de la invención pueden estar en una forma cristalina como compuestos libres o solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance

de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o en forma substancialmente pura. Como forma farmacéuticamente aceptable se entiende, *inter alia*, que tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el compuesto de la invención están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, y aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de la invención, o de sus sales, solvatos o prodrogas.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Cuando un compuesto se dibuja con estereoquímica explícita, se tiene la intención de representar la estructura racémica con la estereoquímica relativa, así como los enantiómeros en diferentes grados de pureza. En cualquier caso, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los compuestos representados con una estereoquímica particular también forman parte de los compuestos de la invención.

(ii) un RNAip específico para CPT I

Los ARN de interferencia pequeños o ARNip (siRNA en su denominación en inglés) son agentes que son capaces de inhibir la expresión de un gen diana mediante interferencia del ARN. Un ARNip se puede sintetizar químicamente, se puede obtener mediante transcripción *in vitro* o se puede sintetizar *in vivo* en la célula diana. Típicamente, los ARNip consisten en una cadena doble de ARN de entre 15 y 40 nucleótidos de longitud y que puede contener una región protuberante 3' y/o 5' de 1 a 6 nucleótidos. La longitud de la región protuberante es independiente de la longitud total

de la molécula de ARNip. Los ARNip actúan mediante la degradación o el silenciamiento post-transcripcional del mensajero diana.

Los ARNip pueden ser los llamados shRNA (short hairpin RNA) caracterizados porque las cadenas antiparalelas que forman el ARNip están conectadas por una región
5 bucle u horquilla. Estos ARNip están compuestos de una secuencia antisentido corta (de 19 a 25 nucleótidos), seguida de un bucle de entre 5 y 9 nucleótidos a la que sigue la cadena sentido. Los shRNAs pueden estar codificados por plásmidos o virus, y estar bajo el control de promotores tales como el promotor U6 de la ARN polimerasa III.

Los ARNip de la invención son sustancialmente homólogos al ARNm de CPT I
10 o a la secuencia genómica que codifica dicha proteína. Por “sustancialmente homólogos” se entiende que tienen una secuencia que es suficientemente complementaria o similar al ARNm diana de forma que el ARNip sea capaz de provocar la degradación de éste por interferencia de ARN. Los ARNip adecuados para provocar dicha interferencia incluyen ARNip formados por ARN, así como ARNip que
15 contienen distintas modificaciones químicas, tales como:

- ARNip en los que los enlaces entre los nucleótidos son distintos a los que aparecen en la naturaleza, tales como enlaces fosforotioato.
- conjugados de la cadena de ARN con un reactivo funcional, tal como un fluoróforo.
- 20 • Modificaciones de los extremos de las cadenas de ARN, en particular el extremo 3' mediante la modificación con distintos grupos funcionales del hidroxilo en posición 2'.
- Nucleótidos con azúcares modificados tales como restos O-alkilados en posición 2' tales como 2'-O-metilribosa-p-2'-O-fluorosibosa.
- 25 • Nucleótidos con bases modificadas tales como bases halogenadas (por ejemplo 5-bromouracilo y 5-iodouracilo), bases alquiladas (por ejemplo 7-metilguanosina).

Los ARNip y ARNsh de la invención se pueden obtener usando una serie de técnicas conocidas para el experto en la materia. Por ejemplo, el ARNip puede ser
30 sintetizado químicamente a partir de ribonucleósidos protegidos con fosforamiditas en un sintetizador de ADN/ARN convencional. Alternativamente, los ARNip pueden ser producidos de forma recombinante a partir de vectores plasmídicos y virales en cuyo

caso la región que codifica la cadena, o cadenas, que forman los ARNip se encuentran bajo control operativo de promotores de ARN polimerasa III. En las células, la ARNasa Dicer procesa los ARNsh en ARNip funcionales.

La región de CPT I que se toma como base para diseñar los ARNip no es limitante y puede contener una región de la secuencia codificante (entre el codón de iniciación y el codón de terminación) o, alternativamente, puede contener secuencias de la región no traducida 5' o 3', es preferentemente de entre 25 y 50 nucleótidos de longitud y en cualquier posición en posición 3' con respecto al codon de iniciación. Una forma de diseñar un ARNip implica la identificación de los motivos AA(N19)TT en donde N puede ser cualquier nucleótido en la secuencia de CPT I y seleccionando aquellos que presenten un alto contenido en G/C. Si no se encuentra dicho motivo, es posible identificar el motivo NA(N21), en donde N puede ser cualquier nucleótido.

Los ARNip específicos para CPT I que se pueden utilizar incluyen cualquier ARNip dirigido específicamente a la proteína CPT I de la especie que se desea inhibir. Ejemplos de ARNip incluyen, aunque no de manera limitante, el ARNsi sc-40376 para CPT I humano, el ARNsi sc-40377 para CPT I de ratón y el ARNsi sc-156134 para CPT I de rata, todos ellos de Santa Cruz Biotechnology, etc.

(iii) Oligonucleótidos antisentido específico para CPT I

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de ácidos nucleicos "antisentido" para inhibir la expresión, por ejemplo inhibiendo la transcripción y/o traducción de un ácido nucleico que codifica CPT I y cuya actividad se desea inhibir. Los ácidos nucleicos antisentido se pueden unir a la diana potencial de la droga mediante complementariedad de bases convencional, o, por ejemplo, en el caso de unirse a ADN bicatenario, a través de interacciones específicas en el surco mayor de la doble hélice. En general, estos métodos se refieren al rango de técnicas generalmente empleadas en la técnica e incluyen cualquier método que se basa en la unión específica a secuencias de oligonucleótidos.

Una construcción antisentido de la presente invención se puede distribuir, por ejemplo, como un plásmido de expresión que, cuando se transcribe en la célula, produce ARN que es complementario a al menos una parte única del ARNm celular que codifica CPT I. De forma alternativa, la construcción antisentido es una sonda de

oligonucleótidos que se genera *ex vivo* y que, cuando se introduce en la célula, produce inhibición de la expresión génica hibridando con el ARNm y/o secuencias genómicas de un ácido nucleico diana. Tales sondas de oligonucleótidos son preferiblemente oligonucleótidos modificados, que son resistentes a las nucleasas endógenas, por ejemplo, exonucleasas y/o endonucleasas, y que son por lo tanto estables *in vivo*. Moléculas de ácidos nucleicos ejemplares para su uso como oligonucleótidos antisentido son análogas de ADN de fosforamidato, fosfotionato y metilfosfonato (ver también las patentes de EE.UU. Nos. 5176996; 5264564; y 5256775). Adicionalmente, se han revisado las aproximaciones generales para construir oligómeros útiles en la terapia antisentido, por ejemplo, en Van der Krol *et al.*, BioTechniques 6: 958-976, 1988; y Stein *et al.*, Cancer Res 48: 2659-2668, 1988.

Respecto al oligonucleótido antisentido, son preferidas las regiones de oligodesoxirribonucleótidos derivadas del sitio de inicio de la traducción, por ejemplo, entre -10 y +10 del gen diana. Las aproximaciones antisentido implican el diseño de oligonucleótidos (bien ADN, bien ARN) que son complementarios al ARNm que codifica el polipéptido diana. Los oligonucleótidos antisentido se unirán a los transcritos de ARNm y prevendrán la traducción.

Los oligonucleótidos antisentido pueden ser de ADN o ARN o mezclas quiméricas o derivados o versiones modificadas de los mismos, de cadena sencilla o de cadena doble. El oligonucleótido se puede modificar en el grupo de la base, el grupo del azúcar o el esqueleto de fosfato, por ejemplo, para mejorar la estabilidad de la molécula, su capacidad de hibridación etc. El oligonucleótido puede incluir otros grupos unidos, tales como péptidos (por ejemplo, para dirigirlos a receptores de células huésped) o agentes para facilitar el transporte a través de la membrana celular (ver, por ejemplo, Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6553-6556, 1989; Lemaitre *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 84:648-652, 1987; Publicación de PCT No. WO88/09810), agentes intercalantes (ver, por ejemplo, Zon, Pharm. Res. 5: 539-549, 1988). Para este fin, el oligonucleótido puede estar conjugado a otra molécula, por ejemplo, un péptido, un agente transportador, agente de corte desencadenado por hibridación, etc.

Para la realización de la invención, se pueden usar oligonucleótidos antisentido complementarios a la región codificante de la secuencia diana de ARNm de CPT I, así como aquellos complementarios a la región transcrita no traducida.

(iv) Ribozimas específicas para CPT I

Otro aspecto de la invención contempla el uso de moléculas de ribozimas diseñadas para cortar de forma catalítica transcritos de un ARNm diana para prevenir la traducción de los ARNms que codifican CPT I y cuya actividad se desea inhibir. Las ribozimas son moléculas enzimáticas de ARN capaces de catalizar el corte específico de ARN (Rossi, Current Biology 4:469-471, 1994). El mecanismo de acción de la ribozima implica hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima a un ARN diana complementario, seguido por un suceso de corte endonucleolítico. La composición de las moléculas de ribozima preferiblemente incluye una o más secuencias complementarias al ARNm diana, y a la bien conocida secuencia responsable del corte del ARNm o una secuencia funcionalmente equivalente (patente de EE.UU. No. 5093246).

Las ribozimas usadas en las composiciones de la presente invención incluyen las ribozimas de cabeza de martillo, las ARN endorribonucleasa (tipo Cech) (Zaug *et al.*, Science 224:574-578, 1984). Las ribozimas pueden estar compuestas de oligonucleótidos modificados (por ejemplo para mejorar la estabilidad, direccionamiento, etc.) y se deberían distribuir a células que expresan el gen diana *in vivo*. Un método preferido de distribución implica usar una construcción de ADN que “codifica” la ribozima bajo el control de un promotor constitutivo fuerte de pol III ó pol II, de modo que las células transfectadas producirán cantidades suficientes de la ribozima para destruir los mensajeros diana endógenos e inhibir la traducción. Puesto que las ribozimas, contrariamente a otras moléculas antisentido, son catalíticas, se requiere una concentración intracelular menor para su eficacia.

(v) Anticuerpos inhibidores de CPT I

Por “anticuerpo anti-CPT I” se entiende en el contexto de la presente invención todo aquel anticuerpo que es capaz de unirse a CPT I de manera específica provocando la inhibición de la actividad de CPT I. Los anticuerpos anti-CPT I están dirigidos específicamente contra epítomos de la proteína esenciales para desempeñar su función o contra la proteína completa. Los anticuerpos pueden ser preparados usando cualquiera de los métodos que son conocidos para el experto en la materia. Así, los anticuerpos policlonales se preparan mediante inmunización de un animal con la proteína que se

desea inhibir. Los anticuerpos monoclonales se preparan usando el método descrito por Kohler, Milstein y col. (Nature, 1975, 256: 495). Anticuerpos adecuados en el contexto de la presente invención incluyen anticuerpos intactos que comprende una región variable de unión a antígeno y una región constante, fragmentos “Fab”, “F(ab')₂” y “Fab”, Fv, scFv, diabodies y anticuerpos biespecíficos.

Anticuerpos con capacidad de inhibir la actividad de CPT I incluyen, sin limitación, el anticuerpo dirigido a los residuos 428-441 de CPT I de rata utilizado en Broadway NM *et al* 2003 Biochem. J. 370:223-231, el anticuerpo para CPT I de hígado de rata empleado por Sebastián D *et al* J Lipid Res. 50:1789-1799, etc. Anticuerpos específicos anti-CPT I incluyen también anticuerpos comerciales como los de Santa Cruz Biotechnology (A-14, H-40 y N-17), que son anticuerpos policlonales dirigidos a CPT I de rata, ratón y humano y generados en cabra o conejo; el anticuerpo GTX110253 de GeneTex dirigido a rata, ratón y humano y generado en conejo; los anticuerpos de Novus Biologicals, que incluyen los anticuerpos policlonales generados en cabra y dirigidos a humano NB100-53791, NBP1-50401, y el anticuerpo monoclonal H00001374-M02 dirigido también a humano y generado en ratón; los anticuerpos policlonales dirigidos a humano de Sigma-Aldrich SAB2500270 (generado en cabra) y SAB2100476 (generado en conejo) para CPT I A, C6623 (generado en conejo), C6748 (generado en conejo), SAB1300662 (generado en conejo), SAB2501134 (generado en cabra) SAB1300298 (generado en conejo) y HPA029583 para CPT I B, y HPA014529 para CPT I C, etc.

Uso terapéutico de un compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

Alternativamente, la invención se relaciona con un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática para su uso en el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

Alternativamente, la invención se relaciona con un método de tratamiento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea que comprende la administración de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “lipasa” se refiere a una enzima que es capaz de hidrolizar enlaces esteres presentes en sustratos lípidos insolubles en solventes acuosos.

Según se usa en la presente invención, el término “lipasa gástrica” se usa para referirse a una lipasa ácida secretada en la mucosa gástrica

Según se usa en la presente invención, los términos “lipasa pancreática” y “triacilglicerol lipasa pancreática” se usan indistintamente para referirse a una lipasa producida por el páncreas y que es el enzima primario que hidroliza las moléculas de grasa de la dieta en el aparato digestivo, convirtiendo triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos.

Asimismo, la invención contempla el uso de inhibidores de variantes funcionalmente equivalentes de dicha enzima. Por “variante funcionalmente equivalente” se entiende todos aquellos polipéptidos derivados de la secuencia de la lipasa gástrica y/o pancreática mediante modificación, inserción y/o delección de uno o más aminoácidos, siempre y cuando se mantenga sustancialmente la función de dicha enzima.

Variantes funcionalmente equivalentes de la lipasa gástrica y/o pancreática incluyen aquellas que muestran al menos un 25%, al menos 40%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de la lipasa gástrica y/o pancreática. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante algoritmos estándar de alineamiento de secuencias conocidos en el estado de la técnica, tales como, por ejemplo BLAST (Altschul S.F. *et al.* Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 1990; 215(3):403-10). El experto en la materia entenderá que las secuencias de aminoácidos a las que se hace referencia en esta descripción pueden estar modificadas químicamente, por ejemplo, mediante

modificaciones químicas que son fisiológicamente relevantes, tales como, fosforilaciones, acetilaciones, etc.

El término “inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática” o “combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática”, según se usa en la
5 presente invención, se refiere a cualquier compuesto/s que es capaz de causar una disminución de la actividad de dicha enzima o bien de disminuir los niveles de ARNm o de proteína.

El experto en la materia apreciará que es posible usar inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática específicos para proteínas de distintas especies, dependiendo de
10 la especie en la que se desee inhibir la lipasa gástrica y/o pancreática.

Así, la invención contempla inhibidores de la proteína lipasa pancreática de origen humano, tal como se define en la base de datos NCBI con número de acceso P16233 para la proteína de origen humano, Q6P8U6 para la proteína de origen murino, P00591 para la proteína de origen porcino, P27657 para la proteína de rata, así como
15 aves, cerdos, gatos, equinos, conejos, ratones, especie bovina y similares, así como de otros animales, tal como peces u otros animales de interés.

