

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 631**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2018 PCT/EP2018/071478**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2019 WO19030268**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2018 E 18749805 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023 EP 3664833**

54 Título: **Agonistas del receptor de GLP-1/glucagón en el tratamiento de la enfermedad de la esteatosis hepática y la esteatohepatitis**

30 Prioridad:

09.08.2017 EP 17306059

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

14.11.2023

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**KANNT, AIMO;
BIELOHUBY, MAXIMILIAN;
ELVERT, RALF;
WAGNER, MICHAEL;
BOSSART, MARTIN;
HAACK, TORSTEN;
KEIL, STEPHANIE y
SEIZ, WERNER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 953 631 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

Agonistas del receptor de GLP-1/glucagón en el tratamiento de la enfermedad de la esteatosis hepática y la esteatohepatitis

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está definida por las reivindicaciones 1-10, y se refiere al uso médico de agonistas específicos del receptor de GLP-1/glucagón en la prevención y/o el tratamiento de esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), particularmente hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

Antecedentes de la invención

La esteatosis hepática es una afección crónica caracterizada por un depósito excesivo de triglicéridos hepáticos. Puede deberse a múltiples causas, estando las dos formas principales relacionadas con el consumo excesivo de alcohol o la desregulación metabólica en ausencia de una ingesta excesiva de alcohol. Esta última ha sido denominada esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD). Comúnmente se relaciona con el síndrome metabólico y sus componentes individuales (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, e hipertensión). El espectro de NAFLD varía desde la esteatosis hepática aislada, también conocida como hígado graso no alcohólico (NAFL), pasando por la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), caracterizada por la acumulación de triglicéridos hepáticos, lesión hepatocelular e inflamación lobulillar, hasta la fibrosis hepática. Es de destacar que la fibrosis puede estar presente en varios grados en pacientes con NASH. La presencia de NASH con fibrosis es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis y potencialmente de carcinoma hepatocelular (Hagström et al., Journal of Hepatology 2017, vol. 67, pp. 1265-1273).

NAFLD es una afección común; se ha estimado que la prevalencia mundial llega al 25% (Younossi et al, Hepatology 2016, vol. 64, pp. 73-84). La transición de NAFL como una afección relativamente benigna a NASH y especialmente la progresión de la fibrosis se han relacionado con un aumento en el riesgo de mortalidad general (véase, por ejemplo, Dulai et al, Hepatology 2017, vol. 65, pp. 1557-1565).

La liraglutida es un análogo modificado químicamente comercializado del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en el que, entre otras modificaciones, un ácido graso se une a una lisina en la posición 20 lo que conduce a una duración prolongada de la acción (Drucker et al., Nature Drug Disc. Rev. 2010, vol. 9, pág. 267-268; Buse et al., Lancet 2009, vol. 374, pág. 39-47).

La secuencia de aminoácidos de liraglutida se muestra como SEQ ID NO.: 4: H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K((S)-4-Carboxi-4-hexadecanoil-amino-butiril-)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G-OH (SEQ ID NO.:4)

La liraglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1 (GLP1R). Se ha demostrado que tales agonistas de GLP1R reducen la glucosa en sangre y reducen el peso corporal. Además, el tratamiento de pacientes obesos con NASH comprobada por biopsia con el agonista de GLP1 R liraglutida condujo a la resolución de la NASH en el 39% de los pacientes, en comparación con el 9% con placebo (Armstrong et al., BMJ Open 2013, vol. 3, e003995; Armstrong et al, Lancet 2016, vol. 387, pp.679-690).

Un análogo sintético pegilado de la oxintomodulina, un agonista dual de los receptores de GLP-1 y glucagón, aunque con una afinidad reducida en comparación con los agonistas individuales de GLP-1 y glucagón, se evaluó en un modelo de roedores con NASH (Valdecantos et al., Hepatology 2017, vol. 65, pp. 950-968). El análogo, denominado G49 y con una longitud de 29 aminoácidos, se analizó en micromatrices y regeneración hepática después de hepatectomía parcial (PH).

