

(11) Número de Publicação: **PT 1547614 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/198 (2009.01) **A61P 1/16** (2009.01)

A61P 3/00 (2009.01) **A61P 3/06** (2009.01)

A61P 3/10 (2009.01) **A61P 5/48** (2009.01)

A61P 43/00 (2009.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.05.28**

(30) Prioridade(s): **2002.05.28 JP 2002154397**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.01.19**
067/2011

(73) Titular(es):

AJINOMOTO CO., INC.

15-1 KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU TOKYO

104-0031

JP

(72) Inventor(es):

YOSHIRO KITAHARA

JP

TOMOHISA OKUTSU

JP

AKIRA MITSUI

JP

AKIRA OKANO

JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA

PT

RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO MEDICINAL PARA INIBIR A EXPRESSÃO DE ATP-CITRATO LIASE E SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA SUPRESSÃO DA EXPRESSÃO DE ATP CITRATO LIASE QUE CONTÉM UM COMPOSTO QUE SUPRIME A EXPRESSÃO DE ATP CITRATO LIASE PELA ADMINISTRAÇÃO IN VIVO. OS COMPOSTOS SUPRIMEM A EXPRESSÃO DE ATP CITRATO LIASE PELA ADMINISTRAÇÃO IN VIVO INCLUEM SECRETAGOGOS DE INSULINA TAIS COMO NATEGLINIDA. ESTA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA É EFICAZ NA PREVENÇÃO, MELHORAMENTO E TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICO, EM PARTICULAR, DESORDENS DO FÍGADO RELACIONADAS COM O METABOLISMO ANORMAL DE LÍPIDOS TAIS COMO FÍGADO GORDO E NASH.

RESUMO

**"Composição medicinal para inibir a expressão de
ATP-citrato liase e sua utilização"**

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para supressão da expressão de ATP citrato liase que contém um composto que suprime a expressão de ATP citrato liase pela administração *in vivo*. Os compostos suprimem a expressão de ATP citrato liase pela administração *in vivo* incluem secretagogos de insulina tais como nateglinida. Esta composição farmacêutica é eficaz na prevenção, melhoramento e tratamento de síndrome metabólico, em particular, desordens do fígado relacionadas com o metabolismo anormal de lípidos tais como fígado gordo e NASH.

DESCRIÇÃO

**"Composição medicinal para inibir a expressão de
ATP-citrato liase e sua utilização"**

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado.

Uma vez que os hábitos dietéticos se ocidentalizaram recentemente, os pacientes com síndrome metabólico que apresentam sintomas de uma severa resistência à insulina, obesidade, hipertensão, hiperlipemias e hiperglicémia e também os pacientes com síndrome X, síndrome de resistência à insulina e síndrome de múltiplos factores de risco estão a aumentar em número. Em particular, os pacientes que têm sintomas relacionados com metabolismo anormal de lípidos tais como obesidade e fígado gordo apresentam um risco elevado de sofrer de esteato hepatite não alcoólica (NASH). Nestas circunstâncias, é um problema importante que seja desenvolvido um método para prevenir, melhorar e tratar essas doenças hepáticas (Gastroenterology, 121:710 (2001)).

Como medicamentos para melhorar o metabolismo anormal de lípidos são conhecidos estatina(s) que são inibidores de HMGCoA, i.e. uma enzima relacionada com a síntese de colesterol, fibratos que activam o factor de transcrição PPAR α e glitazonas que activam PPAR γ . Apesar destes medicamentos terem sido referidos como melhorando a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia com resistência à insulina, não melhoraram o metabolismo anormal de lípidos completo que acompanha o síndrome metabólico. Além disso, apesar de ter sido referido que alguns dos medicamentos descritos acima ou a metformina utilizada como um agente hipoglicémico são também eficazes na NASH (Hepatology, 33: 1338 (2001)), o seu efeito ainda não é satisfatório.