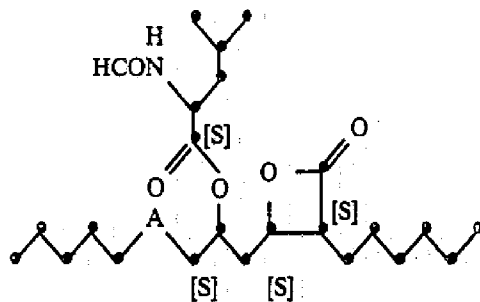
Métodos adecuados para la determinación de aquellos compuestos que son inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática comprenden tanto los métodos basados en la determinación de los niveles de la lipasa gástrica y/o pancreática o de ARNm que
20 codifica la lipasa gástrica y/o pancreática, como aquellos basados en la inhibición de la actividad enzimática de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Métodos adecuados para determinar la capacidad del compuesto de inhibir la actividad de la lipasa gástrica y/o pancreática incluyen, aunque sin limitarse, métodos basados en la medida de la hidrólisis de trioleoilglicerol para dar ácido oleico tal y como
25 se describe, por ejemplo, en Tsujita et al. (J.Lipid Res., 2006, 47:1852-1858).

Un compuesto se considera que inhibe la actividad lipasa gástrica y/o pancreática si inhibe su función, es decir si la actividad de la lipasa gástrica y/o pancreática está disminuida en al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un
30 80%, al menos un 90%, o un 100%, con respecto al control al que no se ha añadido el compuesto inhibidor.

En una realización particular, el compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



5

donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente

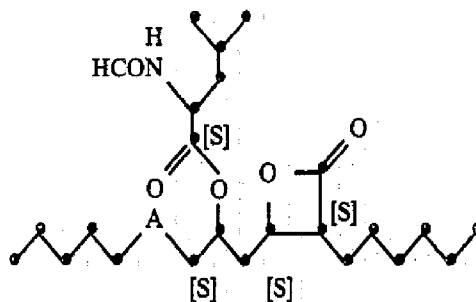
10

aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
 iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
 iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
 v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

15

- (i) Compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo

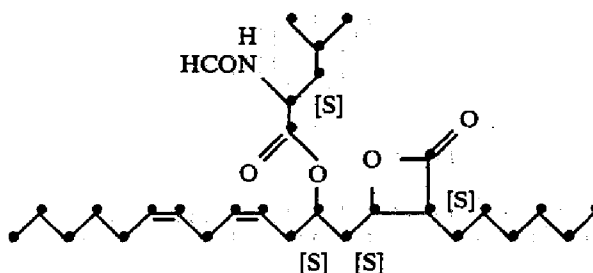


o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

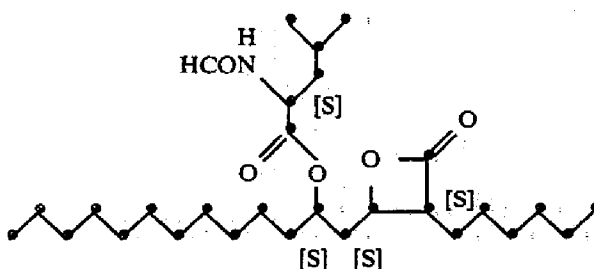
- 5 El término “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” se define como anteriormente

En una realización particular, el compuesto es la lactona del ácido (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecadienoico o lipstatina, según la fórmula:



10

En una realización preferida, el inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática es la lactona del ácido (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-fomamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico, o tetrahidrolipstatina u orlistat según la fórmula:



- 15 Tal como se entiende en la presente invención, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales definidos anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C_{1-6} ,
 20 cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, NO_2 , CF_3 , $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$, $-OC(O)R_i$; en los que R_a , R_b , R_c , R_d ,

R_e , R_f , R_g , R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo y trifluorometilo.

El término “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro compuesto que, en su administración, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal y como los descritos en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, prodrogas y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto de la invención, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

Derivados o prodrogas especialmente preferidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando estos compuestos son administrados al sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto inicial.

Los compuestos de la invención pueden estar en una forma cristalina como compuestos libres o solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables. En una
5 realización particular el solvato es un hidrato.

Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o en forma substancialmente pura. Como forma farmacéuticamente aceptable se entiende, *inter alia*, que tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales
10 tales como diluyentes y excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el compuesto de la invención están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, y aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de la invención, o de sus sales, solvatos o
15 prodrogas.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención.
20 Cuando un compuesto se dibuja con estereoquímica explícita, se tiene la intención de representar la estructura racémica con la estereoquímica relativa, así como los enantiómeros en diferentes grados de pureza. En cualquier caso, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los compuestos representados con una estereoquímica particular también forman parte de los compuestos de la invención.

25

(ii) un RNAip específico para lipasas gástrica y/o pancreática

Los ARN de interferencia pequeños o ARNip (siRNA en su denominación en inglés) son agentes que son capaces de inhibir la expresión de un gen diana mediante interferencia del ARN. Un ARNip se puede sintetizar químicamente, se puede obtener
30 mediante transcripción *in vitro* o se puede sintetizar *in vivo* en la célula diana. Típicamente, los ARNip consisten en una cadena doble de ARN de entre 15 y 40 nucleótidos de longitud y que puede contener una región protuberante 3' y/o 5' de 1 a 6

nucleótidos. La longitud de la región protuberante es independiente de la longitud total de la molécula de ARNip. Los ARNip actúan mediante la degradación o el silenciamiento post-transcripcional del mensajero diana.

Los ARNip de la invención son sustancialmente homólogos al ARNm de la lipasa gástrica y/o pancreática a la secuencia genómica que codifica dicha proteína. Por “sustancialmente homólogos” se entiende que tienen una secuencia que es suficientemente complementaria o similar al ARNm diana de forma que el ARNip sea capaz de provocar la degradación de éste por interferencia de ARN. Los ARNip adecuados para provocar dicha interferencia incluyen ARNip formados por ARN, así como ARNip que contienen distintas modificaciones químicas, tales como:

- ARNip en los que los enlaces entre los nucleótidos son distintos a los que aparecen en la naturaleza, tales como enlaces fosforotioato.
- conjugados de la cadena de ARN con un reactivo funcional, tal como un fluoróforo.
- Modificaciones de los extremos de las cadenas de ARN, en particular el extremo 3' mediante la modificación con distintos grupos funcionales del hidroxilo en posición 2'.
- Nucleótidos con azúcares modificados tales como restos O-alquilados en posición 2' tales como 2'-O-metilribosa-p-2'-O-fluorosibosa.
- Nucleótidos con bases modificadas tales como bases halogenadas (por ejemplo 5-bromouracilo y 5-iodouracilo), bases alquiladas (por ejemplo 7-metilguanosina).

Los ARNip y ARNsh de la invención se pueden obtener usando una serie de técnicas conocidas para el experto en la materia. Por ejemplo, el ARNip puede ser sintetizado químicamente a partir de ribonucleósidos protegidos con fosforamiditas en un sintetizador de ADN/ARN convencional. Alternativamente, los ARNip pueden ser producidos de forma recombinante a partir de vectores plasmídicos y virales en cuyo caso la región que codifica la cadena, o cadenas, que forman los ARNip se encuentran bajo control operativo de promotores de ARN polimerasa III. En las células, la ARNasa Dicer procesa los ARNsh en ARNip funcionales.

La región de, ARNm de lipasa gástrica y/o pancreática que se toma como base para diseñar los ARNip no es limitante y puede contener una región de la secuencia

codificante (entre el codón de iniciación y el codón de terminación) o, alternativamente, puede contener secuencias de la región no traducida 5' o 3', es preferentemente de entre 25 y 50 nucleótidos de longitud y en cualquier posición en posición 3' con respecto al codón de iniciación. Una forma de diseñar un ARNip implica la identificación de los
5 motivos AA(N19)TT en donde N puede ser cualquier nucleótido en la secuencia de la lipasa gástrica y/o pancreática y seleccionando aquellos que presenten un alto contenido en G/C. Si no se encuentra dicho motivo, es posible identificar el motivo NA(N21), en donde N puede ser cualquier nucleótido.

Los ARNip específicos para lipasa gástrica y/o pancreática que se pueden
10 utilizar incluyen cualquier ARNip dirigido específicamente a la proteína lipasa gástrica y/o pancreática de la especie que se desea inhibir. Ejemplos de ARNip para lipasa gástrica incluyen, aunque se limitan a, los siRNA sc-60673 y sc-60674 de Santa Cruz Biotechnology, etc. Ejemplos de ARNip para lipasa pancreática incluyen, aunque no de manera limitante, los siRNA sc-61285 y sc-61286 de Santa Cruz Biotechnology, etc.

15

(iii) Oligonucleótidos antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de ácidos nucleicos “antisentido” para inhibir la expresión, por ejemplo inhibiendo la transcripción y/o traducción de un ácido nucleico que codifica lipasa gástrica y/o pancreática y cuya
20 actividad se desea inhibir. Los ácidos nucleicos antisentido se pueden unir a la diana potencial de la droga mediante complementariedad de bases convencional, o, por ejemplo, en el caso de unirse a ADN bicatenario, a través de interacciones específicas en el surco mayor de la doble hélice. En general, estos métodos se refieren al rango de técnicas generalmente empleadas en la técnica e incluyen cualquier método que se basa
25 en la unión específica a secuencias de oligonucleótidos.

Una construcción antisentido de la presente invención se puede distribuir, por ejemplo, como un plásmido de expresión que, cuando se transcribe en la célula, produce ARN que es complementario a al menos una parte única del ARNm celular que codifica la lipasa gástrica y/o pancreática. De forma alternativa, la construcción antisentido es
30 una sonda de oligonucleótidos que se genera *ex vivo* y que, cuando se introduce en la célula, produce inhibición de la expresión génica hibridando con el ARNm y/o secuencias genómicas de un ácido nucleico diana. Tales sondas de oligonucleótidos son

preferiblemente oligonucleótidos modificados, que son resistentes a las nucleasas endógenas, por ejemplo, exonucleasas y/o endonucleasas, y que son por lo tanto estables *in vivo*. Moléculas de ácidos nucleicos ejemplares para su uso como oligonucleótidos antisentido son análogas de ADN de fosforamidato, fosfotionato y metilfosfonato (ver también las patentes de EE.UU. Nos. 5176996; 5264564; y 5256775). Adicionalmente, se han revisado las aproximaciones generales para construir oligómeros útiles en la terapia antisentido, por ejemplo, en Van der Krol *et al.*, BioTechniques 6: 958-976, 1988; y Stein *et al.*, Cancer Res 48: 2659-2668, 1988.

Respecto al oligonucleótido antisentido, son preferidas las regiones de oligodesoxirribonucleótidos derivadas del sitio de inicio de la traducción, por ejemplo, entre -10 y +10 del gen diana. Las aproximaciones antisentido implican el diseño de oligonucleótidos (bien ADN, bien ARN) que son complementarios al ARNm que codifica el polipéptido diana. Los oligonucleótidos antisentido se unirán a los transcritos de ARNm y prevendrán la traducción.

Los oligonucleótidos antisentido pueden ser de ADN o ARN o mezclas quiméricas o derivados o versiones modificadas de los mismos, de cadena sencilla o de cadena doble. El oligonucleótido se puede modificar en el grupo de la base, el grupo del azúcar o el esqueleto de fosfato, por ejemplo, para mejorar la estabilidad de la molécula, su capacidad de hibridación etc. El oligonucleótido puede incluir otros grupos unidos, tales como péptidos (por ejemplo, para dirigirlos a receptores de células huésped) o agentes para facilitar el transporte a través de la membrana celular (ver, por ejemplo, Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6553-6556, 1989; Lemaitre *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 84:648-652, 1987; Publicación de PCT No. WO88/09810), agentes intercalantes (ver, por ejemplo, Zon, Pharm. Res. 5: 539-549, 1988). Para este fin, el oligonucleótido puede estar conjugado a otra molécula, por ejemplo, un péptido, un agente transportador, agente de corte desencadenado por hibridación, etc.

Para la realización de la invención, se pueden usar oligonucleótidos antisentido complementarios a la región codificante de la secuencia diana de ARNm de la lipasa gástrica y/o pancreática, así como aquellos complementarios a la región transcrita no traducida.

(iv) Ribozimas específicas para lipasa gástrica y/o pancreática

Otro aspecto de la invención contempla el uso de moléculas de ribozimas diseñadas para cortar de forma catalítica transcritos de un ARNm diana para prevenir la traducción de los ARNms que codifican lipasa gástrica y/o pancreática y cuya actividad se desea inhibir. Las ribozimas son moléculas enzimáticas de ARN capaces de catalizar el corte específico de ARN (Rossi, *Current Biology* 4:469-471, 1994). El mecanismo de acción de la ribozima implica hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima a un ARN diana complementario, seguido por un suceso de corte endonucleolítico. La composición de las moléculas de ribozima preferiblemente incluye una o más secuencias complementarias al ARNm diana, y a la bien conocida secuencia responsable del corte del ARNm o una secuencia funcionalmente equivalente (patente de EE.UU. No. 5093246).

Las ribozimas usadas en las composiciones de la presente invención incluyen las ribozimas de cabeza de martillo, las ARN endorribonucleasa (tipo Cech) (Zaug *et al.*, *Science* 224:574-578, 1984). Las ribozimas pueden estar compuestas de oligonucleótidos modificados (por ejemplo para mejorar la estabilidad, direccionamiento, etc.) y se deberían distribuir a células que expresan el gen diana *in vivo*. Un método preferido de distribución implica usar una construcción de ADN que “codifica” la ribozima bajo el control de un promotor constitutivo fuerte de pol III ó pol II, de modo que las células transfectadas producirán cantidades suficientes de la ribozima para destruir los mensajeros diana endógenos e inhibir la traducción. Puesto que las ribozimas, contrariamente a otras moléculas antisentido, son catalíticas, se requiere una concentración intracelular menor para su eficacia.

(v) Anticuerpos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática

Por “anticuerpo anti-lipasa gástrica, anti-lipasa intestinal, anti-lipasa pancreática” se entiende en el contexto de la presente invención todo aquel anticuerpo que es capaz de unirse a lipasa gástrica, lipasa intestinal o lipasa pancreática de manera específica provocando la inhibición de la actividad lipasa. Los anticuerpos anti-lipasa gástrica, anti-lipasa intestinal y anti-lipasa pancreática están dirigidos específicamente contra epítomos de la proteína esenciales para desempeñar su función o contra la proteína completa. Los anticuerpos pueden ser preparados usando cualquiera de los métodos que son conocidos para el experto en la materia. Así, los anticuerpos

policlonales se preparan mediante inmunización de un animal con la proteína que se desea inhibir. Los anticuerpos monoclonales se preparan usando el método descrito por Kohler, Milstein y col. (Nature, 1975, 256: 495). Anticuerpos adecuados en el contexto de la presente invención incluyen anticuerpos intactos que comprende una región
5 variable de unión a antígeno y una región constante, fragmentos “Fab”, “F(ab')₂” y “Fab'”, Fv, scFv, diabodies y anticuerpos biespecíficos.

Anticuerpos con capacidad de inhibir la actividad de la lipasa gástrica, incluyen, sin limitarse a, los anticuerpos dirigidos a humano D-17, G-16 y S-15 (generados en cabra) y H-70 (generado en conejo), todos ellos de Santa Cruz Biotechnology, el
10 anticuerpo policlonal generado en conejo y dirigido a humano y ratón NB110-60930, de Novus Biologicals, etc. Anticuerpos con capacidad de inhibir la actividad de la lipasa pancreática incluyen, sin limitación, el clón LIP10-143.3 dirigido a humano y generado en ratón de Pierce Antibodies, los anticuerpos policlonales dirigidos a humano H-41, Z-24 (generados en conejo), 302, 1.BB.985, 13301, 13302 (generados en ratón), A-12, N-
15 17 y R-14 (generados en cabra), todos ellos de Santa Cruz Biotechnology, el anticuerpo monoclonal ab30746 dirigido a humano y generado en ratón de Abcam, los anticuerpos policlonales generados en ratón y dirigidos a humano H00005406-B01 y NB100-62716 de Novus Biologicals, etc.