El documento WO 2014/056872 A1 (también publicado como documento US 2014/0100156 A1) y el documento WO 2018/100174 A1, que se incorporan aquí como referencia, describen derivados de exendina-4 que activan el receptor de GLP-1 y de glucagón. En estos derivados de exendina-4, entre otras sustituciones, la metionina en la posición 14 se reemplaza por un aminoácido que porta un grupo NH₂ en la cadena lateral, que además está sustituido con un resto no polar (por ejemplo, un ácido graso opcionalmente combinado con un enlazador).

Los documentos WO 2014/096145 A1 y WO 2016/198624 A1 se refieren a análogos peptídicos de exendina-4 que activan el receptor de GLP-1 y de GIP, y opcionalmente el receptor de glucagón, y a su uso médico, por ejemplo en el tratamiento de trastornos del síndrome metabólico, incluyendo diabetes y obesidad, así como la reducción de la ingesta excesiva de alimentos.

El documento WO 2014/096145 A1 se refiere principalmente a compuestos modificados lipofílicamente, mientras que los compuestos del documento WO 2016/198624 A1 no contienen una modificación lipófila.

El documento US 2017/0114115 A1 se refiere a compuestos con una duración prolongada de acción en el receptor de glucagón en comparación con el glucagón nativo. Se proporcionan específicamente agonistas del receptor de glucagón con modificaciones en la estructura del glucagón nativo introducidas para agonizar selectivamente al receptor de glucagón durante un período de tiempo prolongado.

Hasta el momento, las autoridades médicas no han aprobado ningún tratamiento farmacológico de una afección perteneciente al espectro de NAFLD. Por lo tanto, existe una gran necesidad de identificar fármacos nuevos, seguros y eficaces que puedan detener o revertir el curso temporal hacia la fibrosis o cirrosis avanzada. Una intervención médica potencialmente útil debe tener en cuenta la reversibilidad de la enfermedad, la viabilidad de identificar a los pacientes respectivos, y el beneficio del tratamiento previsto, la duración de la intervención necesaria para mostrar los resultados, y el perfil de seguridad del medicamento.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporciona aquí el uso médico de agonistas duales específicos del receptor de GLP-1/glucagón en la prevención y/o el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), en particular hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos peptídicos de fórmula A o sus sales o solvatos, que derivan de la exendina-4 y (a diferencia de la exendina-4) activan potentemente tanto el receptor de GLP-1 como el de glucagón (por ejemplo documento WO2014/056872 A1), se pueden usar de forma eficaz en el tratamiento de enfermedades hepáticas específicas como NAFLD, en particular NASH. Todos los compuestos de fórmula A están estrechamente relacionados estructuralmente, tienen una longitud de 39 aminoácidos, un extremo C amidado, y comparten una identidad global de 33 aminoácidos, incluyendo una lisina en la posición X14 con una modificación lipófila.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto o sal o solvato del mismo que tiene la fórmula general A

His-(D-Ser)-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X14-X15-X16-X17-
X18-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-
Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

en la que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- (γE-Palm) y (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butilil- (γE-Stea);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser o Glu;

X17 es Lys, Arg, o Gln;

X18 es Ala, Arg o Leu;

X20 es Gln o Lys; y

X28 es Ala o Asn;

para uso en un método para prevenir y/o tratar NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

En ciertas realizaciones, el compuesto o sal o solvato del mismo es un compuesto de fórmula A, en la que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- (γE-Palm) y (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butilil- (γE-Stea);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser o Glu;

X17 es Lys o Gln;

X18 es Ala o Leu;

X20 es Gln o Lys; y

X28 es Ala.

En otras realizaciones, el compuesto o sal o solvato del mismo es un compuesto de fórmula A, en la que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-(γE-Palm);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser;

X17 es Lys o Arg;

X18 es Ala o Arg;

X20 es Gin; y

X28 es Ala o Asn.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto es uno cualquiera de SEQ ID NO.: 1, SEQ ID NO.: 2, o SEQ ID NO.: 3, o una de sus sales o solvatos.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula A tiene una alta solubilidad a un pH ácido, particularmente entre 3,5 y 5,5, más particularmente alrededor de 4,5, y/o un pH fisiológico, particularmente alrededor de 7,4, y en el que dicha solubilidad a dicho pH ácido y/o fisiológico es al menos 0,5 mg/ml.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A como agente activo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para prevenir y/o tratar NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD. La composición farmacéutica puede, según algunas realizaciones, administrarse por vía parenteral, particularmente inyectada.

