



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 328 966**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 31/575** (2006.01) **C07J 41/00** (2006.01)  
**C07J 9/00** (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07002485 .6**

⑯ Fecha de presentación : **15.04.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1790346**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

⑯ Título: **Uso de conjugados de ácido biliar o sal biliar con ácido graso.**

⑯ Prioridad: **17.04.2001 IL 142650**

⑯ Titular/es: **Galmed International Ltd.**  
35 Mannarino Road  
B'Kara BKR 08, MT

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.11.2009**

⑯ Inventor/es: **Gilat, Tuvia**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.11.2009**

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 328 966 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de conjugados de ácido biliar o sal biliar con ácido graso.

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso de ciertos conjugados de ácido biliar o sal biliar con ácido graso.

De la Patente Israelí IL-A-123.998 se conocen conjugados de ácido biliar o sal biliar con ácido graso [BAFAG I] de fórmula general I

10 W – X – G

en la que G es un radical de ácido biliar o sal biliar que, si se desea, está conjugado en la posición 24 con un aminoácido adecuado, W indica uno o dos radicales de ácido graso que tienen 18-22 átomos de carbono y X indica un enlace NH entre dicho radical de ácido biliar o sal biliar y el ácido o los ácidos grasos.

15 A partir de dicha memoria descriptiva se conoce el uso de los compuestos de fórmula general I y de composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos para disolver cálculos biliares de colesterol en la bilis, evitando la presencia o la repetición de dichos cálculos biliares, y para reducir o prevenir la arteriosclerosis. También se conocen métodos 20 para el tratamiento de dicha enfermedad.

25 GILAT, T. ET AL.: "Fatty acid bile acid conjugates (FABACs) New molecules for the prevention of cholesterol crystallisation in bile" GUT, vol. 48, no. 1, enero de 2001, páginas 75-79, XP001084451 ISSN: 0017-5749 describe conjugados biliares de ácido graso (FABACs), que son potentes inhibidores de la cristalización de colesterol en la bilis. Dichos FABACs son absorbidos y se encuentran en la sangre tanto portal como cardíaca de hámsteres, lo que los hace capaces de ser aplicados en la arteriosclerosis. Los FABACs son conjugados de ácido cólico (en la posición 3) con ácidos grasos saturados de longitud de cadena variable que usan un enlace amida, en particular ácidos esteárico (C-18), araquídico (C-20) y behénico (C-22).

30 WO-A-99/52932 escribe un conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de fórmula W-X-G' en la que G es un radical de ácido biliar o sal biliar que puede conjugarse con un aminoácido, W es uno o dos radicales de ácido graso C<sub>14-22</sub>, X es un miembro de enlace seleccionado entre un enlace -NH- o uno -O-. El compuesto ácido 3β-araquidilamido-7α,12α-dihidroxi-5-colan-24-oico se describe en dicho documento. Dicho compuesto se usa para la 35 disolución de cálculos biliares de colesterol en la bilis, para prevenir su formación y para permitir la prevención y/o la reducción de la arteriosclerosis.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los BAFACS y las composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos pueden usarse: para la reducción de la concentración de colesterol en la sangre y el cuerpo.

40 Así, en particular, la presente invención se refiere a un conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de fórmula general II

W – X – G

45 en la que G es un radical de ácido biliar o sal biliar, que, si se desea, está conjugado en la posición 24 con un aminoácido, W indica uno o dos radicales ácido graso que tienen 14-22 átomos de carbono y X indica un miembro de enlace adecuado o un enlace C=C directo entre dicho radical de ácido biliar o sal biliar y el ácido o los ácidos grasos, en donde dicho miembro de enlace adecuado proporciona un enlace sólido que no es sustancialmente desconjugado 50 por enzimas intestinales y/o bacterianas durante el proceso de absorción del conjugado, con la condición de que dicho enlace no sea un enlace éster, para el uso en la reducción terapéutica del colesterol en la sangre y el cuerpo.

En una realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula general II el miembro de enlace es NH.

55 En una realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula general II el ácido graso se selecciona entre ácido behénílico, ácido araquídílico y ácido esteárico.

En una realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula general II es ácido 3β-araquidilamido-7α,12α-dihidroxi-5α-colan-24-oico.

60 Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso que se define anteriormente, para la reducción del colesterol en la sangre y el cuerpo.

65 El enlace tiene que ser un enlace sólido que no sea sustancialmente desconjugado por enzimas intestinales y/o bacterianas durante el proceso de absorción. Así, un enlace éster no es adecuado - ya que se desconjuga fácilmente. El miembro de enlace indica en particular NH, pero también puede indicar otros miembros de enlace adecuados, por ejemplo S, P, O (éter), etc.

# ES 2 328 966 T3

El enlace puede estar en la configuración alfa o beta y puede estar unido en diversas posiciones de la molécula de ácido biliar, prefiriéndose las posiciones 3, 6, 7, 12 y 24.

La enfermedad en cuestión, la historia de su tratamiento y el nuevo uso para su tratamiento se explican posteriormente en la presente memoria:

## *Reducción de la concentración de colesterol en la sangre y el cuerpo*

- 10 La hipercolesterolemia es perjudicial para la salud. Es un factor causal en varios procesos patológicos principales tales como enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, posiblemente apoplejía, etc. La reducción de la concentración de colesterol en sangre es beneficiosa o preventiva en algunas de dichas enfermedades. El tratamiento médico actual de la hipercolesterolemia está destinado a reducir la síntesis endógena de colesterol en el hígado. Las estatinas usadas para este propósito inhiben la enzima HMG CoA Reductasa. Sin embargo,
- 15 una porción principal del colesterol corporal se origina a partir del colesterol de la dieta. Las restricciones dietéticas son notablemente ineficaces. Se han usado resinas de intercambio iónico para ligarse a ácidos biliares (productos del catabolismo del colesterol) y secuestrarlos en la luz intestinal conduciendo a su excreción fecal. Tienen algún efecto sobre el colesterol en sangre pero también importantes efectos secundarios que limitan su uso.
- 20 Se ha observado ahora que los BAFACs II reducen la hipercolesterolemia inducida por la dieta en varias especies animales aun cuando los animales continúen consumiendo la dieta con alto contenido de grasa y alto contenido de colesterol.