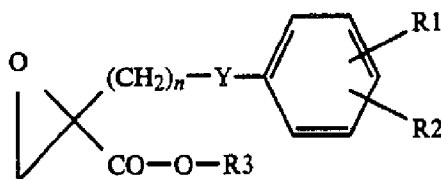
20 Composiciones de la invención

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición, en adelante composición A de la invención, que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.

Los términos “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil
25 transferasa I” y “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la composición A de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se
30 selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un
grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre
1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente
aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del enzima carnitina
palmitoil transferasa I (CPT I) de la composición A es etomoxir.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “proteasoma 26S” hace
referencia a la forma más común del proteasoma, la 26S, definida por su coeficiente de
sedimentación svedberg (S), que incluye un núcleo 20S y dos subunidades reguladoras
19S. El núcleo, que es hueco, presenta una cavidad cerrada donde las proteínas son
degradadas. Las aberturas en los extremos del núcleo sirven de entrada a las proteínas.
Las subunidades reguladoras 19S situadas en los extremos del barril presentan múltiples
sitios con actividad ATPasa y sitios de unión a ubiquitina, conformando así la estructura
que se encarga tanto de reconocer a las proteínas poliubiquitinadas, como de
transferirlas al núcleo catalítico. También existe una subunidad reguladora 11S
alternativa, que básicamente actúa de la misma manera que las subunidades 19S.

El término “inhibidor del proteasoma 26S” o “combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S”, según se usa en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto/s que se une específicamente a aquellas proteínas que constituyen el proteasoma 26S (o a la variante funcionalmente equivalentes de las mismas) y que al
5 unirse es capaz de causar una disminución de la actividad del proteasoma o bien de disminuir los niveles de ARNm o de proteínas que constituyen el proteasoma 26S.

Asimismo, la invención contempla el uso de inhibidores de variantes funcionalmente equivalentes del proteasoma 26S. Por “variante funcionalmente equivalente” se entiende todos aquellos polipéptidos derivados de la secuencia del
10 proteasoma 26S mediante modificación, inserción y/o delección de uno o más aminoácidos, siempre y cuando se mantenga sustancialmente la función del proteasoma 26S. En concreto, la variante funcionalmente equivalente del proteasoma 26S conserva al menos la función relacionada con la degradación de proteínas.

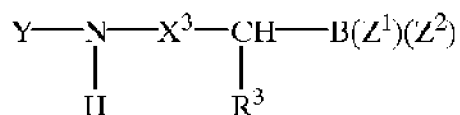
Variantes funcionalmente equivalentes del proteasoma 26S incluyen aquellas
15 que muestran al menos un 25%, al menos 40%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias del proteasoma 26S. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante algoritmos estándar de alineamiento de
20 secuencias conocidos en el estado de la técnica, tales como, por ejemplo BLAST (Altschul S.F. *et al.* Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 1990; 215(3):403-10). El experto en la materia entenderá que las secuencias de aminoácidos a las que se hace referencia en esta descripción pueden estar modificadas químicamente, por ejemplo, mediante modificaciones químicas que son fisiológicamente relevantes, tales
25 como, fosforilaciones, acetilaciones, etc.

El experto en la materia apreciará que es posible usar inhibidores del proteasoma 26S específicos para proteínas de distintas especies, dependiendo de la especie en la que se desee inhibir el proteasoma 26S. La invención contempla inhibidores de los diferentes componentes del proteasoma 26S en diferentes especies. Así, la invención contempla
30 inhibidores de los componentes del proteasoma 26S en humano, como se definen en la base de datos NCBI de la versión del 3 de abril de 2011 con número de acceso, tales como la subunidad reguladora 1 (NM_002807) (versión 3 de abril de 2011 del NCBI),

la subunidad reguladora 2 (NM_002808), la subunidad reguladora 3 (NM_002804), la subunidad reguladora 4 (NM_002810), la subunidad reguladora 5 (NM_005047), la subunidad reguladora 6 (NM_014814), la subunidad reguladora 7 (NM_002811), la subunidad reguladora 8 (NM_002812), la subunidad reguladora 9 (NM_002813), la subunidad reguladora 10 (NM_002814 y NM_170750), la subunidad reguladora 11 (NM_002815), la subunidad reguladora 12 (NM_002816), la subunidad reguladora 13 (NM_175932 y NM_002817) y la subunidad reguladora 14 (NM_005805). Sin embargo, el experto apreciará que es posible utilizar homólogos de otras especies de mamíferos, así como aves, cerdos, gatos, equinos, conejos, ratones, especie bovina y similares, así como de otros animales, tal como peces u otros animales de interés.

Métodos adecuados para la determinación de aquellos compuestos que son inhibidores del proteasoma 26S comprenden tanto los métodos basados en la determinación de los niveles del proteasoma 26S o de ARNm que codifica proteasoma 26S. Los inhibidores del proteasoma 26S incluyen, pero no se limitan a, carfilzomib (PR-171), salinosporamida A (NPI-0052), beta-lactonas como lactacistina, TMC-95, belactosina A y C, disulfiramo, MG-132, y bortezomib (PS-341).

En una realización particular, la composición A de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que incluye, aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



20

donde

Y es R⁸-C(O), R⁸-SO₂-, R⁸-NH-C(O)- o R⁸-O-C(O)-, en donde R⁸ es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es R⁸-C(O) o R⁸-SO₂-, entonces R⁸ puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

25

X³ es un enlace covalente o -C(O)-CH₂-;

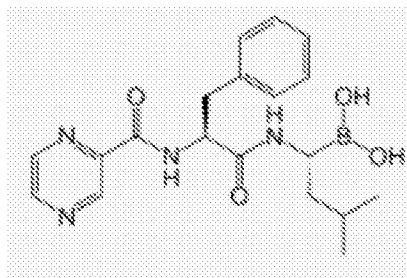
R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado

y $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

En una forma preferida de realización, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib, de fórmula



Los términos “alquilo”, “alcoxilo o grupo alcoxi” o “halógeno” se han descrito anteriormente.

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18, preferiblemente entre 6 y 10, más preferiblemente 6 o 10, átomos de carbono, que comprende 1, 2 o 3 núcleos aromáticos unidos a través de un enlace carbono-carbono o fusionados. Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

El grupo “alcarilo o alquilarilo” se refiere a un grupo alquilo, tal y como se ha definido previamente, unido al resto de la molécula a través de un grupo arilo, tal y como se ha definido previamente.

El término “aralquilo o arilalquilo” se refiere a un grupo arilo, tal y como se ha definido previamente, unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, tal y como se ha definido previamente; por ejemplo bencilo, feniletilo, etc.

El término “heterociclo” se refiere a un radical cíclico estable de 3 a 10 miembros, preferiblemente un ciclo de 5 o 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de nitrógeno,

oxígeno y azufre, y que puede estar total o parcialmente saturado o ser aromático (“heteroarilo”). En la presente invención, el heterociclilo puede ser un sistema mono-, bi- o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados. Ejemplos ilustrativos de grupos heterociclilos incluyen, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol, indol, etc.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical derivado de cicloalcano que contiene de 3 a 7 (“cicloalquilo C₃-C₇”), preferiblemente de 3 a 6 (“cicloalquilo C₃-C₆”) átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales definidos anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y trifluorometilo.

Los términos “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” y “prodrogas farmacéuticamente aceptables” se refieren tal como se ha indicado anteriormente.

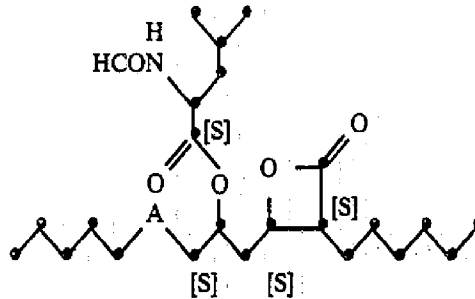
En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición, en adelante composición B de la invención, que comprende al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.

Los términos “lipasa pancreática”, “lipasa gástrica”, inhibidor de lipasa pancreática o gástrica”, “combinación de compuestos inhibidores de lipasa pancreática o gástrica”, “proteasoma 26S”, “inhibidor de proteasoma 26S” y “combinación de compuestos inhibidores de proteasoma 26S” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la composición B de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa

gástrica/pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



- 5 donde A es el grupo



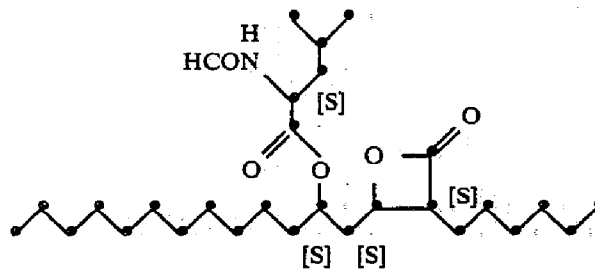
o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

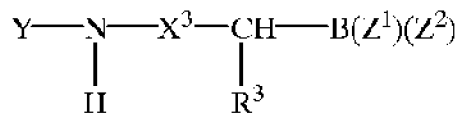
- 10 ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
 iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
 iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
 v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

- 15 tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática de la composición B es orlistat según la fórmula



En una realización particular, la composición B de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que incluye, aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



5 donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

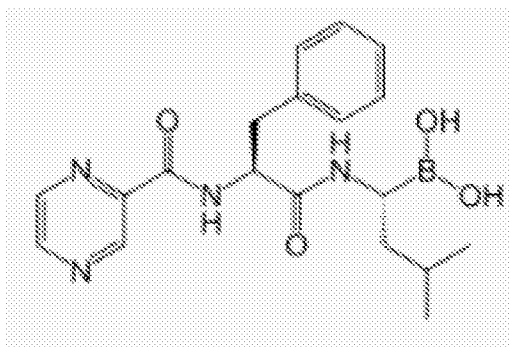
10 X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

15 Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

20 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

En una forma preferida de realización, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib, de fórmula



Los términos “alquilo”, “alcoxilo o grupo alcoxi”, “halógeno”, “arilo”, “alcarilo o alquilarilo”, “aralquilo o arilalquilo”, “heterociclo” o “cicloalquilo” se han descrito anteriormente.

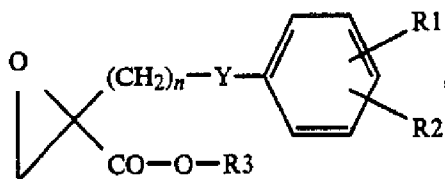
Los términos “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” y “prodrogas farmacéuticamente aceptables” se refieren tal como se ha indicado anteriormente.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición, en adelante composición C de la invención, que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Los términos “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I” y “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la composición C de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

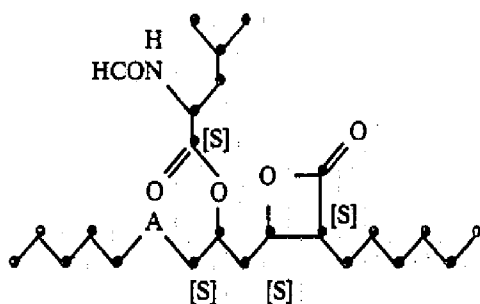
- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

5 tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la composición C es etomoxir.

En una realización particular, la composición C de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo


$$\text{O}-(\text{CH}_2)_5-$$

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática,

tal como se han descrito anteriormente.

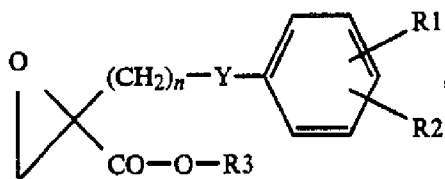
En una realización preferida, el compuesto inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática de la composición C es orlistat.

En otra realización particular, la invención se relaciona con una composición, en adelante composición D de la invención, que comprende al menos un inhibidor del
5 enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del proteasoma 26S y además al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Los términos “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I”, “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I”, “proteasoma 26S”, “inhibidor de proteasoma 26S”, “combinación de compuestos
10 inhibidores de proteasoma 26S”, “lipasa gástrica y/o pancreática”, “inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática” y “combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la composición D de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina
15 palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



en donde

20 R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un grupo alcoxi C_1 - C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 ;

Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre
25 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

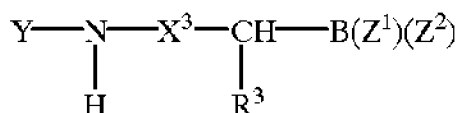
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

5 tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la composición D es etomoxir.

En una realización particular, la composición D de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que
10 incluye, aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente
15 sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado
20 y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

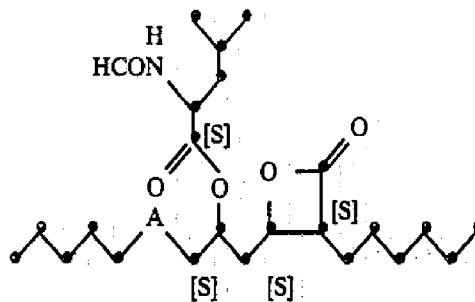
Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados
25 por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S de la composición D es bortezomib.

En una realización particular, la composición D de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
- 15 iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

tal como se han descrito anteriormente.

20 En una realización preferida, el compuesto inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática de la composición D es orlistat.

Las composiciones A, B, C y D de la presente invención contienen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos anteriormente indicados.

En el contexto de la presente invención se entiende por “cantidad
25 terapéuticamente eficaz” la cantidad de compuesto de la invención necesaria para

conseguir el efecto deseado que, en este caso concreto, es la inhibición de CPT I, del proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática. En general, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según la presente invención a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho individuo, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis que se administrarán serán ajustadas por un experto en la materia, según las circunstancias concretas.

El término “composición”, según se usa en la presente invención, se refiere a una composición de materia que comprende los componentes indicados, es decir, el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un inhibidor del proteasoma 26S y/o un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática así como cualquier producto resultante, directa o indirectamente, de la combinación de los distintos componentes en cualquier cantidad de los mismos. El experto en la materia apreciará que la composición puede venir formulada como una única formulación o puede presentarse como formulaciones de cada uno de los componentes por separado que pueden combinarse para su uso conjunto como una preparación combinada. La composición puede ser un kit de partes en donde cada uno de los componentes se formula y empaqueta de forma separada.

Las composiciones A, B, C y D de la invención pueden comprender adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, junto con los inhibidores. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo que debe estar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense o la Farmacopea Europea, u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más concretamente en humanos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se deben administrar los compuestos de la invención; obviamente, dicho vehículo debe ser compatible con dichos compuestos.

Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, disolventes, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles,

poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En *"Remington's Pharmaceutical Sciences"* por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

Las composiciones A, B, C y D de la invención se pueden administrar junto con
5 un vehículo de liberación sostenida. El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

10 Ejemplos ilustrativos de vehículos o sistemas de liberación sostenida incluyen, aunque no se limitan, a liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones,
15 minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y soportes lipídicos nanoestructurados.

En una realización particular, la composición A de la invención comprende uno o más inhibidores de CPT I y uno o más inhibidores de proteasoma 26S. Dichos inhibidores se podrían combinar en proporciones iguales o diferentes, y podrían formar
20 parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial, conjunta o simultánea.