A ATP citrato liase (daqui em diante referida como "ACL") posiciona-se na parte mais a montante da corrente da

via de síntese de gorduras. A ACL é uma enzima que forma acetil CoA utilizada como material de partida na síntese de lípidos nas células a partir de ácido cítrico que é um intermediário na via glicolítica. Como inibidores para esta enzima, foram referidos compostos de microrganismos (A. Antibiot., 50: 729 (1997), Patente Japonesa Kokai No. JP 2001-261682) e análogos de ácido cítrico (Eur. J. Biochem., 202: 889 (1991), J. Med. Chem., 35: 4875 (1992) e J. Med. Chem., 38, 537 (1995)). Foi referido que nesses inibidores as pró-drogas gama-lactona de ácidos (3R,5S)-omega-substituído-3-carboxi-3,5-dihidroxialcanóicos inibem a síntese de colesterol e ácidos gordos pela linha de células do fígado HepG2 e que o colesterol no sangue e o nível de triglicéridos de ratos ou cães pode ser diminuído pela administração *in vivo* das pró-drogas (J. Med. Chem., 41:3582 (1998)). Um agente terapêutico para a hiperlipemias que contém a pró-droga e um método para o tratamento de hiperlipemias com este agente foram aplicados para a patente (WO 93/22304). No entanto, os compostos capazes de controlar o nível de expressão de ACL *per se* pela sua administração *in vivo* ainda não são conhecidos. A expressão de ACL é fisiologicamente elevada quando os hidratos de carbono são tomados após o jejum. É sabido que a expressão é constitutivamente elevada em animais com síndrome metabólica (J. Biol. Chem., 274: 30028 (1999), J. Biol. Chem., 274:35832 (1999) e J. Biol. Chem., 276:38337 (2001)). No entanto, ainda não foi relatada a descoberta de um composto que suprima a expressão elevada de ACL e a utilização deste composto para a prevenção, melhoramento e tratamento de síndrome metabólica, em particular obesidade e doenças do fígado tais como fígado gordo e NASH.

Por outro lado, a nateglinida é um composto capaz de reagir sobre as células β pancreáticas para estimular rapidamente a secreção de insulina (Br. J. Pharmacol., 120: 137 (1997)). A utilização de nateglinida sozinha como agente hipoglicémico (Japanese Patent Kokoku No. Hei 4-15221) ou como um remédio para complicações e neuropatia diabética (WO 0168136) foram relatadas. Foi também relatado que uma combinação de nateglinida com outro medicamento é utilizável para a prevenção, inibição do avanço e tratamento das doenças e condições que se seguem associadas com metabolismo anormal, particularmente diabetes mellitus: hiperglicemia,

hiperinsulinemia, hiperlipemia, resistência à insulina, deficiência no metabolismo da glucose, obesidade, retinopatia diabética, degeneração macular, cataratas, nefropatia diabética, glomeruloesclerose, neuropatia diabética, disfunção erétil, síndrome pré-menstrual, restenose vascular, colite ulcerativa, doença cardíaca coronária, hipertensão, angina, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, desordens da pele e tecido conectivo, ulcerações do pé, acidose metabólica, artrite, osteoporose e deficiência na tolerância à glucose (WO 01/21159, WO 01/26639). No entanto, os efeitos na nateglinida sobre a expressão de ACL não foram relatados. Foi também relatado que a insulina estimula a expressão de ACL ao contrário (Yonsei. Med. J., 35: 25 (1994)). Assim, não foi nunca relatado que a nateglinida suprime a expressão de ACL específica para o síndrome metabólico e que a nateglinida é eficaz nas doenças hepáticas relacionadas com síndrome metabólico, particularmente com metabolismo anormal de lípidos.

Por outro lado, apesar de terem sido relatados muitos casos de resultados clínicos com secretagogo de insulina, os seus efeitos sobre as doenças do fígado e as funções do fígado são ainda desconhecidos. Por exemplo, foi relatado que não foram observadas alterações significativas na função do fígado após a administração durante 30 dias de nateglinida (Drugs R&D; 2(2): 123 (1999)). No entanto, nesta experiência, os pacientes não sofriam de doenças do fígado. Foi relatado que a cirrose hepática não tinha um efeito significativo sobre a farmacocinética da nateglinida (J. Clin. Pharmacol., 40: 634 (2000), Drugs, 60(3): 607 (2000)) e que a nateglinida deve ser administrada cuidadosamente a pacientes com doenças crónicas do fígado porque a exposição total era aumentada em 30% em sujeitos com deficiência hepática moderada (Am J Health-Syst Pharm, 58, 285 (2001)). No entanto, estes relatos não se destinam a descrever os efeitos do medicamento sobre as doenças do fígado. Os valores de teste incremental da função do fígado (GOT, GPT), que foram considerados como estando possivelmente relacionados com a droga em estudo não foram relatados com frequência (Diabetes Care 23; 202 (2000), Diabetes Care 24; 73 (2001), Ann. Pharmacother. 35: 1426 (2001)). No entanto, estes relatos estão também relacionados apenas com a segurança dos medicamentos e os efeitos dos