Según algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en combinación con al menos un ingrediente terapéuticamente activo adicional. La composición farmacéutica y el ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse por separado, simultáneamente, o secuencialmente. La composición farmacéutica y el ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse en diferentes momentos, diferentes frecuencias, y por diferentes vías.

Dentro de la indicación general de la enfermedad hepática metabólica (caracterizada por el depósito de grasa hepática), se pretende en particular usar el compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A o la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto en un método para prevenir y/o tratar la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD). En otra realización, el estado patológico a prevenir y/o tratar es hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

Según ciertas realizaciones, el compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A o la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto es para uso en un método para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), particularmente NASH asociada con fibrosis.

Según ciertas realizaciones, el compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A o la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto es para uso en un método para prevenir y/o tratar simultáneamente NASH y afecciones patológicas adicionales o factores de riesgo, particularmente obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2.

Descripción detallada de la invención

Como ya se mencionó, la presente invención se refiere a proporcionar un nuevo uso médico, a saber, la prevención y/o el tratamiento de NAFLD, particularmente NASH, de compuestos agonistas duales del receptor de GLP-1/glucagón de fórmula A.

Los compuestos de fórmula general A (His-(D-Ser)-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂) o sus

respectivas sales o solvatos son péptidos que tienen una longitud de 39 aminoácidos y una modificación de la cadena lateral lipófila en el grupo de ϵ -amino del resto de lisina en la posición X14 (K14).

Las secuencias de aminoácidos de la presente invención se describen usando los códigos convencionales de una letra y tres letras para los aminoácidos de origen natural. Los compuestos peptídicos de fórmula A según la presente invención comprenden una cadena principal lineal de ácidos aminocarboxílicos unidos por enlaces peptídicos, es decir, carboxamida. Los ácidos aminocarboxílicos pueden ser ácidos α -aminocarboxílicos, por ejemplo ácidos L- α -aminocarboxílicos, a menos que se indique lo contrario.

Todos los compuestos de fórmula A muestran una identidad de secuencia en 33 de los 39 aminoácidos, es decir, alrededor de 85%, y tienen un extremo N no modificado así como un extremo C amidado. La modificación de la cadena lateral en el grupo ϵ -NH₂ de K14 se selecciona de dos alternativas, a saber, (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-(γ E-Palm) y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-(γ E-Stea). Las fórmulas de γ E-Palm y γ E-Stea se representan en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Fórmulas estructurales de modificaciones de cadenas laterales lipófilas (R = punto de unión a ϵ -NH₂ de X14)

comp.	Fórmula
γ E-Palm	
γ E-Stea	

Sólo en seis posiciones (X15, X16, X17, X18, X20 y X28), los aminoácidos son variables, y se seleccionan en cada caso de un máximo de tres alternativas. Específicamente, X15 puede ser ácido aspártico (Asp) o ácido glutámico (Glu), X16 puede ser serina (Ser) o ácido glutámico (Glu), X17 puede ser lisina (Lys), arginina (Arg) o glutamina (Gln), X18 puede ser alanina (Ala), arginina (Arg) o leucina (Leu), X20 puede ser glutamina (Gln) o lisina (Lys), y X28 pueden ser alanina (Ala) o asparagina (Asn).

En algunas realizaciones de los compuestos o sales o solvatos de fórmula A, X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- (γ E-Palm) y (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril- (γ E-Stea);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser o Glu;

X17 es Lys o Gin;

X18 es Ala o Leu;

X20 es Gln o Lys; y

X28 es Ala.

En otras realizaciones de los compuestos o sales o solvatos de fórmula A, X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-(γ E-Palm);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser;

X17 es Lys o Arg;

X18 es Ala o Arg;

X20 es Gln; y

X28 es Ala o Asn.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula A es uno cualquiera de SEQ ID NO.: 1, 2 o 3, o una de sus sales o solvatos.

En ciertas realizaciones preferidas, el derivado de exendina-4 aislado de fórmula A o su sal o solvato tiene la secuencia de aminoácidos H-dS-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-Palm)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEQ ID NO.: 1), con dS = D-serina. Los compuestos de SEQ ID NO.: 1 y sus sales y solvatos son particularmente adecuados para uso en medicina humana, debido a que muestran una buena unión a los receptores de GLP-1 y glucagón humanos.