En una realización particular, la composición B de la invención comprende uno o más inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática y uno o más inhibidores del proteasoma 26S. Dichos inhibidores se podrían combinar en proporciones iguales o
25 diferentes, y podrían formar parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial, conjunta o simultánea.

En una realización particular, la composición C de la invención comprende uno o más inhibidores de CPT I y uno o más inhibidores del proteasoma 26S. Dichos inhibidores se podrían combinar en proporciones iguales o diferentes, y podrían formar
30 parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial, conjunta o simultánea.

En una realización particular, la composición D de la invención comprende uno o más inhibidores de CPT I, uno o más inhibidores de proteasoma 26S y uno o más inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. Dichos inhibidores se podrían combinar en proporciones iguales o diferentes, y podrían formar parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial, conjunta o simultánea.

En una realización particular, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía tópica, transdérmica, oral, nasal, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, enteral o parenteral. Ejemplos ilustrativos de administración tópica o transdérmica incluye, aunque no se limita, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin agujas mediante presión, parches microeléctricos y cualquier combinación de ellas. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "*Tratado de Farmacia Galénica*", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

En una realización particular, dicho medicamento comprende uno o más inhibidores de CPT I, uno o más inhibidores de proteasoma 26S y uno o más inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. En este sentido, se podrían combinar dichos inhibidores en proporciones iguales o distintas, y podrían formar parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial o simultánea.

Las composiciones farmacéuticas conteniendo uno o más inhibidores de CPT I, uno o más inhibidores de proteasoma 26S y uno o más inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática pueden presentarse en cualquier forma farmacéutica de administración que se considere adecuada para la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía

5 sistémica, oral, parenteral o tópica, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada.

La cantidad efectiva de uno o más inhibidores de CPT I, uno o más inhibidores de proteasoma 26S y uno o más inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática puede

10 variar dentro de un amplio intervalo y, en general, variará en función de circunstancias particulares de aplicación, la duración de la exposición y consideraciones de este tipo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas convencionales, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos convencionales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables,

15 comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo,

20 agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir

25 emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

30 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables y estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes adecuados, agentes humectantes y/o agentes de suspensión. Entre

los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Los aceites estériles también se usan convencionalmente como disolventes o medios de suspensión.

Para su administración tópica, los inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática pueden formularse en forma de cremas, geles, lociones, líquidos, pomadas, soluciones de pulverización, dispersiones, barras sólidas, emulsiones, microemulsiones y similares, que pueden formularse de acuerdo con los métodos convencionales que usan excipientes adecuados, tales como, por ejemplo, emulsionantes, tensioactivos, agentes espesantes, , colorantes y combinaciones de dos o más de los mismos.

Adicionalmente, los inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática pueden administrarse por vía transdérmica en forma de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. En una realización, el inhibidor o inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática se administra/n en forma de un parche transdérmico, por ejemplo, en forma de parche transdérmico de liberación sostenida. Se describen parches transdérmicos adecuados con más detalle en, por ejemplo, US5262165, US5948433, US6010715 y US6071531.

Las composiciones conteniendo los inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática pueden incluir adicionalmente excipientes convencionales, es decir, vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la aplicación parenteral que no reaccionan de forma nociva con los compuestos activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumante, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetiales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Se conocen diversos sistemas de suministro de fármacos y pueden usarse para administrar los compuestos o composiciones de la invención, incluyendo, por ejemplo, encapsulación en liposomas, microburbujas, emulsiones, micropartículas, microcápsulas y similares. La dosificación necesaria puede administrarse en forma de una única unidad o en una forma de liberación sostenida.

Las formas de liberación sostenida adecuadas así como los materiales y métodos para su preparación se describen en, por ejemplo, "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M. J. Hadgraft, J. and Roberts, M. S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology",
5 Wise, D. L. (ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); En una realización de la invención, la forma administrable por vía oral de los inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática está en una forma de liberación sostenida que comprende adicionalmente al menos un recubrimiento o matriz. El recubrimiento o matriz de liberación sostenida incluye, pero sin limitación, polímeros
10 naturales, semisintéticos o sintéticos insolubles en agua, modificados, ceras, grasas, alcoholes grasos, ácidos grasos, plastificantes naturales semisintéticos o sintéticos, o una combinación de dos o más de los mismos.

Los recubrimientos entéricos pueden aplicarse usando procesos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, como se describe en, por ejemplo,
15 Johnson, J. L., "Pharmaceutical tablet coating", Coatings Technology Handbook (Segunda Edición), Satas, D. and Tracton, A. A. (eds), Marcel Dekker, Inc. New York, (2001); Carstensen, T., "Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids", Swarbrick, J. (ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2001), 455-468;

Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los
20 intervalos óptimos para cantidades eficaces de los inhibidores de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática pertenece a la experiencia habitual de los especialistas en la técnica. En general, la dosificación necesaria para proporcionar una cantidad eficaz de dichos inhibidores de de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática, que pueda ajustarse por un especialista en la técnica, variará
25 dependiendo de la edad, salud, estado físico, sexo, dieta, peso, grado de la alteración del receptor, frecuencia de tratamiento y la naturaleza y alcance de la alteración o enfermedad, afección médica del paciente, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfil farmacocinético y de toxicología del compuesto particular usado, si se usa un sistema de suministro del fármaco, y si el
30 compuesto se administra como parte de una combinación de fármacos.

La cantidad de inhibidor de CPT I, de proteasoma 26S y de la lipasa gástrica y/o pancreática que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular

dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse por técnicas clínicas convencionales, incluyendo la referencia a Goodman and Gilman, supra; The Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 1995; y Drug Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, MO, 1993. La dosis exacta a usar en la formulación también dependerá de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse a criterio del médico y de las circunstancias del paciente.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y composiciones que comprenden LDLs

En un aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 1 (LDL1) de la invención, que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).

Los términos “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I” y “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

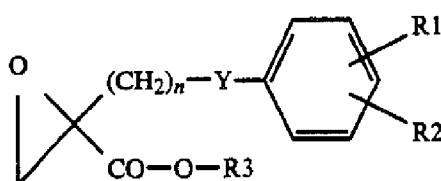
Por “lipoproteína de baja densidad”, según se utiliza en la presente invención, se entiende una lipoproteína de densidad superior a la del quilomacrón, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína de densidad intermedia (IDL), y de densidad inferior a la de la lipoproteína de alta densidad (HDL), con un valor de densidad de 1,019-1,063 g/ml y un diámetro de 19-23 nm en humano. La lipoproteína de baja densidad está formada por un núcleo formado por ésteres de colesterol rodeado por una monocapa de fosfolípidos que comprenden colesterol libre y Apoproteína B como apoproteína principal. En el torrente circulatorio, las LDL son responsables del transporte del colesterol a los tejidos periféricos.

Métodos para la preparación de moléculas con estructura basada en la de las lipoproteínas y para su empleo como agentes vehiculizantes de compuestos han sido descritos en Favero GM *et al* (Biol. Res., 2010, 43:443-444), Hungria VTM *et al* (Leukemia Research, 1999, 23:637-641), WO05047490A2 y WO2007145659. Preferiblemente, las LDLs de acuerdo a la presente invención se obtienen a partir de una mezcla de fosfatidilcolina, colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos, al menos un polipéptido con capacidad de unirse a un receptor de ApoB y el o los principios activos

usando una relación molar de los distintos componentes previamente determinada mediante experimentación rutinaria como la que permite generar LDLs sintéticas con las características adecuadas.

En una realización particular, la LDL1 de la invención comprende un compuesto
5 inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



10 en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

15 Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- 20 ii) un RNAip específico para CPT I,
iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
iv) una ribozima específica para CPT I y,
v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

tal como se han descrito anteriormente.

25 En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL1 de la invención es etomoxir.

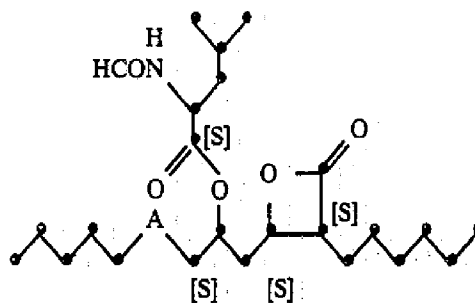
En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 2 (LDL2) de la invención, que

comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Los términos “lipasa pancreática”, “lipasa gástrica”, inhibidor de lipasa pancreática o gástrica”, y “combinación de compuestos inhibidores de lipasa pancreática o gástrica” hacen referencia a los términos definidos anteriormente, así como el término “lipoproteína de baja densidad”.

En una realización particular, la LDL2 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo
10 consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



15 o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o
20 pancreática,
iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática
tal y como se han definido anteriormente.

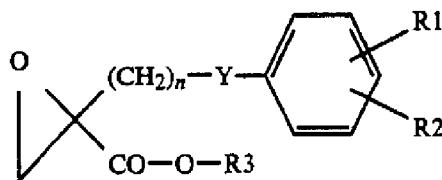
En una realización preferida, el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o
25 pancreática de la LDL2 es orlistat.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 3 de la invención (LDL3), que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación
5 de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

Los términos “lipoproteína de baja densidad”, “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I” y “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I”, “proteasoma 26S”, “inhibidor de proteasoma 26S” y “combinación de compuestos inhibidores de proteasoma 26S” hacen
10 referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la LDL3 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

15 i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un
20 grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre
1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

25 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente
aceptables de dicho compuesto,

ii) un RNAip específico para CPT I,

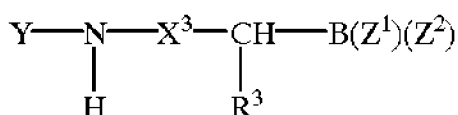
iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,

- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I,

tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL3 de la invención es etomoxir.

En una realización particular, la LDL3 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que incluye, aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S de la LDL3 de la invención es bortezomib.

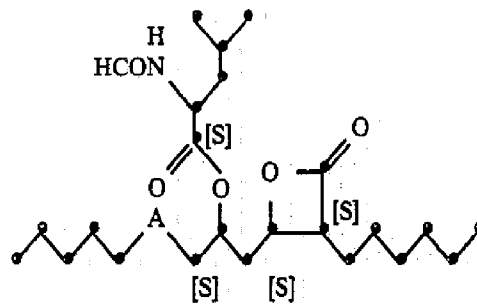
En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL3 de la invención es etomoxir y el compuesto inhibidor del proteasoma 26S de la LDL3 de la invención es bortezomib.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 4 de la invención (LDL4), que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

Los términos “lipoproteína de baja densidad”, “inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática”, “proteasoma 26S”, “inhibidor de proteasoma 26S” y “combinación de compuestos inhibidores de proteasoma 26S” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la LDL4 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



20

o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,

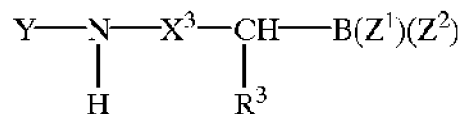
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática,

5 tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la LDL4 es orlistat.

En una realización particular, la LDL4 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que incluye,

10 aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es
15 $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$,
20 donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser
25 N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S de la LDL4 de la invención es bortezomib.

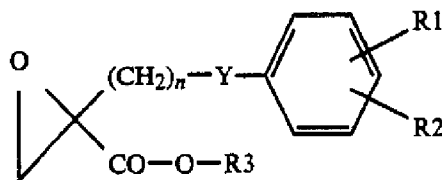
En una realización preferida, el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la LDL4 es orlistat y el compuesto inhibidor del proteasoma 26S de la LDL4 de la invención es bortezomib.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 5 de la invención (LDL5), que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasaI (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Los términos “carnitina palmitoil transferasa I”, “inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I”, “combinación de compuestos inhibidores de carnitina palmitoil transferasa I”, “proteasoma 26S”, “inhibidor de proteasoma 26S”, “combinación de compuestos inhibidores de proteasoma 26S”, “lipasa gástrica y/o pancreática”, “inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática” y “combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática” hacen referencia a los términos definidos anteriormente.

En una realización particular, la LDL5 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



20

en donde

R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

25 R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

Y es el grupo $\text{-O-(CH}_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

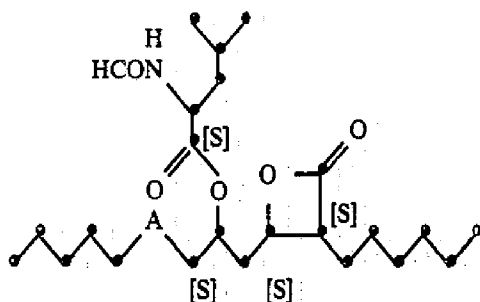
- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- 5 iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I,

tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL5 de la invención es etomoxir.

- 10 En una realización particular, la LDL5 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



15

donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

20

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
- 25 v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática,

tal como se han descrito anteriormente.

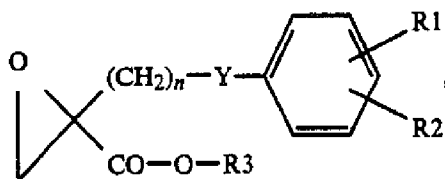
En una realización preferida, el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la LDL5 es orlistat.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL5 de la invención es etomoxir y el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la LDL5 es orlistat.

En una realización preferida, la invención se relaciona con una lipoproteína de baja densidad (LDL), en adelante lipoproteína de baja densidad 6 (LDL6) de la invención, que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasaI (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3) y además un compuesto inhibidor o compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

En una realización preferida, la LDL6 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

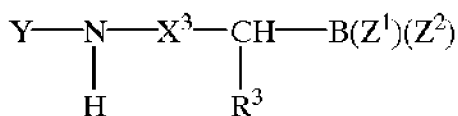
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I,

5 tal como se han descrito anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL6 es etomoxir.

En una realización preferida, la LDL6 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S que incluye,
 10 aunque no se limita a, un compuesto según la fórmula:



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente
 15 sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado
 20 y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados
 25 por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

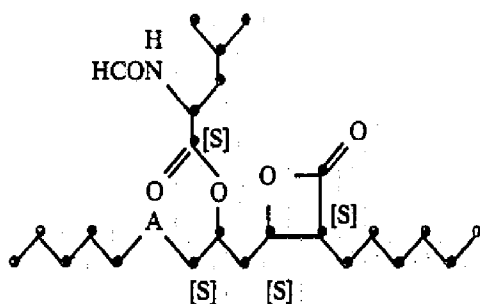
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

30 tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización aún más preferida, la LDL6 de la invención comprende un compuesto inhibidor del proteasoma 26S que es bortezomib.

En una realización preferida, la LDL6 de la invención comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática
5 que incluye, aunque no se limita a, un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



10

o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica, gástrica y/o pancreática,
- 15 iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática I y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática,

tal como se han descrito anteriormente.

20 En una realización preferida, el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la LDL6 es orlistat.

En una realización preferida, el compuesto inhibidor de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) de la LDL6 es etomoxir, el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib y el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática de la
25 LDL6 es orlistat.

La presente invención incluye también composiciones formadas por distintos tipos de LDLs y, en particular, composiciones que comprenden al menos dos LDLs seleccionadas del grupo:

(i) LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de
5 compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I);

(ii) LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S,

(iii) LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática

10 Preferiblemente, la invención se refiere a composiciones que comprenden LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S. Alternativamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden LDLs que
15 comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática y LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S. Alternativamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina
20 palmitoil transferasa I (CPT I) y LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. Alternativamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), LDLs que comprenden un compuesto
25 inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S y LDLs que comprenden un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

Primer uso médico de las composiciones y de las lipoproteínas de la invención

30 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición A de la invención), con una

composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición B de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática

5 (composición C de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del proteasoma 26S y al menos un inhibidor de las lipasa gástrica y/o pancreática (composición D de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto

10 inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) (LDL1 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal (LDL2 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos

15 inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un

20 compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL4 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL5 de la invención) y por último con una lipoproteína que

25 comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL6 de la invención), todos ellos para su uso en medicina.