medicamentos sobre as doenças do fígado não estão aí descritos. Foi também relatado que os níveis de enzimas hepáticas são aumentados com a combinação de nateglinida com tiazolidinadiona (troglitazona) (Am J Health-Syst Pharm, 58 1200 (2001), Diabetes Care 25; 1529 (2002)). No entanto, é aí descrito que este aumento é devido ao tratamento com troglitazona. Designadamente, não foi nunca referido, de todo, que um secretagogo de insulina tal como nateglinida melhora as doenças do fígado ou a função do fígado (níveis de enzimas hepáticas tais como GOT ou GPT).

Revelação da Invenção

Um objectivo da presente invenção é o de proporcionar uma composição para a prevenção, melhoramento e tratamento de NASH.

Outro objectivo da presente invenção é o de proporcionar uma composição para a prevenção, melhoramento e tratamento de outras desordens do fígado.

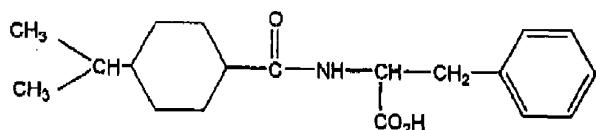
Tal como descrito acima, o desenvolvimento de um medicamento possuindo um novo mecanismo de acção e que seja eficaz na prevenção, melhoramento e tratamento do síndrome metabólico, particularmente das doenças do fígado com metabolismo anormal de lípidos é exigido.

Após investigações intensivas desenvolvidas com a finalidade de resolver os problemas descritos acima, os inventores verificaram que a elevação da expressão da ACL do fígado específica para o síndrome metabólico é reconhecida no nível de expressão do gene em ratos Goto-Kakizaki (aqui seguidamente referidos como "ratos GK") que sofrem de hiperglicemia provocada por uma secreção insuficiente de insulina em resposta a glucose e que surpreendentemente, quando um secretagogo de insulina, particularmente aquele que tem um efeito rápido tal como uma meglitinida, e.g. nateglinida, é administrado, a expressão elevada de ACL no fígado de ratos GK pode ser suprimida. A presente invenção foi completada com base nesta constatação.

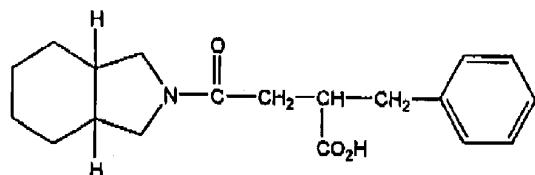
A diabetes é considerada como sendo um dos fenotipos do síndrome metabólico. Foi confirmado que quando nateglinida foi administrada durante 3 meses a pacientes que sofrem de diabetes e que apresentam fígado gordo ou insuficiências moderadas do fígado, a GOT e GPT que são índices das funções do fígado desses pacientes foram melhorados.

Designadamente, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende uma meglitinida, para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado, a meglitinida sendo seleccionada de entre:

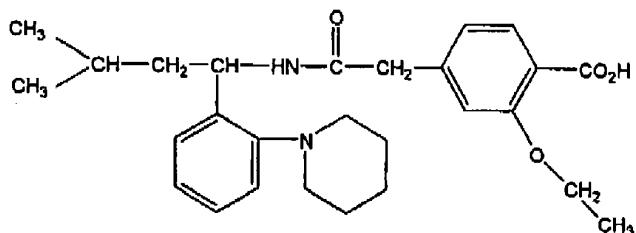
nateglinida, de fórmula:



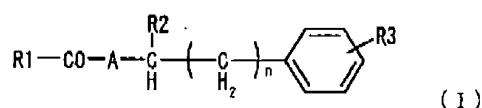
KAD-1229, de fórmula:



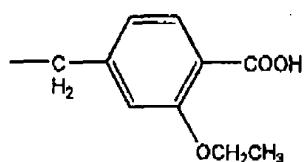
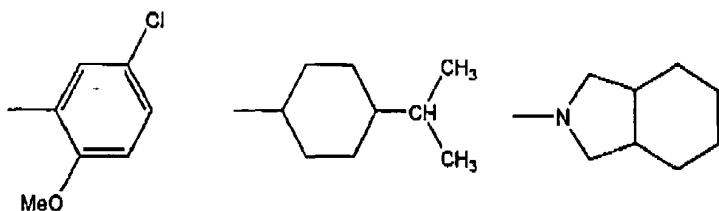
repaglinida de fórmula:



e compostos de fórmula (I):