Según otras realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula A o sal o solvato del mismo tiene la secuencia de aminoácidos H-dS-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-Palm)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEQ ID NO.: 2).

Según aún otras realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula A o su sal o solvato tiene la secuencia de aminoácidos H-dS-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-Stea)-D-E-Q-L-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (SEQ ID NO.: 3).

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor de GLP-1 y glucagón según se determina por la observación de que son capaces de estimular la formación de AMPc intracelular.

Según algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una actividad relativa de al menos 0,1%, al menos 0,2%, al menos 0,3%, o al menos 0,4% en comparación con la de GLP-1(7-36) en el receptor de GLP-1. Además, los compuestos muestran una actividad relativa de al menos 0,1%, al menos 0,2%, al menos 0,3%, al menos 0,4%, o al menos 0,5% en comparación con la de glucagón natural en el receptor de glucagón.

El término "actividad", como se usa aquí, se refiere particularmente a la capacidad de un compuesto para activar el receptor de GLP-1 humano y el receptor de glucagón humano. En particular, el término "actividad", como se usa aquí, se refiere a la capacidad de un compuesto para estimular la formación de AMPc intracelular. La expresión "actividad relativa", como se usa aquí, se entiende que se refiere a la capacidad de un compuesto para activar un receptor en una cierta relación en comparación con otro agonista del receptor o en comparación con otro receptor. La activación de los receptores por parte de los agonistas (por ejemplo midiendo el nivel de AMPc) se describe en los documentos WO2014/056872 A1 o WO 2018/100174 A1.

Según una realización, los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ para el receptor de GLP-1 humano (receptor de hGLP-1) de 200 picomoles por litro (pmol/l) o menos, 50 pmol/l o menos, o 5 pmol/l o menos.

Según una realización, los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ para el receptor de glucagón humano (receptor de hglucagón) de 200 picomoles por litro o menos, 50 pmol/l o menos, o 10 pmol/l o menos.

Según otra realización, los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ para el receptor de hGLP-1 de 200 pmol/l o menos, 50 pmol/l o menos, o 5 pmol/l o menos, y/o una EC₅₀ para el receptor de hGlucagón de 200 pmol/l o menos, 50 pmol/l o menos, o 10 pmol/l o menos.

En aún otra realización, la EC₅₀ para ambos receptores, es decir, para el receptor de hGLP-1 y el receptor de hGlucagón, es 100 pmol/l o menos, 50 pmol/l o menos, o 10 pmol/l o menos. la EC₅₀ para el receptor de hGLP-1 y el receptor de hGlucagón se puede determinar como se describe en la sección Métodos del documento WO 2014/056872 A1.

El compuesto de fórmula A puede estar en forma de sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, por ejemplo un hidrato. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa sales de los compuestos de fórmula A que son seguras y eficaces para uso en mamíferos, particularmente seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos y sales básicas. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de cloruro, sulfato, hidrogenosulfato, (hidrógeno)fosfato, acetato, citrato, tosilato, o mesilato. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales con cationes inorgánicos, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, y sales con cationes orgánicos tales como sales de amina. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20^a ed.) ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippencott Williams & Wilkins o en Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, ed. P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 2002, publicado conjuntamente por Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, y Wiley-VCH, Weinheim, Alemania.

El término "solvato" significa complejos de los compuestos de la invención o sus sales con moléculas de disolvente, por ejemplo moléculas de disolvente orgánico y/o agua. En algunas realizaciones, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula A o sus sales o solvatos en particular pueden tener una alta solubilidad a un pH ácido y/o a un pH fisiológico. Un pH ácido está típicamente por debajo de 7,0, particularmente $\leq 5,5$. Más particularmente, un pH ácido en el contexto de la invención está entre 3,5 y 5,5, aún más particularmente alrededor de 4,5. El pH fisiológico en seres humanos se encuentra entre 7,35 y 7,45, en particular alrededor de 7,4. En algunas realizaciones, los compuestos o sales o solvatos de fórmula A muestran una alta solubilidad a un pH fisiológico o a un pH ácido.