25 Ejemplo 1

### *1. Hámsteres Macho*

- Se usaron hámsteres sirios dorados (Anilab, Rehovot, Israel) de 4-6 semanas de edad que pesaban 90-110 g.
- 30 Se alimentaron con una dieta litogénica (Nº 1) que consistía en su dieta regular complementada con (p/p) 1% de colesterol, 1,2% de ácido palmítico, 2% de aceite de maíz (modificada de Ayyad *et al.* Lipids, 1992;27:993-998) durante 10 semanas. A la mitad de los animales se les suministró además ácido 3 $\beta$ -araquidilamido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico en una dosis de 150 mg/kg/día suspendida en solución salina, mediante sonda intragástrica. A los animales de control se les suministró de forma similar un volumen igual de solución salina. Después de diez semanas,
- 35 los animales fueron anestesiados y se extrajo sangre cardíaca para el análisis. El hígado y otros órganos se extirparon. Los niveles de colesterol en suero se determinaron mediante un autoanalizador.

### *2. Ratones*

- 40 Se usaron ratones macho C57J/L consanguíneos (Jackson Lab., Maine, EE. UU. de A.) de 4-6 semanas de edad que pesaban 20-25 g. Se les suministró su dieta regular complementada con (% p/p) 15 de grasa de mantequilla, 1 de colesterol, 0,5 de ácido cárboxico, 2 de aceite de maíz (modificada de Khanuja *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995;92:7729-33) durante 4-8 semanas (Dieta litogénica Nº 2). A la mitad del grupo se le suministró ácido 3 $\beta$ -araquidilamido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oleico en una dosis de 150 mg/kg/día suspendido en solución salina, mediante sonda intragástrica. A la otra mitad se le suministró de forma similar un volumen igual de solución salina. Después de 4-8 semanas, los animales fueron anestesiados y se extrajo sangre cardíaca para el análisis. El hígado y otros órganos se extirparon. Los niveles de colesterol en suero se determinaron mediante un autoanalizador.

- 50 A otro grupo de ratones consanguíneos macho C57 J/L (Jackson Laboratories, Maine, EE. UU. de A.) de 4-6 semanas de edad que pesaban 20-25 g se les suministró una dieta litogénica (Nº 2) durante 8 semanas y a continuación una dieta regular durante otras 8 semanas. Durante las 8 semanas de la dieta regular, a una parte de los animales se le suministró ácido 3 $\beta$ -araquidilamido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico mediante sonda intragástrica en una dosis de 150 mg/kg/día. Después de un total de 16 semanas, los animales fueron anestesiados y se extrajo sangre cardíaca para el análisis. El hígado y otros órganos se extirparon. Los niveles de colesterol en suero se analizaron como anteriormente. A un tercer grupo de animales se le suministró un dieta regular a lo largo de las 16 semanas y a continuación se analizaron de forma similar.

60

65

# ES 2 328 966 T3

El número de animales de cada grupo y los resultados se dan en la siguiente Tabla 1

TABLA 1

*Colesterol en Suero (% en) de los Animales de Prueba (media + DE)*

Animales	Dieta	Duración (S)	n	Dieta Sola	n	Dieta + BAFAC II
Ratones consanguíneos C67 J/L	Litogénica 2	4	5	270 (21,7)	5	143 (19,8)
“	“	6	6	274 (4,1)	7	125 (10,8)
“	“	8	5	264 (5,8)	5	139 (0,7)
Hámsteres Sirios Dorados	Litogénica 1	10	5	257 (32,7)	5	202 (59,6)
Ratones consanguíneos C57J/L	Litogénica 2 y a continuación regular	8 } 16 8	6	101 (10,1)	7	65 (6,8)
“	Sólo regular	16	4	81 (5,5)		

Los datos suministrados en la Tabla 1 muestran que los BAFACs II reducen notablemente los niveles de colesterol en sangre en numerosos grupos de ratones y hámsteres.

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de fórmula general II

5

W – X – G

10 en la que G es un radical de ácido biliar o sal biliar, que, si se desea, está conjugado en la posición 24 con un aminoácido, W indica uno o dos radicales ácido graso que tienen 14-22 átomos de carbono y X indica un miembro de enlace adecuado o un enlace C=C directo entre dicho radical de ácido biliar o sal biliar y el ácido o los ácidos grasos, en donde dicho miembro de enlace adecuado proporciona un enlace sólido que no es sustancialmente desconjugado por enzimas intestinales y/o bacterianas durante el proceso de absorción del conjugado, con la condición de que dicho enlace no sea un enlace éster,

15 para el uso en la reducción terapéutica del colesterol en la sangre y el cuerpo.

2. El conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el compuesto de fórmula general II el miembro de enlace es NH.

20

3. El conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el compuesto de fórmula general II el ácido graso se selecciona entre ácido behenílico, ácido araquidílico y ácido esteárico.

25

4. El conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula general II es ácido  $3\beta$ -araquidilamido- $7\alpha,12\alpha$ -dihidroxi- $5\beta$ -olan-24-oico.

30

5. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de ácido biliar o sal biliar con ácido graso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el uso en la reducción terapéutica del colesterol en la sangre y el cuerpo.

35

40

45

50

55

60

65