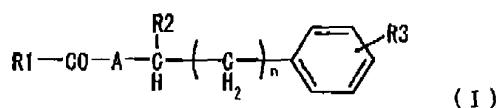
em que R1 representa um grupo representado pela fórmula seguinte:



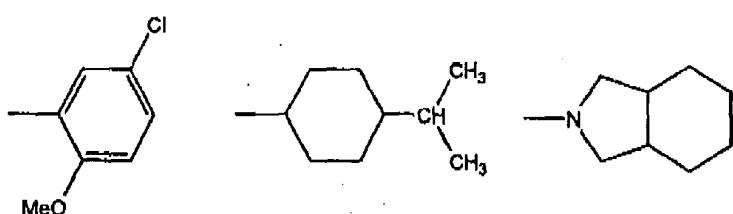
R2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou grupo etilo, R3 representa átomo de hidrogénio, grupo carboxilo ou grupo 1-piperidilo, A representa grupo NH ou CH₂, e n representa 0 ou 1.

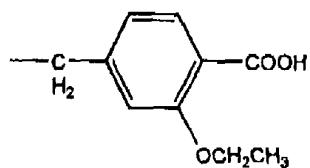
A presente invenção proporciona também a utilização do composto descrito acima para a produção de uma composição para a prevenção, melhoramento e tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado.

Os compostos utilizados na presente invenção para a supressão da expressão de ACL incluem os de fórmula geral (I) seguinte (Hormone and Metabolic Research Journal, Vol. 27, 263-266 (1995))



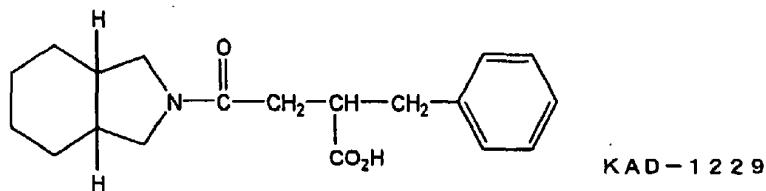
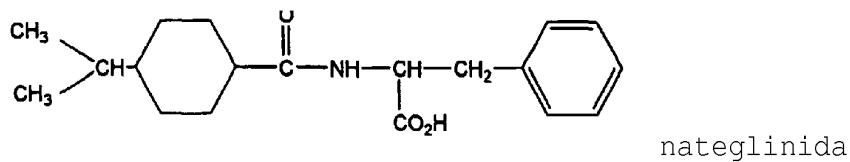
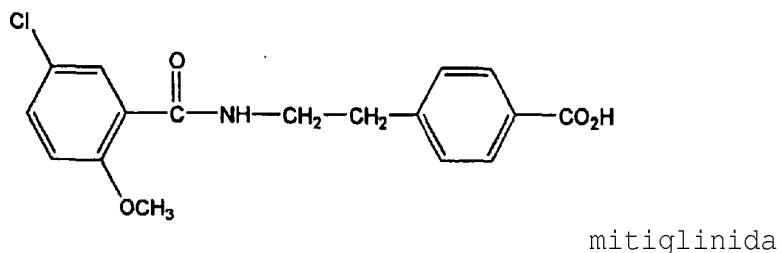
em que R1 representa um grupo representado pela fórmula seguinte:

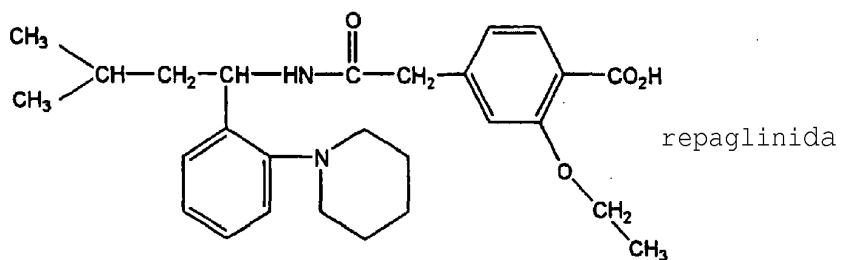




R2 representa átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior tal como grupo metilo ou grupo etilo, R3 representa átomo de hidrogénio, grupo carboxilo ou grupo 1-piperidilo, A representa grupo NH ou CH₂, e n representa 0 ou 1.