En ciertas realizaciones, los compuestos o sales o solvatos de fórmula A muestran una alta solubilidad tanto a pH fisiológico como a pH ácido. Por ejemplo, los compuestos de fórmula A muestran una alta solubilidad tanto a pH 7,4 como a pH 4,5. "Alta solubilidad", como se usa aquí, se refiere particularmente a una solubilidad de un compuesto dado en disolución acuosa a 25°C de al menos 0,5 mg/ml, al menos 1,0 mg/ml, al menos 5,0 mg/ml, o más. En ciertas realizaciones, la solubilidad de un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos es > 1000 mg/ml en disolución acuosa a 25°C tanto a un pH ácido de 4,5 como a un pH fisiológico de 7,4.

Un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos también puede estar presente como ingrediente activo en una composición farmacéutica.

La expresión "composición farmacéutica" indica una mezcla que contiene ingredientes que son compatibles cuando se mezclan y que pueden administrarse. Una composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos. Además, la composición farmacéutica puede incluir vehículos, amortiguadores, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, disolventes, adyuvantes, ajustadores de tonicidad, emolientes, expansores, conservantes, estabilizadores físicos y químicos, por ejemplo tensioactivos, antioxidantes, y otros componentes, ya sean considerados ingredientes activos o inactivos. Se puede encontrar orientación para los expertos en la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20ª ed.) ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippencott Williams & Wilkins y en R. C. Rowe et al. (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, mayo 2013 actualizado.

Los compuestos de fórmula A de la presente invención, o sus sales o solvatos, se administran particularmente junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable como parte de una composición farmacéutica. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un vehículo que es fisiológicamente aceptable (por ejemplo, pH fisiológicamente aceptable) al tiempo que retiene las propiedades terapéuticas de la sustancia con la que se administra. Los vehículos farmacéuticos estándar aceptables y sus formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20ª ed.) ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippencott Williams & Wilkins y en R. C. Rowe et al. (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, mayo 2013 actualizado. Un ejemplo de vehículo farmacéuticamente aceptable es la disolución salina fisiológica.

En una realización, los vehículos se seleccionan del grupo de amortiguadores (por ejemplo, citrato/ácido cítrico, amortiguador de fosfato tal como amortiguador de fosfato de sodio), agentes acidificantes (por ejemplo, ácido clorhídrico), agentes alcalinizantes (por ejemplo, hidróxido de sodio), conservantes (por ejemplo, fenol, m-cresol), codisolventes (por ejemplo, polietilenglicol 400), ajustadores de tonicidad (por ejemplo, manitol), estabilizadores (por ejemplo, tensioactivo, antioxidantes, aminoácidos). La composición farmacéutica también puede comprender una combinación de más de una de las sustancias anteriores.

Las concentraciones usadas están en un intervalo que es fisiológicamente aceptable. En ciertas realizaciones, las dosis administradas pueden estar entre 20 y 500 μg por día. En ciertas realizaciones, las dosis administradas pueden estar entre 50 y 300 μg por día.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticos aceptables incluyen los usados en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, y transdérmica). Los compuestos de la presente invención típicamente se administrarán por vía parenteral.

En la composición farmacéutica, los compuestos de fórmula A pueden estar en forma monomérica u oligomérica.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de un compuesto de fórmula A necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de varios factores, por ejemplo el compuesto específico escogido, el uso previsto, el modo de administración, y el estado clínico del paciente. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto normal en la técnica usando experimentación de rutina. Por ejemplo, la "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de fórmula A es alrededor de 0,01 a 50 mg/dosis, particularmente 0,05 a 10 mg/dosis. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula A, particularmente de SEQ ID NO.: 1, puede estar entre 50 y 300 μg por día, o entre 100 y 250 μg por día.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas aptas para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica, o intravenosa), oral, rectal, tópica, y peroral (por ejemplo, sublingual), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula A usado en cada caso. En ciertas realizaciones preferidas, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A se administra por vía parenteral, particularmente inyectada. En ciertas realizaciones preferidas, la inyección es una inyección subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden estar en forma de unidades separadas, por ejemplo cápsulas, comprimidos y polvos en viales o ampollas, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto; como polvos o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Puede proporcionarse en forma inyectable de dosis única o múltiple, por ejemplo en forma de pluma. Las composiciones pueden prepararse, como ya se mencionó, por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en el que el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto.