Uso terapéutico de las composiciones y de las lipoproteínas de la invención

30 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición A de la invención), con una composición

que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición B de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática (composición C de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del proteasoma 26S y al menos un inhibidor de las lipasa gástrica y/o pancreática (composición D de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) (LDL1 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal (LDL2 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL4 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL5 de la invención) y por último con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL6 de la invención) para su uso terapéutico.

En un último aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición A de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición B de la

invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática (composición C de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del proteasoma 26S y al menos un inhibidor de las lipasa gástrica y/o pancreática (composición D de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) (LDL1 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal (LDL2 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL4 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL5 de la invención) y por último con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL6 de la invención) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

Alternativamente, la invención se relaciona con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición A de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición B de la invención), con una

composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática (composición C de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del

5 proteasoma 26S y al menos un inhibidor de las lipasa gástrica y/o pancreática (composición D de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) (LDL1 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos

10 inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal (LDL2 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3 de la invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto

15 inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL4 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa

20 gástrica y/o pancreática (LDL5 de la invención) y por último con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL6 de la invención) para su uso en el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

Alternativamente, la invención se relaciona con un método de tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea que comprende la administración de una composición

30 que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición A de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o

pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S (composición B de la invención), con una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática (composición C de la invención), con una composición que comprende al

5 menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), al menos un inhibidor del proteasoma 26S y al menos un inhibidor de las lipasa gástrica y/o pancreática (composición D de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) (LDL1 de la invención), con una lipoproteína de baja

10 densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal (LDL2 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL3 de la

15 invención), con una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S (LDL4 de la invención), con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I

20 (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL5 de la invención) y por último con una lipoproteína que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S, y un compuesto inhibidor o

25 combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática (LDL6 de la invención) Asimismo, se pueden combinar los compuestos y lipoproteínas de la invención con otros compuestos que se utilicen de manera convencional para el mismo propósito, es decir, para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas.

30 Las componentes que forman las composiciones de la invención se pueden administrar conjuntamente como formulaciones farmacéuticas separadas o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. Alternativamente, los distintos componentes

de las composiciones de la invención se pueden administrar por separado pero como parte de una pauta terapéutica. En el caso de la administración separada, los componentes no necesitan ser administrados esencialmente a la vez, aunque es posible si se desea. De este modo, el compuesto inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), el inhibidor del proteasoma 26S y el inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática se pueden administrar simultáneamente pero por distintas vías de administración. Opcionalmente, la administración separada del inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), del inhibidor del proteasoma 26S y del inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática se puede realizar a diferentes tiempos y en cualquier orden.

Así, la invención contempla productos que comprenden;

- (i) un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un inhibidor del proteasoma 26S,
 - (ii) un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática y un inhibidor del proteasoma 26S,
 - (iii) un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática,
 - (iv) un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), un inhibidor del proteasoma 26S y un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática,
 - (v) una LDL que comprende un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y una LDL que comprende un inhibidor del proteasoma 26S,
 - (vi) una LDL que comprende un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática y una LDL que comprende un inhibidor del proteasoma 26S,
 - (vii) una LDL que comprende un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un LDL que comprende un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática,
 - (viii) una LDL que comprende un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I), una LDL que comprende un inhibidor del proteasoma 26S y una LDL que comprende un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática
- como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de enfermedades infecciosas o neoplásicas.

Otra opción consiste en mezclar cualesquiera de dichos compuestos adicionales en una misma composición y administrarlos conjuntamente.

En una realización particular, se puede utilizar una combinación de los compuestos inhibidores que forman parte de la composición de la invención o de la lipoproteína de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas.

Asimismo, se pueden combinar los compuestos de la invención con otros compuestos que se utilicen de manera convencional para el mismo propósito, es decir, para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas.

En una realización preferida, la patología que cursa con una proliferación incontrolada de células plasmáticas es el mieloma múltiple.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLOS

MATERIALES Y MÉTODOS

Líneas celulares y cultivos primarios de MM

Se han empleado tres líneas celulares de mieloma múltiple de origen humano: RPMI-8226, NCI-H929 y U-266B1. Las células fueron crecidas en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino (10%), glutamina (1%) y antibióticos (100 U/mL penicilina, 100 µg/mL estreptomicina). Las células fueron crecidas en condiciones estándar de oxígeno, humedad y temperatura en un incubador.

A partir de aspirados de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple se obtuvieron cultivos primarios de mieloma múltiple (Hernandez-Ruiz L et al. (2006) Haematologica 91 (9):1180-1186). El comité ético del HUPM aprobó estos estudios.

Compuestos farmacológicos utilizados

Para inhibir la oxidación de ácidos grasos se empleó el etomoxir (CAS: 828934-41-4) (Sigma, USA). Para inhibir la síntesis *de novo* de ácidos grasos se empleó el orlistat (CAS: 96829-58-2) (Sigma, USA).

Determinación de la viabilidad celular mediante microscopía

La determinación de la viabilidad celular se realizó mediante el empleo del Azul Tripán y el conteo de células en una cámara de Neubauer. Este método está fundado en
5 que las células viables (vivas) dejan entrar el colorante dentro de las células y lo expulsan activamente, mientras que las no viables (muertas) no son capaces de expulsar el colorante.

Determinación de la tasa de oxidación de ácidos grasos

10 La tasa de oxidación de ácidos grasos fue evaluada mediante el empleo de radioisótopos según se ha descrito en Brown NF et al. (2007) (Metabolism 56 (11):1500-1507) y en Sipula JJ et al. (2006) (Metabolism 55 (12):1637-1644).

Determinación de la proliferación celular

15 Se empleó el método de la incorporación de [³H]-timidina para cuantificar la tasa de proliferación celular.

Citometría de flujo

La citometría de flujo se empleó para los ensayos de apoptosis y ciclo celular. Se
20 empleó un citómetro de flujo FACScalibur (Becton Dickinson).

Para caracterizar el efecto del etomoxir y orlistat sobre la apoptosis celular se empleó la detección de la caspasa-3-activa seguida de un análisis del porcentaje de células que expresan caspasa-3-activa mediante el citómetro de flujo. La caspasa-3-activa es la proteasa principal implicada en la muerte celular mediada por apoptosis.

25 Para caracterizar el efecto del etomoxir y orlistat sobre las fases del ciclo celular se empleó la tinción de Yoduro de Propidio seguida de un análisis celular en el citómetro de flujo. Esta técnica se basa en la unión del Yoduro de Propidio al ADN, permitiendo cuantificar el porcentaje de células en fase SubG0, G0/G1, S y G2.

Western blot

30 La cuantificación de los niveles de proteínas del ciclo celular se realizó mediante la técnica del western blot.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático SPSS para Windows y la hoja de cálculo de Microsoft Excel. Los datos se expresan como la media y el error estándar de la media. Tras determinar si las muestras eran paramétricas o no paramétricas, se realizó un análisis estadístico empleando una t-Student ó un ANOVA. Se consideró significativo $p < 0,05$.

EJEMPLO 1: Efecto del etomoxir sobre la tasa de oxidación de ácidos grasos en células de mieloma múltiple

En primer lugar, los investigadores han demostrado que las células de mieloma múltiple (MM) tienen la capacidad de oxidar ácidos grasos. Para ello, se emplearon tres líneas celulares de MM (RPMI-8226, NCI-H929 y U-266B1) y se determinó la tasa de oxidación de ácidos grasos en función del número de células (Fig. 1A). Seguidamente, se determinó la concentración de etomoxir (Etx) capaz de inhibir en un 90-100% la capacidad de oxidación de ácidos grasos (Fig. 1B). De esta manera, se demostró que las células de MM pueden oxidar ácidos grasos y que una dosis de 50 μM de Etx inhibe este proceso.

20

EJEMPLO 2: Impacto del etomoxir y orlistat sobre la viabilidad de las células de MM.

Para determinar el impacto del Etx y el orlistat (Orl) sobre la viabilidad de las células de MM se realizó un ensayo de dosis dependencia de ambos fármacos empleando las líneas celulares (RPMI-8226, NCI-H929 y U-266B1). Las células fueron tratadas con los fármacos a distintas concentraciones durante un periodo de 18-24 horas. Como se puede observar en la Figura 2, ambos fármacos redujeron de manera significativa la viabilidad de estas células.

EJEMPLO 3: Mecanismos de acción del etomoxir y orlistat en las células de MM.

Una vez que se demostró que el Etx y Orl disminuyen la viabilidad de las células de MM, estudiamos los mecanismos moleculares implicados. El efecto del Etx y Orl sobre la viabilidad puede ser debido a un aumento en la apoptosis celular y/o una

disminución en la proliferación celular. Para determinar el mecanismo de acción del Etx y Orl se estudiaron las fases del ciclo celular de las células tratadas con Etx (50 μ M) ó Orl (20 μ M) durante 18-24 horas en la línea celular U-266B1. Como se indica en la Figura 3, el Etx y Orl impiden la progresión del ciclo celular. El Etx arresta a las células en fase G0/G1 y el Orl en fase de síntesis (fase S).

Seguidamente se analizó la capacidad apoptótica del Etx y el Orl en las células de MM. Para ello la línea celular U-266B1 fue tratada con Orl (20 μ M) y Etx (50 μ M) durante 18-24 horas. Seguidamente se analizó por citometría de flujo el porcentaje de células caspasa-activa positivas. Como se indica en la Figura 4, la tasa de apoptosis no cambió de manera significativa entre las células tratadas y no tratadas, indicando que estos compuestos no tienen un efecto sobre la apoptosis de las células de MM. Estos datos están en concordancia con los expuestos anteriormente, y sugieren que el mecanismo principal de acción de estos fármacos es mediante la inhibición de la proliferación celular.

Para corroborar esta hipótesis, se analizó la tasa de proliferación celular mediante un ensayo de incorporación de timidina tritiada. Como se indica en la Figura 5 la tasa de incorporación de timidina tritiada disminuyó significativamente en las células tratadas con Etx ó Orl respecto a las células control.

Finalmente, para validar los datos obtenidos en las líneas celulares, se emplearon cultivos primarios de mieloma humano. Estos cultivos primarios se obtuvieron a partir del aspirado de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple. Las células fueron preincubadas en presencia o ausencia de los fármacos (Etx ó Orl) y se procedió a determinar la tasa de proliferación celular. Como se indica en la Figura 6, existe una disminución en la proliferación de las células tratadas con Etx ó Orl. Esta disminución no alcanzó la significancia estadística debido al número de experimentos realizados (n=2, en duplicado). Esta parte del trabajo sigue abierta a la espera de obtener un número mayor de muestras de mieloma. Por tanto, se concluye que el Etx y Orl disminuyen la proliferación de los cultivos primarios de células de mieloma.

EJEMPLO 4: Efectos del etomoxir y orlistat sobre la acción del bortezomib sobre las células de MM.

Se estudiaron los efectos del etomoxir en combinación con el bortezomib (Btz) sobre la viabilidad de las células de mieloma. Para ello, se preincubaron las células de mieloma con Btz, Etx o la combinación de ambos fármacos durante 18 horas y se cuantificó la viabilidad celular. Como se puede observar en la Figura 7, la combinación del Btz y el Etx disminuyen significativamente la viabilidad de las células de mieloma, siendo éste un efecto aditivo.

10

EJEMPLO 5: Efectos del etomoxir y orlistat sobre la regulación de los niveles de proteínas del ciclo celular en células de MM.

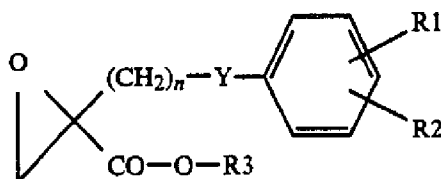
Para profundizar en el mecanismo por el cual el etomoxir u orlistat actúan sobre la inhibición de la proliferación celular de células de mieloma se estudiaron los niveles de p21 (inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A), ciclina D2 (ciclina D2 específica de G1/S), quinasa dependiente de ciclina 6 (Cdk6) y proteína del retinoblastoma (pRb). Estas proteínas son necesarias para la progresión del ciclo celular.

Los resultados obtenidos mediante western blot indicaron que el etomoxir disminuye los niveles de p21 y cyclinD2 y la fosforilación del Rb. Además, parece que disminuye los niveles de cdK6 ($p=0,06$). Por otro lado, el orlistat también disminuye los niveles de p21 y ciclina D2. Estos resultados corroboran y apoyan los datos anteriores sobre el efecto que etomoxir y orlistat tienen sobre la regulación del ciclo celular y proliferación de las células de MM.

25

REIVINDICACIONES

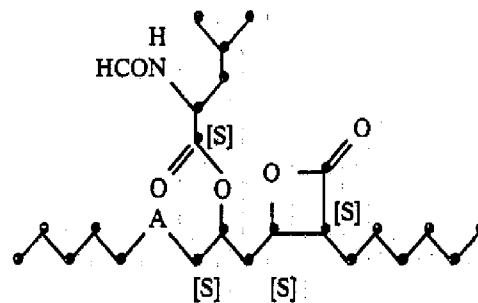
1. Uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.
2. Uso según la reivindicación 1 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) se selecciona del grupo consistente en
 - i) un compuesto según la fórmula:



en donde

- R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;
- R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;
- Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;
- y n es un número entero entre 2 y 8,
- o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,
- ii) un RNAip específico para CPT I,
 - iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
 - iv) una ribozima específica para CPT I y,
 - v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.
3. Uso según la reivindicación 2 en donde el inhibidor es etomoxir.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea es un mieloma múltiple.
5. 5. Uso de un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.
- 10 6. Uso según la reivindicación 5 en donde el inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática se selecciona del grupo consistente en
- i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



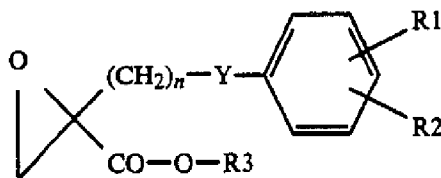
15

o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- 20 iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

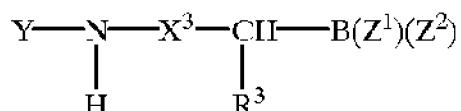
7. Uso según la reivindicación 6 en donde el inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en donde la patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea es un mieloma múltiple.
9. Una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.
10. Composición según la reivindicación 9 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) se selecciona del grupo consistente en:
- i) un compuesto según la fórmula:



- en donde
- R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;
- R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;
- Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;
- y n es un número entero entre 2 y 8,
- o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,
- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

11. Composición según la reivindicación 10 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) es etomoxir.

5 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es
10 alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

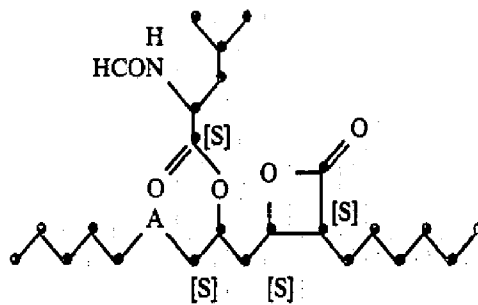
15 R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

20 Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

25 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

13. Composición según la reivindicación 12 en donde el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.

14. Una composición que comprende al menos un inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática y al menos un inhibidor del proteasoma 26S.
15. Composición según la reivindicación 14 en donde el inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática se selecciona del grupo consistente en:
- 5 i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



10

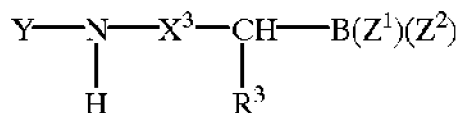
o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o
- 15 pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

16. Composición según la reivindicación 15 en donde el inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.
- 20

17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:



donde

Y es R⁸-C(O), R⁸-SO₂-, R⁸-NH-C(O)- o R⁸-O-C(O)-, en donde R⁸ es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es R⁸-C(O) o R⁸-SO₂-, entonces R⁸ puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X³ es un enlace covalente o -C(O)-CH₂-;

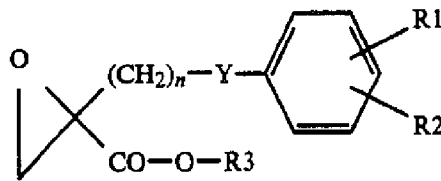
R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y -CH₂-R⁵, donde R⁵ es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z¹ y Z² son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

20

18. Composición según la reivindicación 17 en donde el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.
19. Una composición que comprende al menos un inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y al menos un inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática.
20. Composición según la reivindicación 19 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) se selecciona del grupo consistente en:
 - i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R₁ y R₂ independientemente se seleccionan del grupo formado por:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un
grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

Y es el grupo -O-(CH₂)_m, en donde -m es 0 o un número entero entre
1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

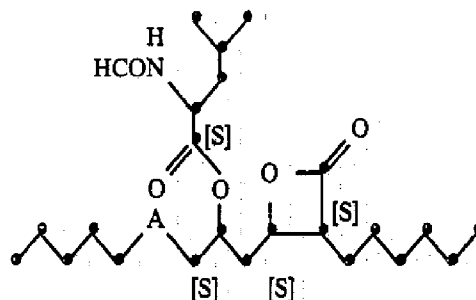
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente
aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

21. Composición según la reivindicación 20 en donde el inhibidor del enzima
carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) es etomoxir.