Os compostos mais preferidos são derivados de D-fenilalanina tais como (-)-N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina (aqui em seguida referida como "nateglinida"), derivados de ácido benzilsuccínico tais como mitiglinida e derivados de ácido benzóico tais como repaglinida. Destes, o composto mais preferido é nateglinida:





Na presente invenção, os compostos descritos acima são utilizáveis quer sozinhos quer em combinação com pelo menos um de agentes hipoglicémicos e agente terapêutico para hiperlipemias. Os agentes hipoglicémicos incluem, por exemplo, insulina e derivados de insulina tais como lispro e glargina, sulfonilureias tais como tolbutamida, gliclazida, glibenclamida e glimepirida, inibidores de α -glucosidase tais como acarbose, voglibose e miglitol, sensibilizadores de insulina tais como biguanidas, e.g. metformina e fenformina, tiazolidinas, e.g. pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona e agonistas e antagonistas de PPAR γ que tenham estruturas não tiazolidina tais como GI-262570, JTT-501, YM-440, NN-622 e KRP-297, agonistas do receptor β 3 de adrenalina tais como AJ-9677, agonistas do tipo insulina tais como CLX-0901, agonistas de GLP-1 tais como GLP-1, Exendin-4 e NN-2211, inibidores de DPP-IV tais como DPP-728A, inibidores de SGLT tais como T-1095 e inibidores de ACC.

Os agentes terapêuticos para a hiperlipemia, que diminui os lípidos no sangue, incluem inibidores de HMG-CoA reductase tais como pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina e itavastatina, fibrato tal como simfibrato, clofibrato, clinofibrato, bezafibrato e fenofibrato, resinas de permuta aniónica tais como colestimida e colestiramina, e preparações de ácido nicotínico tais como nicomol e niceritrol. Utilizando uma combinação destes, o efeito da presente invenção pode ser ainda melhorado. Essa combinação é muito eficaz no síndrome metabólico, em particular, no metabolismo anormal de lípidos. O termo "combinação" significa que dois deles estão contidos numa composição farmacêutica ou que duas composições farmacêuticas contendo um ingrediente diferente são administradas aos pacientes ao mesmo tempo ou com um intervalo.

Apesar da dose do composto que suprime a expressão de ACL na composição farmacêutica, agente hipoglicémico e/ou agente terapêutico para hiperlipemia não estar particularmente limitada, o teor do composto que suprime a expressão de ACL na composição é de preferência de 0,1 a 99% em peso e o do agente hipoglicémico e/ou agente terapêutico para a hiperlipemia é de preferência de 1 a 99,9% em peso.

A composição farmacêutica da presente invenção pode conter, em adição aos ingredientes mencionados acima, várias substâncias farmacologicamente permitidas (como adjuvantes) para a preparação (daqui em diante referidas como veículos farmaceuticamente permitidos). Os materiais para a preparação podem ser seleccionados adequadamente dependendo da forma de dosagem da preparação. Incluem, por exemplo, excipientes, diluentes, aditivos, desintegrantes, ligantes, agentes de revestimento, lubrificantes, agentes deslizantes, agentes de vitrificação, aromatizantes, agentes edulcorantes e solubilizantes. Exemplos dos materiais para a preparação incluem carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, manitol e outros sacáridos, talco, proteína de leite, gelatina, amido, celulose e seus derivados, óleos animais, óleos vegetais, polietilenoglicol e solventes tais como água esterilizada e álcoois monohídricos ou polihídricos, e.g. glicerol.

A composição farmacêutica da presente invenção é eficaz para a prevenção, melhoramento e tratamento de várias desordens do fígado incluindo NASH.

A preparação farmacêutica da presente invenção pode ser preparada de forma adequada para vários métodos de administração tais como administração oral, administração intraperitoneal, administração percutânea, e administração por inalação. Concretamente, a preparação farmacêutica pode apresentar-se numa forma sólida ou líquida adequada tal como grânulos, pós, comprimidos revestidos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositórios, xarope, sumo, suspensão, emulsão, agente em gotas, solução para injecção e uma preparação capaz de prolongar a libertação do agente activo.