El o los compuestos de la presente invención se pueden preparar para uso en composiciones farmacéuticas adecuadas. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden estar en forma de una o más unidades de administración.

Las composiciones se pueden preparar mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el o los compuestos de la presente invención y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales).

Las unidades de administración pueden ser, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, sobres, gotas, disoluciones, suspensiones, liofilizados, y polvos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto o compuestos de la presente invención.

Cada una de las unidades de administración mencionadas anteriormente del compuesto o compuestos de la invención o composición farmacéutica de la invención (unidades de administración) se puede proporcionar en un paquete para facilitar el transporte y el almacenamiento. Las unidades de administración se envasan en envases estándar monodosis o multidosis, dependiendo su forma, material y estructura del tipo de unidades preparadas. Por ejemplo, los comprimidos y otras formas de unidades de administración sólidas se pueden envasar en unidades individuales, y las unidades envasadas individuales se pueden envasar en recipientes de envases múltiples. Las formulaciones líquidas se pueden envasar en unidades individuales, tales como por ejemplo viales, cartuchos, jeringas/jeringas precargadas, bolsas de infusión, bolsas de plástico plegables, botellas de infusión, botellas selladas llenas por soplado, o tubos de infusión, o en forma inyectable de dosis única o múltiple, por ejemplo en forma de dispositivo de pluma, bomba, o jeringa, y las unidades envasadas individualmente pueden envasarse en recipientes de envases múltiples. Un solo envase puede comprender sólo una o una pluralidad de unidades de administración.

En ciertas realizaciones, las unidades de administración se pueden proporcionar junto con un dispositivo para la aplicación, por ejemplo junto con una jeringa, una pluma de inyección, o un autoinyector. Dichos dispositivos pueden proporcionarse separados de una composición farmacéutica, o precargados con la composición farmacéutica.

Un "dispositivo de inyección tipo pluma", a menudo denominado brevemente "pluma de inyección", es típicamente un dispositivo de inyección que tiene una forma alargada que se asemeja a una pluma estilográfica para escribir. Aunque dichas plumas suelen tener una sección transversal tubular, fácilmente podrían tener una sección transversal diferente, tal como triangular, rectangular, o cuadrada, o cualquier variación alrededor de estas geometrías. En general, los dispositivos de inyección tipo pluma comprenden tres elementos principales: una sección de cartucho que incluye un cartucho que suele estar contenido dentro de una carcasa o soporte; un conjunto de aguja conectado a un extremo de la sección del cartucho; y una sección de dosificación conectada al otro extremo de la sección del cartucho. El cartucho, a menudo también denominado "ampolla", normalmente incluye un depósito que se llena con un medicamento, un sello o tapón de tipo caucho móvil ubicado en un extremo del depósito del cartucho, y una parte superior que tiene un sello de caucho perforable ubicado en el otro extremo, a menudo con el cuello hacia abajo. Por lo general, se usa una banda de metal anular ondulada para mantener el sello de caucho en su lugar. Si bien la carcasa del cartucho suele estar hecha de plástico, históricamente los depósitos de los cartuchos se han hecho de vidrio.

La administración de las unidades de administración (que comprenden un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos) puede tener lugar, por ejemplo, una vez al día o dos veces al día. También es posible administrar las unidades de administración con menos frecuencia que una vez al día, por ejemplo una vez a la semana. Actualmente también se incluye cualquier otra frecuencia de administración.

La administración de una unidad de administración puede proporcionar el nivel plasmático máximo del compuesto de la invención dentro de 0,02 horas a 72 horas después de la administración. Las unidades de administración incluidas en un envase pueden ser sustancialmente idénticas o pueden ser diferentes, por ejemplo un envase puede comprender unidades de administración en forma sólida y líquida. Se pueden administrar una o más unidades de administración en un primer día, y se pueden administrar una o más unidades de administración en un segundo día.

después del primer día, y el intervalo de tiempo entre la administración de una unidad y la administración de una unidad posterior puede ser 2 horas, o 4 horas, 6 horas u 8 horas, 12 horas o 24 horas, 36 horas o 48 horas.

5 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se puede proporcionar junto con un dispositivo para aplicación, por ejemplo junto con una jeringa, una pluma de inyección, o un autoinyector. Dichos dispositivos pueden proporcionarse separados de una composición farmacéutica, o precargados con la composición farmacéutica.