22. Composición según las reivindicación 19 a 21 en donde el compuesto inhibidor de
la lipasa gástrica y/o pancreática se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

5

ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,

iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,

iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,

10

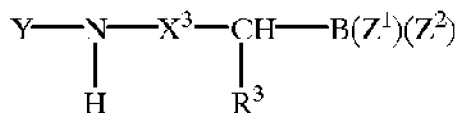
v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

23. Composición según la reivindicación 22 en donde el inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.

15

24. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 que comprende adicionalmente al menos un inhibidor del proteasoma 26S.

25. Composición según la reivindicación 24 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:



20

donde

Y es $R^8-C(O)$, R^8-SO_2- , $R^8-NH-C(O)-$ o $R^8-O-C(O)-$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $R^8-C(O)$ o R^8-SO_2- , entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

25

X^3 es un enlace covalente o $-C(O)-CH_2-$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

5 Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

10 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

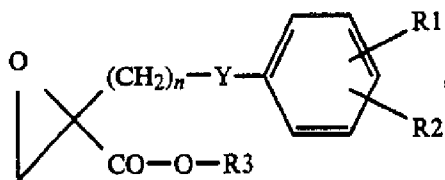
26. Composición según la reivindicación 25 en donde el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.

15

27. Una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I).

20 28. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 27 en donde el compuesto inhibidor de CPT I se selecciona del grupo consistente por:

i) un compuesto según la fórmula:



en donde

25 R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

10

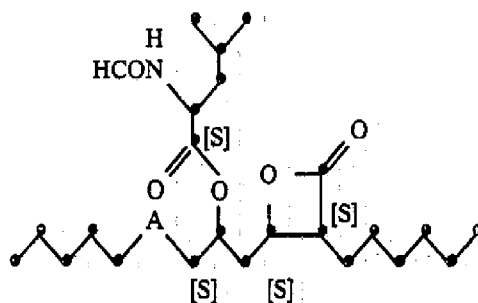
29. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 28 en donde el compuesto inhibidor de CPT I es etomoxir.

15

30. Una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal.

31. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 30 en donde el compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o intestinal se selecciona del grupo consistente en:

20 i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

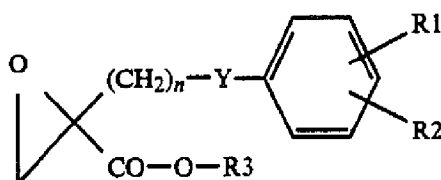
- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

32. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 31 en donde el compuesto inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.

33. Una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

34. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 33 en donde el compuesto inhibidor de CPT I se selecciona del grupo consistente por:

- i) un compuesto según la fórmula:



en donde

R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un grupo alcoxi C_1 - C_4 , un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

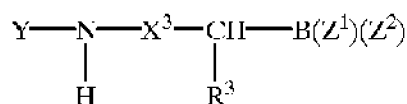
R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 ;

Y es el grupo $-O-(CH_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

- ii) un RNAip específico para CPT I,
 - iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
 - 5 iv) una ribozima específica para CPT I,
 - v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.
35. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 34 en donde el compuesto inhibidor de CPT I es etomoxir.
- 10 36. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según las reivindicaciones 33 a 35 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:



donde

- 15 Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;
- 20 X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;
- R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y
- 25 Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O

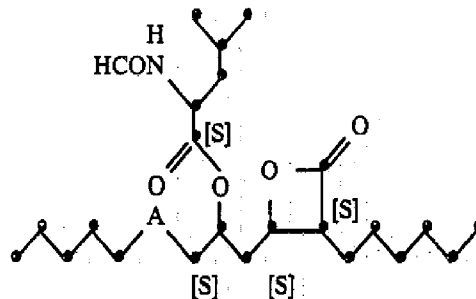
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

37. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 36 en donde el
5 compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.

38. Una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor
o combinación de compuestos inhibidores de lipasa gástrica y/o intestinal y un
10 compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma
26S.

39. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 38 en donde el
compuesto inhibidor de lipasa gástrica y/o intestinal se selecciona del grupo
consistente en:

15 i) un compuesto según la fórmula:



donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

20 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,

iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o
pancreática,

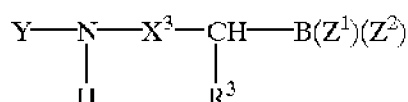
25 iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,

v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática

40. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 39 en donde el compuesto inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.

5

41. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según las reivindicaciones 38 a 41 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:



donde

10 Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

15 X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

20 Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O

25 o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

42. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 41 en donde el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.

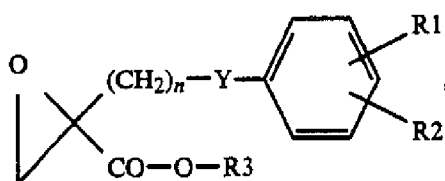
30

43. Una lipoproteína de baja densidad (LDL) que comprende un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) y un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática.

5

44. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 43 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) se selecciona del grupo consistente en:

- i) un compuesto según la fórmula:



10

en donde

R_1 y R_2 independientemente se seleccionan del grupo formado por: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo nitro y un grupo trifluorometilo;

15

R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

Y es el grupo $\text{-O-(CH}_2)_m$, en donde $-m$ es 0 o un número entero entre 1 y 4;

y n es un número entero entre 2 y 8,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

20

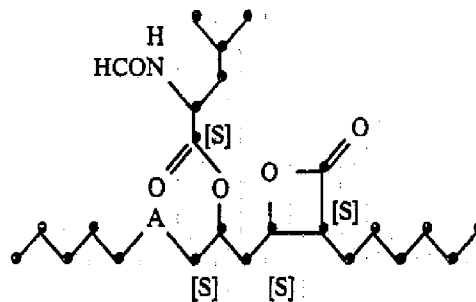
- ii) un RNAip específico para CPT I,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para CPT I,
- iv) una ribozima específica para CPT I,
- v) un anticuerpo inhibidor de CPT I.

25

45. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 44 en donde el inhibidor del enzima carnitina palmitoil transferasa I (CPT I) es etomoxir

46. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según las reivindicación 43 a 45 en donde el compuesto inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática se selecciona del grupo consistente en:

i) un compuesto según la fórmula:



5

donde A es el grupo



o $-(CH_2)_5-$,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

10

- ii) un RNAip específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iii) un oligonucleótido antisentido específico para lipasa gástrica y/o pancreática,
- iv) una ribozima específica para lipasa gástrica y/o pancreática y,
- v) un anticuerpo inhibidor de lipasa gástrica y/o pancreática.

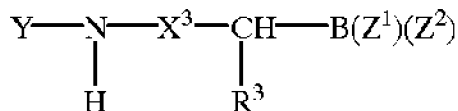
15

47. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según la reivindicación 46 en donde el inhibidor de la lipasa gástrica y/o pancreática es orlistat.

20 48. Lipoproteína de baja densidad (LDL) según las reivindicaciones 43 a 47 que comprende además un compuesto inhibidor o combinación de compuestos inhibidores del proteasoma 26S.

49. LDL según la reivindicación 48 en donde el inhibidor del proteasoma 26S es un compuesto según la fórmula:

25



donde

Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$, $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-}$ o $\text{R}^8\text{-O-C(O)-}$, en donde R^8 es alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo; estando cualquier de ellos opcionalmente sustituido o si Y es $\text{R}^8\text{-C(O)}$ o $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-}$, entonces R^8 puede ser también un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido;

X^3 es un enlace covalente o $\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$;

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5-10 átomos saturado, parcialmente saturado o insaturado y $\text{-CH}_2\text{-R}^5$, donde R^5 es arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, heterociclo o calcógeno-alquilo; y

Z^1 y Z^2 son independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o juntos forman un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados por al menos dos átomos conectores como cadena o anillo, comprendiendo dicha cadena o anillo átomos de carbono y, opcionalmente, un heteroátomo o heteroátomos que puede/n ser N, S o O,

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

20

50. LDL según la reivindicación 49 en donde el compuesto inhibidor del proteasoma 26S es bortezomib.

51. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 26 o lipoproteína de baja densidad (LDL) según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 50 para su uso en medicina.

52. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 26 o de una lipoproteína de baja densidad (LDL) según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 50, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de

30

una patología que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea.

53. Uso según la reivindicación 52 en donde la patología que cursa con proliferación
5 incontrolada de células plasmáticas es un mieloma múltiple.