A dose do composto (ingrediente activo) que suprime a expressão de ACL utilizada para o medicamento da presente invenção é determinada de forma adequada dependendo da variedade do composto que suprime a expressão de ACL, do tipo de complicaçāo, da extensāo dos sintomas da complicaçāo e neuropatia, da forma de dosagem e dos efeitos secundários da preparaçāo e do seu grau. Por exemplo, quando uma preparaçāo que contém nateglinida como ingrediente activo é administrada oralmente, a sua dose é de preferência de cerca de 10 mg a 10 g, com maior preferência de cerca de 30 mg a 1 g e com muita preferência de cerca de 90 a 270 mg em termos do peso líquido de nateglinida. A dose pode ser ainda aumentada quando o paciente se encontra sob condições sérias. Quanto ao número de vezes e à altura da medicação, o medicamento pode ser administrado uma vez/vários dias ou uma vez por dia. Usualmente, o medicamento é administrado várias vezes por dia, por exemplo 2 a 4 vezes por dia, de preferência antes da refeição. Na administração parentérica tal como na administração intravenosa, a dose pode ser de cerca de 1/10 a 1/20 da dose na administração oral.

Quando um dos agentes hipoglicémicos e agentes terapêuticos para a hiperlipemias é utilizado ou quando dois ou mais deles são utilizados na forma de uma mistura ou em combinação, a dose ou a quantidade de cada um deles pode ser a mesma que a do agente hipoglicémico e/ou agente terapêutico para hiperlipemias ou cada um dos medicamentos já desenvolvidos ou em desenvolvimento como medicamentos possuindo os efeitos pretendidos.

Os Exemplos que se seguem ilustrarão mais completamente a presente invenção.

Exemplo 1

O efeito de nateglinida sobre a expressão de ACL no fígado foi analisado com chips de ADN.

Na Experiência 1, metilcelulose ou 50 mg/kg de nateglinida suspensa em metilcelulose foram administrados oralmente a ratos Wistar normais que tinham permanecido em jejum durante a noite. Uma hora após a administração, o

fígado foi retirado de cada rato e congelado. O ARN total foi extraído com um kit RNeasy (Qiagen Co. Ltd). Uma sonda de ARNc biotinilada foi preparada por um método padrão e em seguida foi hibridizada para um arranjo de genoma de rato U34 (Affymetrix Co. Ltd). A quantidade de ARNc hibridizado para o gene de ACL de rato (GenBank ID: J05210) foi analisada com software Microarray Suite 5.0 (Affymetrix Co. Ltd).

Também na Experiência 2, 1 g/kg de glucose, 50 mg/kg de nateglinida ou ambos de glucose e nateglinida foram administrados oralmente a ratos Wistar e ratos GK que tinham permanecido em jejum durante a noite. Uma hora após a administração o fígado foi removido de cada rato e a expressão do nível de ACL foi analisada com chips de ADN da mesma maneira que na Experiência 1.

Tabela 1

(Experiência 1)

Grupo	Rato	Glucose	Nateglinida	Análise 1	Análise 2
1	Wistar	-	-	96,2	459,3
2	Wistar	-	+	144,4	543,6

(Experiência 2)

Grupo	Rato	Glucose	Nateglinida	Análise 1	Análise 2
1	Wistar	-	-	79,2	257,3
2	Wistar	+	-	63,5	282
3	GK	-	-	139,6	452,5
4	rato GK	+	-	139,6	416,7
5	rato GK	+	+	66,4	189,9

O nível de expressão de ACL do fígado foi constitutivamente elevado em ratos GK em comparação com ratos Wistar normais (Experiência 2, 1vs3).

Considera-se que a carga de glucose em ratos normais aumenta o nível de glucose no sangue e provoca também uma secreção de insulina portal normal. No entanto, mesmo quando ratos normais foram expostos a glucose elevada e insulina elevada, o nível de expressão dos genes de ACL no fígado não

foi suprimido uma hora após a administração (Experiência 2, 1vs2). Também em ratos GK, não foi encontrada mudança significativa na expressão de ACL no fígado pela carga com glucose (Experiência 2, 3vs4). Quando a nateglinida foi administrada a ratos Wistar normais, não foi reconhecida uma supressão significativa do nível de ARNm de ACL no fígado (Experiência 1).

Pelo contrário, quando a nateglinida foi administrada a ratos GK (Experiência 2, 3,4vs5), surpreendentemente, o nível elevado de expressão de ACL foi significativamente suprimido e retornou ao nível normal. Pela administração de nateglinida, observou-se um aumento transiente do nível de insulina na veia portal do rato GK.

Assim, foi confirmado que pela administração de nateglinida, o nível elevado de expressão de ACL no fígado de ratos GK foi notavelmente melhorado.