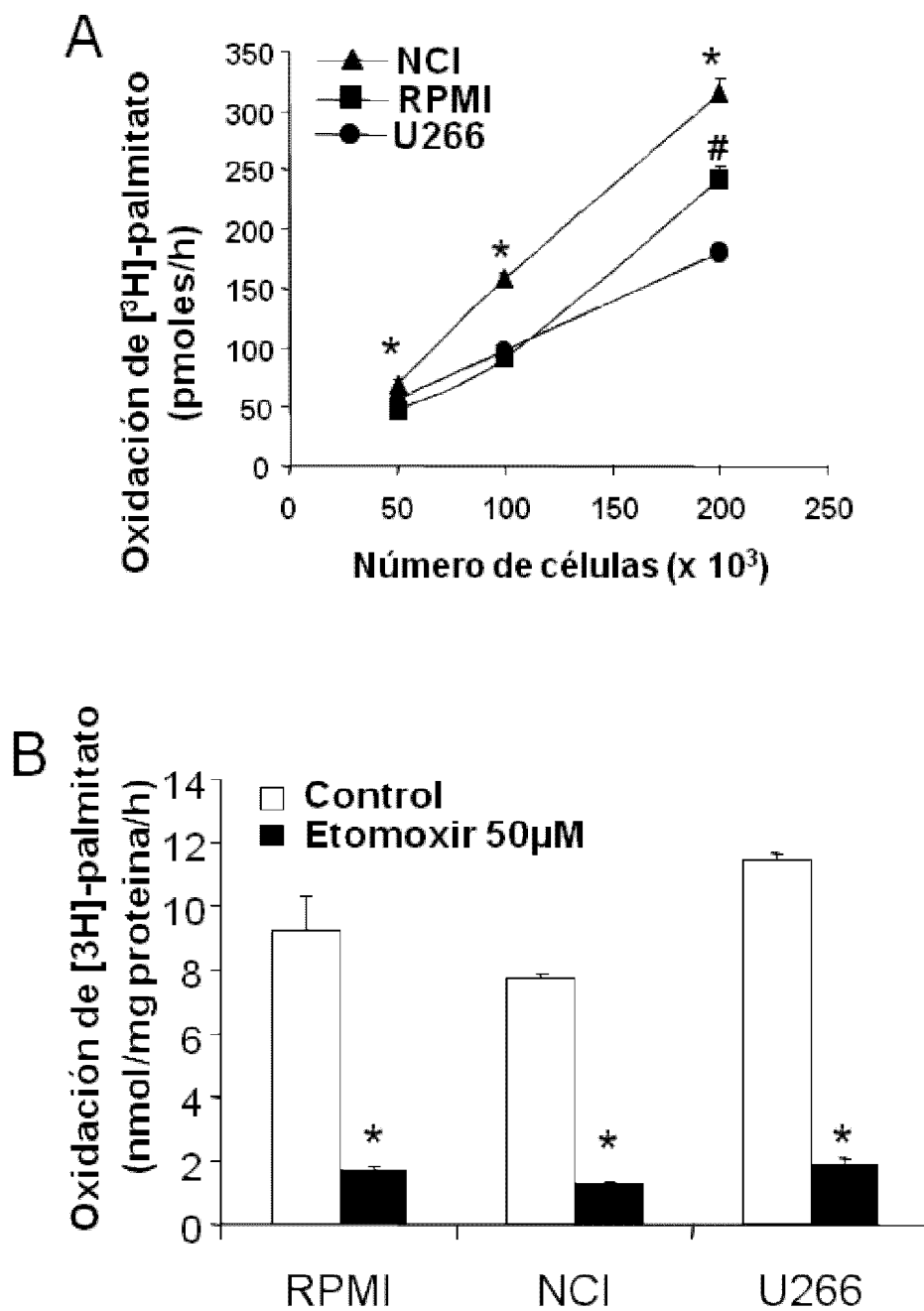


FIG. 1

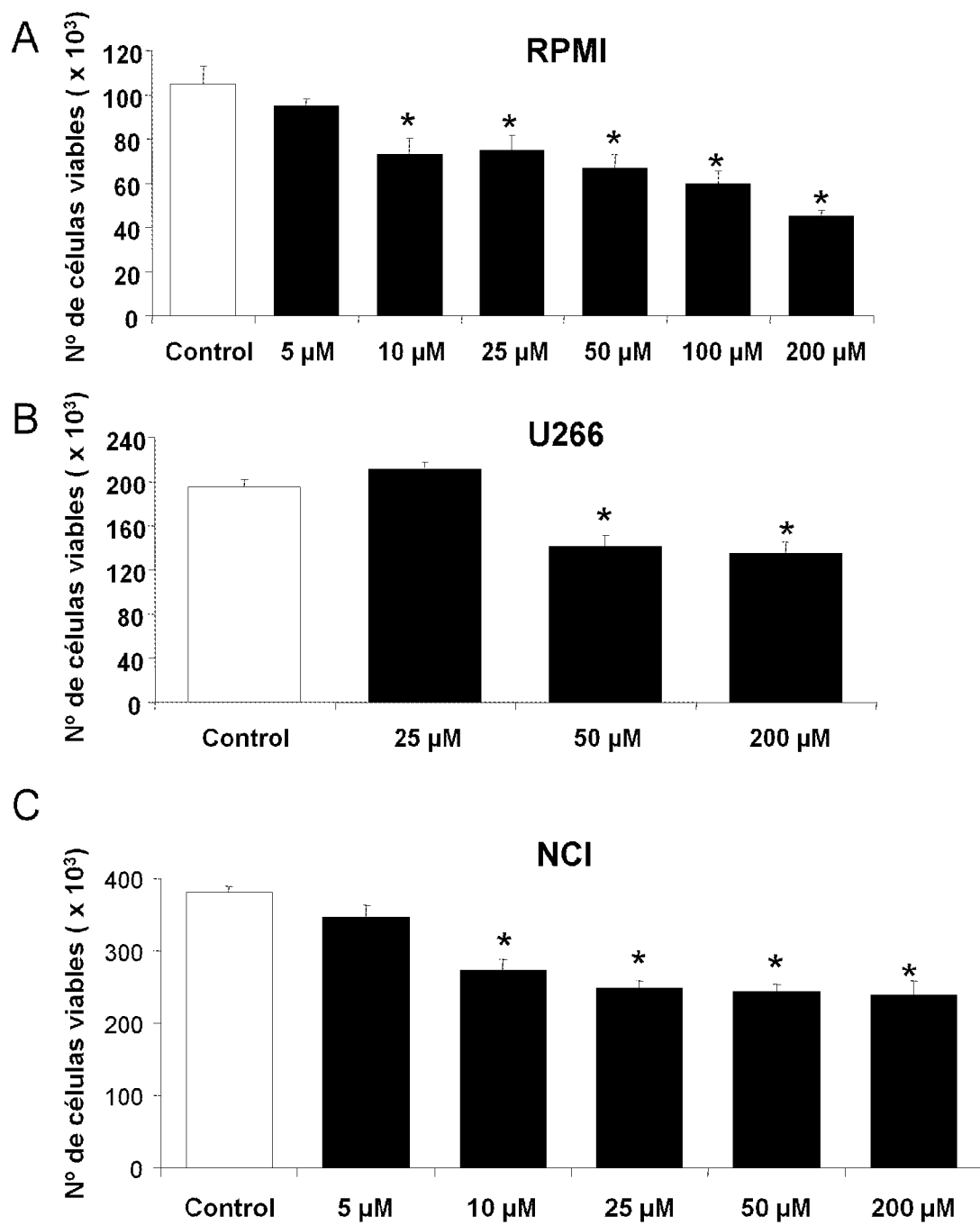


FIG. 2

3/8

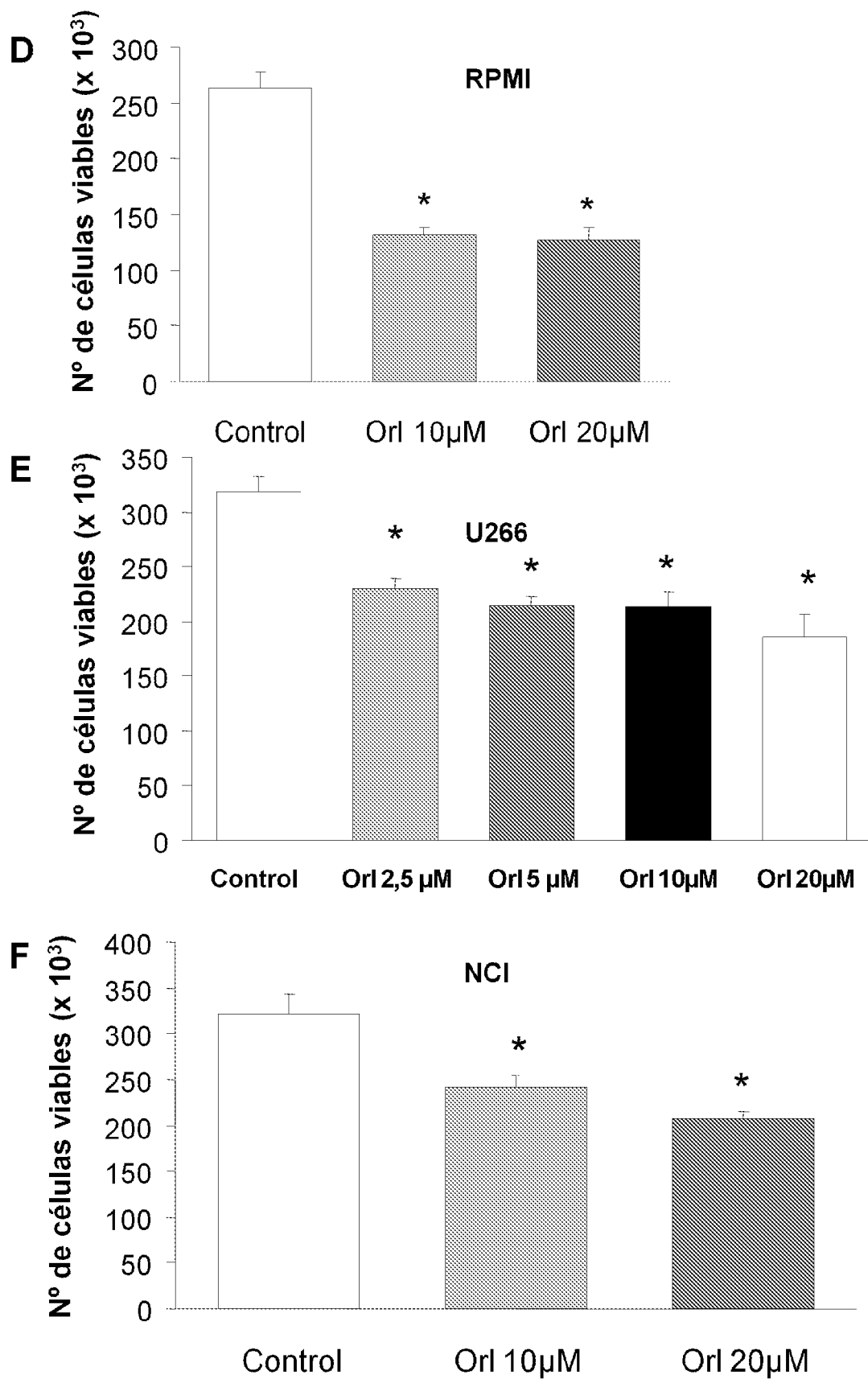


FIG. 2

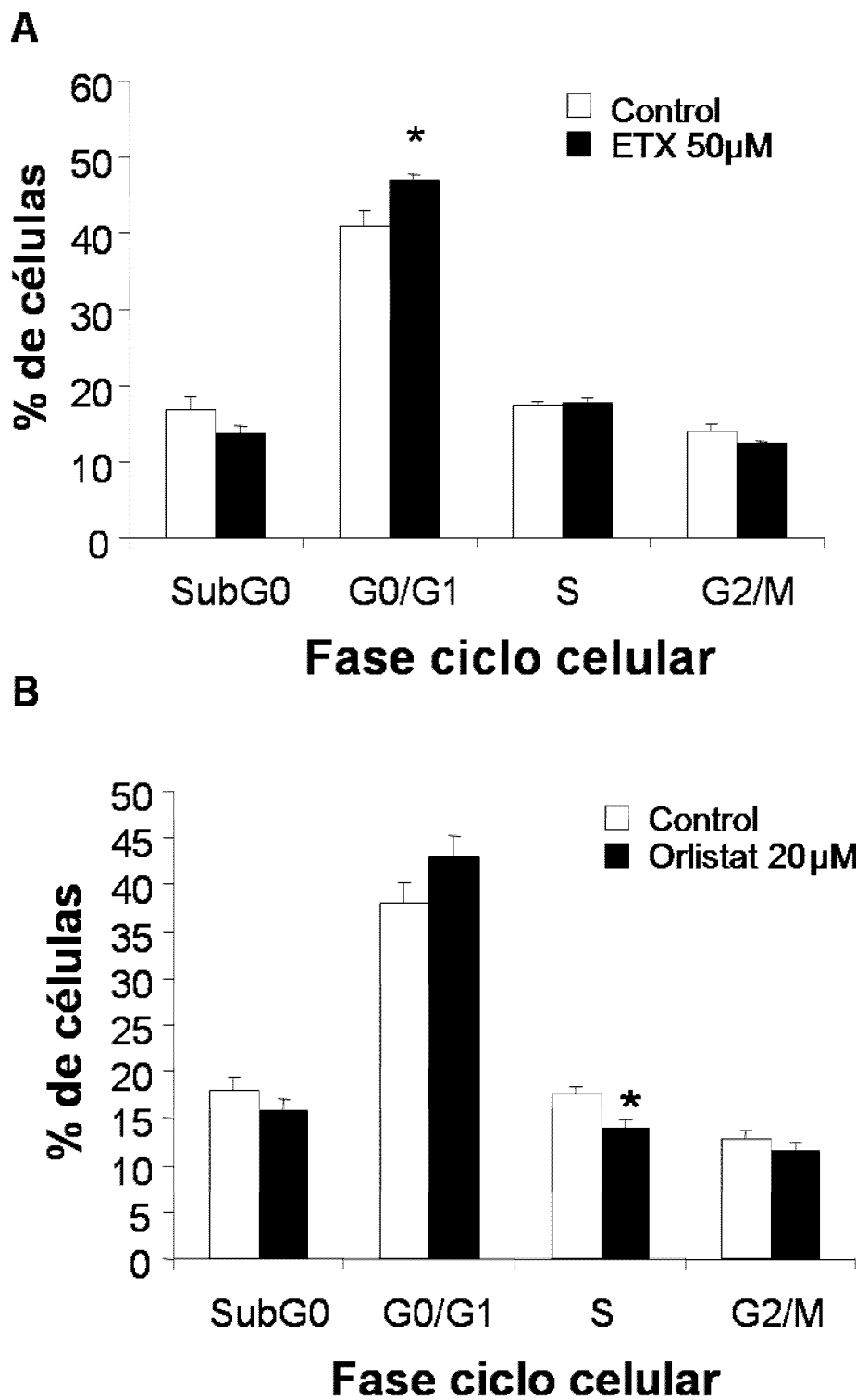


FIG. 3

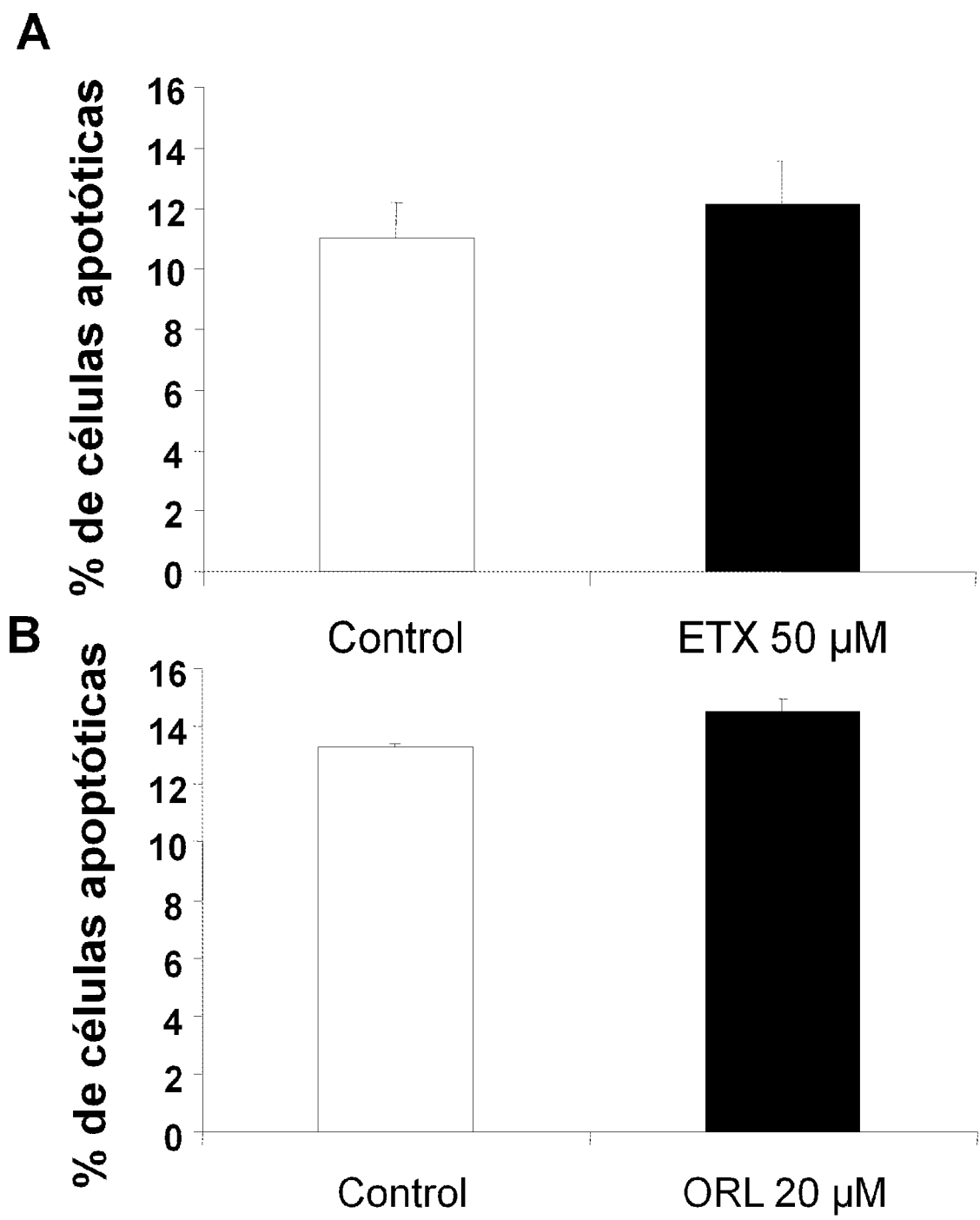


FIG. 4

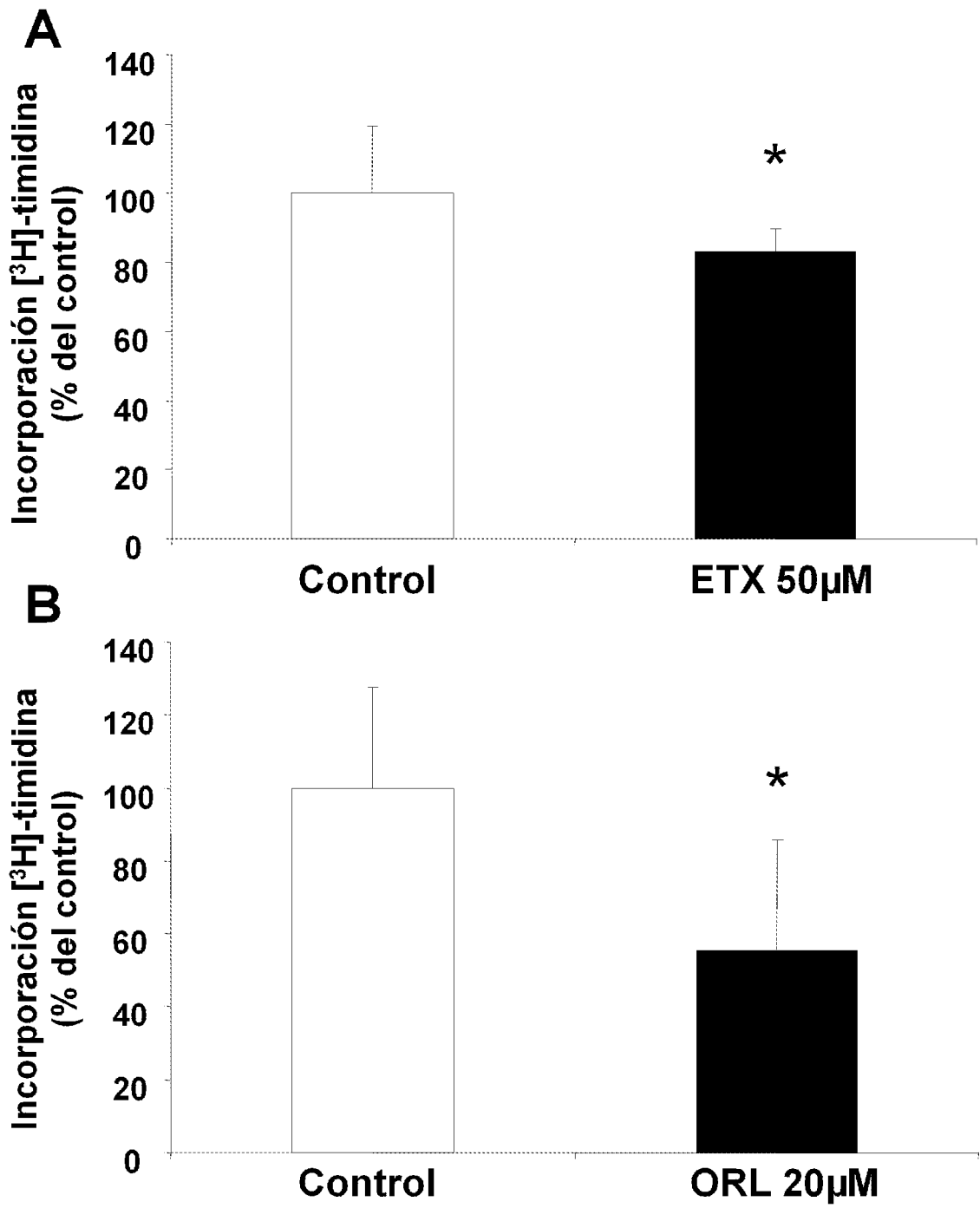


FIG. 5

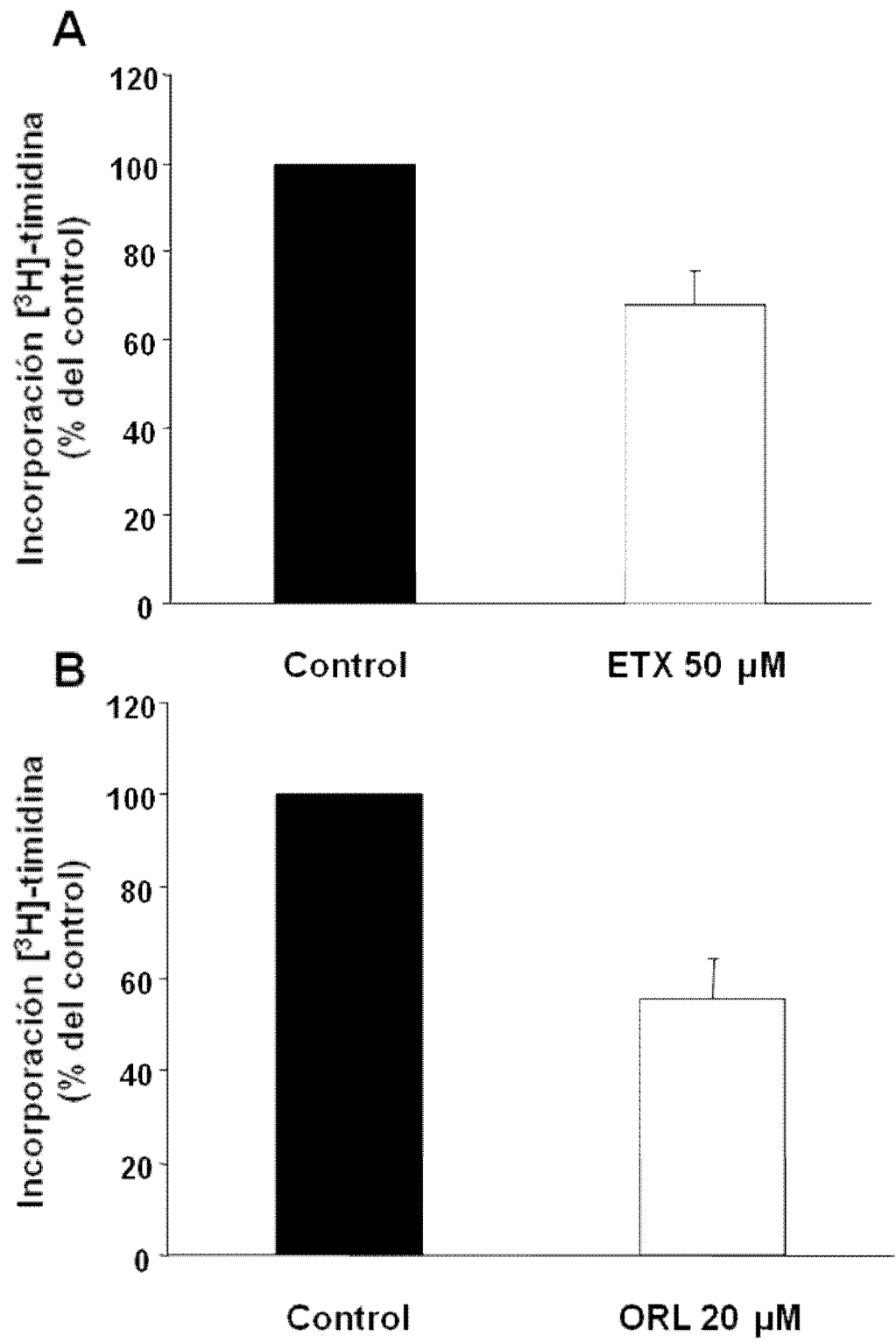


FIG. 6

8/8

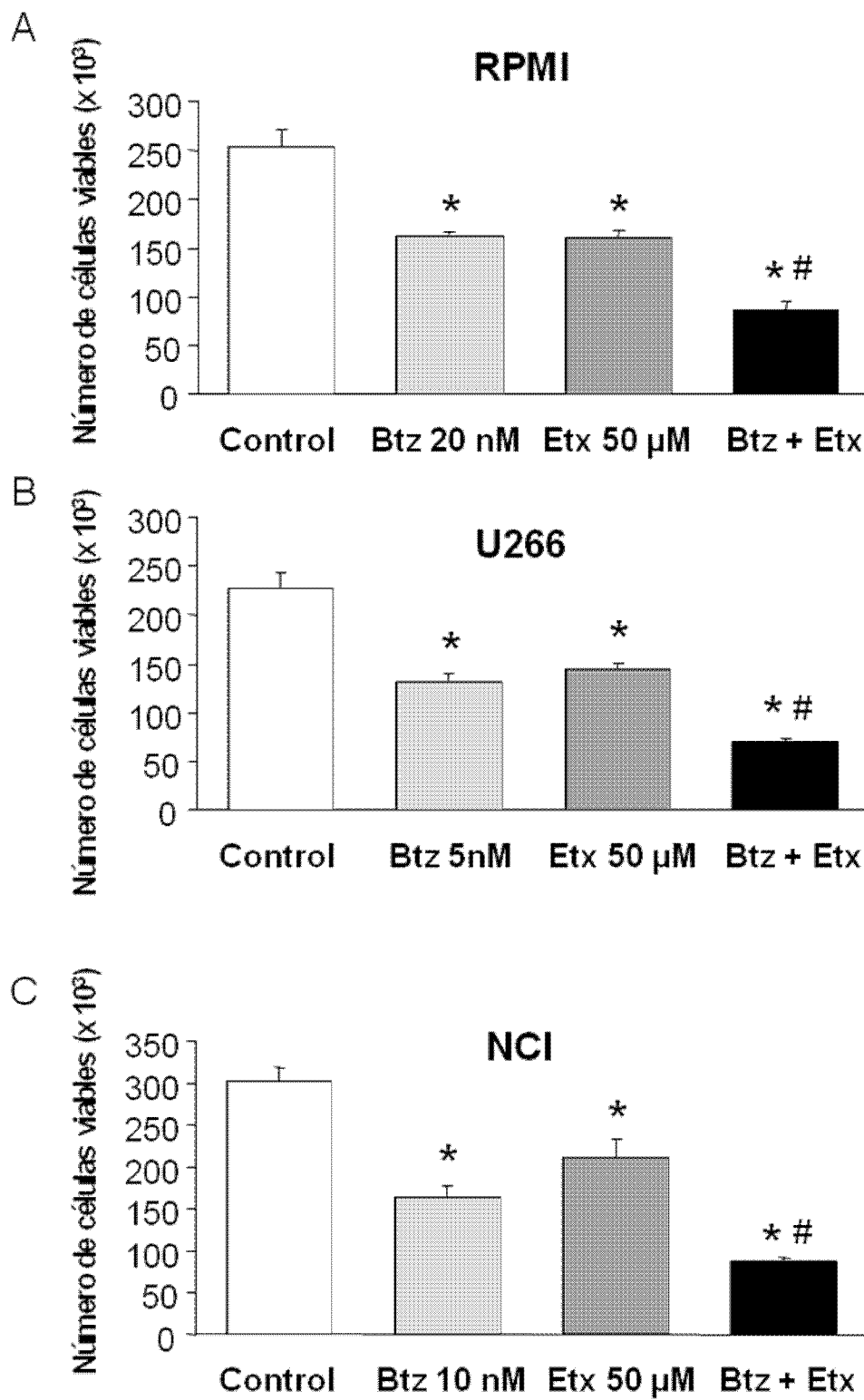


FIG. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, C07K, A61P, C07D, C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC INVENES,WPI, TXTE,REGISTRY,CAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,NPL,XPESP,EMBASE,PUBMED

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TIRADO VÉLEZ, J.M. & PERDOMO HERNÁNDEZ, G. "La inhibición farmacológica del metabolismo intracelular de los ácidos grasos arresta en fase de síntesis a las células de mieloma múltiple". Jornadas Andaluzas SALUD INVESTIGA. Cádiz (España). 20-22th October 2010. Libro de Comunicaciones. See page 69, Communication O-46.	1-53
X	WO 2008/109727 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 12.09.2008, page 6, lines 12-18; page 7, lines 13-29; page 27, lines 16-26.	5-8,30-32,51-53
X	EP 1815865 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01.06.2006, claim 14.	19,27,30,43,51
X	WO 2004/110368 A2 (MERCK & CO., INC.) 23.12.2004, claims 1 and 11.	19-21,27-30,43-45,51

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01/08/2012

Date of mailing of the international search report
(14/08/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
G. Esteban García

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070240

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAMUDIO, I. et al. "Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction". The Journal of Clinical Investigation, 2010, Volume 120, Number 1, pages 142-156. [Available online 21.12.2009]. See page 142, abstract; page 142, column 2, paragraph 3; page 144, column 2, paragraph 1.	1-53
A	ARKO, L. et al. "Experimental approaches for the treatment of Malignant gliomas". Pharmacology & Therapeutics, 2010, Volume 128, pages 1-36. [Available online 08.01.2010]. See page 27, part 8.3.	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070240

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008/109727 A1	12.09.2008	CA2679944 A AU2008222745 A TW200902508 A US2009111855 A US7846953 B AR065655 A MX2009009517 A ECSP099614 A EP2129668 A KR20090127410 A CN101679322 A EA200970837 A JP2010520306 A SV2009003367 A CO6231008 A US2011237625 A NZ579372 A	12.09.2008 12.09.2008 16.01.2009 30.04.2009 07.12.2010 24.06.2009 16.09.2009 30.10.2009 09.12.2009 11.12.2009 24.03.2010 30.04.2010 10.06.2010 10.08.2010 20.12.2010 29.09.2011 24.02.2012
----- EP 1815865 A1	----- 08.08.2007	----- WO2006057152 A US2008009537 A US7671057 B	----- 01.06.2006 10.01.2008 02.03.2010
----- WO 2004/110368 A1	----- 23.12.2004	----- EP1635773 A US2006160834 A	----- 22.03.2006 20.07.2006
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070240

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K14/775 (2006.01)