Exemplo 2

Administrou-se oralmente nateglinida a pacientes com diabetes tipo 2 três vezes por dia, numa dose de usualmente 90 mg/dia antes das refeições, durante 12 semanas. As concentrações no sangue de GOT e GPT foram determinadas como índices da função do fígado na semana 0 e na semana 12.

Na análise 1, foram analisados os resultados obtidos pela administração oral de nateglinida a 53 pacientes com diabetes tipo 2 cada um tendo fígado gordo, durante 12 semanas. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

	semana 0	Semana 12	Δ (0 a 12 semanas)	p
GOT (IU/L)	58,4±34,4	33,8±22,9	24,7±12,4	<0,05
GPT (IU/L)	77,2±55,9	44,0±29,7	33,2±31,0	<0,05

Os níveis de GOT e GPT após a administração de nateglinida tiveram uma diminuição estatisticamente significativa, em comparação com os níveis antes da sua administração.

Em 5 casos com fígado gordo e com problemas de fígado do tipo NASH (GOT, GPT \geq 51 IU/L, GPT>GOT,), o valor de GOT foi reduzido de $138,6 \pm 56,0$ para $83,6 \pm 41,5$, e o valor de GPT foi reduzido de $242,6 \pm 112,8$ para $57,8 \pm 59,2$.

Na análise 2, foram analisados os resultados obtidos pela administração oral de nateglinida a 16 casos de diabetes tipo 2 tendo desordens do fígado (GOT, GPT \geq 51 IU/L). os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

	Semana 0	Semana 12	Δ (0 a 12 semanas)	p
GOT (IU/L)	$133,3 \pm 51,3$	$85,4 \pm 40,9$	$47,8 \pm 37,9$	$<0,05$
GPT (IU/L)	$217,3 \pm 94,1$	$80,2 \pm 53,4$	$137,0 \pm 43,4$	$<0,05$

Na comparação de GOT e GPT antes da administração de nateglinida com aqueles após a sua administração, foi reconhecido um abaixamento estatisticamente significativo em ambos GOT e GPT.

Foi assim sugerido que a função do fígado de pacientes com fígado gordo, NASH ou desordens do fígado pode ser melhorada pela administração de nateglinida.

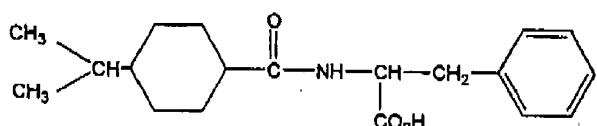
Assim, a nateglinida pode ser encarada como um medicamento para a prevenção, melhoramento ou tratamento de desordens do fígado causadas por síndrome metabólico, particularmente metabolismo anormal dos lípidos.

A presente invenção pode proporcionar medicamentos para a prevenção, melhoramento, tratamento, etc, de síndrome metabólico, fígado gordo, NASH e desordens do fígado, métodos para a utilização dos medicamentos (e.g. método de administração para o tratamento destas doenças) e utilização dos compostos, capazes de supressão da expressão de ACL para este fim, para a preparação do medicamento. Em particular, a nateglinida é encarada como o composto para a supressão da expressão de ACL.

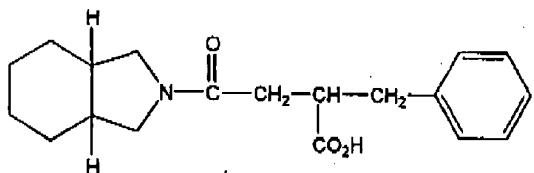
REIVINDICAÇÕES

1 - Composição farmacêutica que comprehende uma meglitinida, para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado, a meglitinida sendo seleccionada de entre:

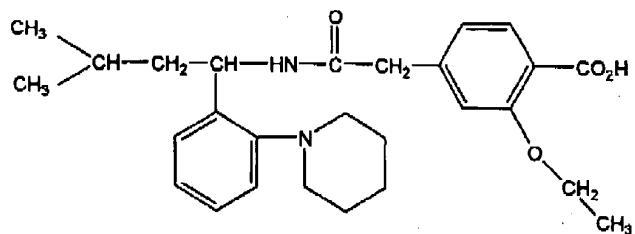
nateglinida, de fórmula:



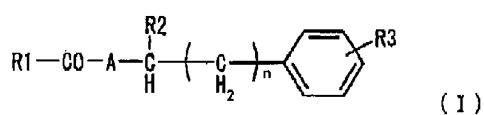
KAD-1229, de fórmula:



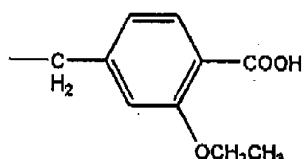
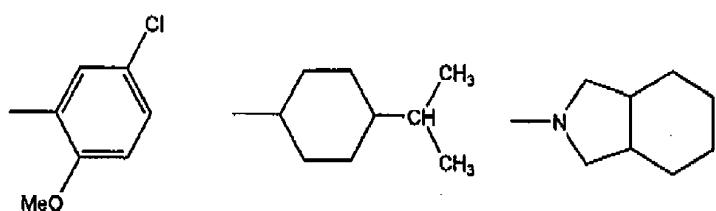
repaglinida de fórmula:



e compostos de fórmula (I):



em que R_1 representa um grupo representado pela fórmula seguinte:



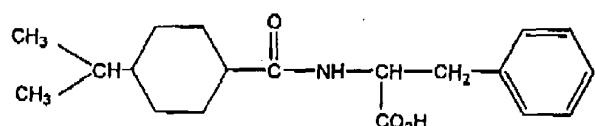
R2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou grupo etilo, R3 representa átomo de hidrogénio, grupo carboxilo ou grupo 1-piperidilo, A representa grupo NH ou CH₂ e n representa 0 ou 1.

2 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra perturbação do fígado, em que a meglitinida é nateglinida.

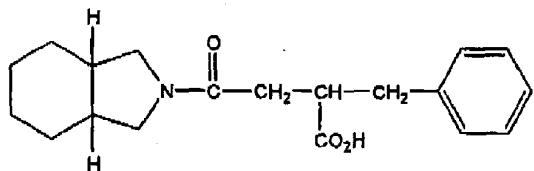
3 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2 para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH.

4 - Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado, em que a dita composição contém ainda pelo menos um de agentes hipoglicémicos ou agentes terapêuticos para a hiperlipemias.

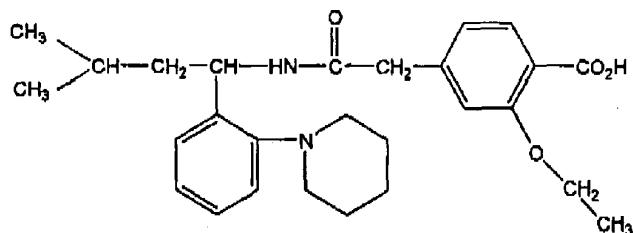
5 - Utilização de uma meglitinida seleccionada de entre:
nateglinida, de fórmula:



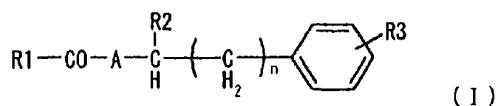
KAD-1229, de fórmula:



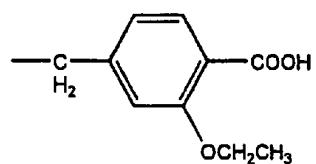
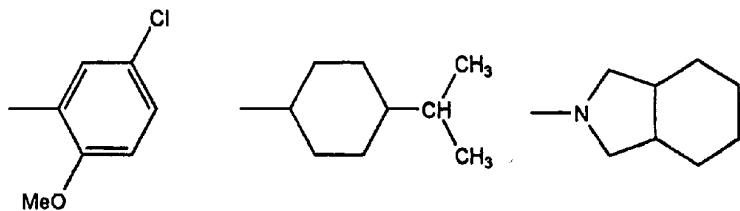
repaglinida de fórmula:



e compostos de fórmula (I):



em que R1 representa um grupo representado pela fórmula seguinte:



R2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou grupo etilo, R3 representa átomo de hidrogénio, grupo carboxilo ou grupo 1-piperidilo, A representa grupo NH ou CH₂ e n representa 0 ou 1, na manufatura de uma composição para utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH ou de outra desordem do fígado.

6 - Utilização de acordo com a reivindicação 5 em que a meglitinida é nateglinida.

7 - Utilização de acordo com a reivindicação 5 ou com a reivindicação 6, em que a composição se destina a utilização na prevenção, alívio ou tratamento de NASH.

8 - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, em que a composição contém ainda pelo menos um de agentes hipoglicémicos ou agentes terapêuticos para a hiperlipemias.

Lisboa, 2011-03-30