A61K31/336 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K31/69 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

C07D303/48 (2006.01)

C07D305/12 (2006.01)

C07F5/02 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES2012/070240

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K, C07K, A61P, C07D, C07F

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, EMBASE, PUBMED

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	TIRADO VÉLEZ, J.M. & PERDOMO HERNÁNDEZ, G. "La inhibición farmacológica del metabolismo intracelular de los ácidos grasos arresta en fase de síntesis a las células de mieloma múltiple". Jornadas Andaluzas SALUD INVESTIGA. Cádiz (España). 20-22 de Octubre de 2010. Libro de Comunicaciones. Ver página 69, Comunicación O-46.	1-53
X	WO 2008/109727 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 12.09.2008, página 6, líneas 12-18; página 7, líneas 13-29; página 27, líneas 16-26.	5-8, 30-32, 51-53
X	EP 1815865 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01.06.2006, reivindicación 14.	19, 27, 30, 43, 51
X	WO 2004/110368 A2 (MERCK & CO., INC.) 23.12.2004, reivindicaciones 1 y 11.	19-21, 27-30, 43-45, 51

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
30/07/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14-AGOSTO-2012 (14/08/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
G. Esteban García
N° de teléfono 91 3495425

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070240

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	SAMUDIO, I. et al. "Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction". The Journal of Clinical Investigation, 2010, Volumen 120, Número 1, páginas 142-156. [Disponible en línea el 21.12.2009]. Ver página 142, resumen; página 142, columna 2, párrafo 3; página 144, columna 2, párrafo 1.	1-53
A	ARKO, L. et al. "Experimental approaches for the treatment of malignant gliomas". Pharmacology & Therapeutics, 2010, Volumen 128, páginas 1-36. [Disponible en línea el 08.01.2010]. Ver página 27, apartado 8.3.	1-53

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2012/070240

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2008/109727 A1	12.09.2008	CA2679944 A AU2008222745 A TW200902508 A US2009111855 A US7846953 B AR065655 A MX2009009517 A ECSP099614 A EP2129668 A KR20090127410 A CN101679322 A EA200970837 A JP2010520306 A SV2009003367 A CO6231008 A US2011237625 A NZ579372 A	12.09.2008 12.09.2008 16.01.2009 30.04.2009 07.12.2010 24.06.2009 16.09.2009 30.10.2009 09.12.2009 11.12.2009 24.03.2010 30.04.2010 10.06.2010 10.08.2010 20.12.2010 29.09.2011 24.02.2012
----- EP 1815865 A1	----- 08.08.2007	----- WO2006057152 A US2008009537 A US7671057 B	----- 01.06.2006 10.01.2008 02.03.2010
----- WO 2004/110368 A1	----- 23.12.2004	----- EP1635773 A US2006160834 A	----- 22.03.2006 20.07.2006
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07K14/775 (2006.01)

A61K31/336 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K31/69 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

C07D303/48 (2006.01)

C07D305/12 (2006.01)

C07F5/02 (2006.01)