10 Los compuestos de fórmula A son adecuados para aplicación terapéutica sin un ingrediente terapéuticamente activo adicional. Sin embargo, en algunas realizaciones, los compuestos o sales o solvatos de fórmula A o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal o solvato de fórmula A también se pueden administrar en combinación con al menos un ingrediente terapéuticamente activo adicional. En el contexto de la presente invención, la expresión "en combinación con" significa que el mismo paciente es tratado con un compuesto o sal o solvato de fórmula A o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal o solvato de fórmula A y al menos otro ingrediente terapéuticamente activo. La expresión no significa que los diferentes ingredientes terapéuticamente activos deban estar presentes en una sola formulación. Más bien, el compuesto de fórmula A o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula A y el ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse por separado, simultáneamente, o secuencialmente. El compuesto de fórmula A o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula A y el ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales también se pueden administrar en diferentes momentos, con diferentes frecuencias, y por diferentes vías.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula A o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A se administra en combinación con exactamente un ingrediente terapéuticamente activo adicional.

25 Es posible que la composición farmacéutica comprenda más de un compuesto de fórmula A o sus sales o solvatos. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende exactamente un compuesto de fórmula A, o una de sus sales o solvatos.

30 En ciertas realizaciones, el al menos un ingrediente activo adicional es metformina, particularmente metformina a una dosis estable de ≥ 1500 mg/día o la dosis máxima tolerada. La metformina es la denominación común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 La administración del compuesto de fórmula A o composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A y el al menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo metformina, se puede realizar por separado, simultáneamente, o secuencialmente.

40 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A y el al menos un ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales puede administrarse en diferentes momentos, diferentes frecuencias de dosificación, y por diferentes vías.

45 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula A o sus sales o solvatos están destinados a un uso médico, es decir, en la prevención y/o tratamiento de NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD. En ciertas realizaciones, los compuestos son para uso en un método para tratar NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

50 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto o sal o solvato del mismo que tiene la fórmula general A como se define aquí para uso en un método para prevenir y/o tratar NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

55 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal o solvato del mismo que tiene la fórmula general A como se define aquí para uso en un método para prevenir y/o tratar NAFLD, particularmente NAFL, NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD. Dentro de la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula A es un agente activo, o, en algunas realizaciones, el único ingrediente activo.

60 Como se usa aquí, la expresión "enfermedad hepática metabólica" se refiere a la enfermedad hepática inducida por el alcohol (también denominada enfermedad hepática alcohólica, ALD) así como a enfermedades hepáticas no alcohólicas. La enfermedad hepática metabólica comprende un espectro de afecciones caracterizadas por el depósito de grasa hepática, por ejemplo depósito excesivo de grasa hepática, incluyendo particularmente la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), más particularmente el hígado graso no alcohólico (NAFL), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y/o la fibrosis hepática asociada a NAFLD.

65 El espectro de ALD en el contexto de la invención oscila desde el hígado graso alcohólico (esteatosis) pasando por la esteatohepatitis alcohólica (ASH) hasta la fibrosis hepática. La esteatosis es la etapa más temprana de la enfermedad hepática alcohólica y el trastorno hepático inducido por el alcohol más común. Es reversible, si se detiene a tiempo la

ingesta excesiva de alcohol. La ASH se define por la presencia de hígado graso, un infiltrado inflamatorio, que consiste principalmente en leucocitos polimorfonucleares, y daño hepatocelular.

Las enfermedades hepáticas no alcohólicas en el contexto de la invención están relacionadas con una disregulación metabólica en ausencia de una ingesta excesiva de alcohol. Una enfermedad del hígado no alcohólica de particular interés en el contexto de la invención es la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD).

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) es la presencia de esteatosis hepática en ausencia de otras causas de acumulación secundaria de grasa hepática (por ejemplo, consumo excesivo de alcohol). Los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) tienen esteatosis hepática, con o sin inflamación, daño hepatocelular, o fibrosis.

NAFLD, en el contexto de la invención, se subdivide en hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y fibrosis hepática asociada a NAFLD. Por lo tanto, un paciente que tiene NAFLD según la presente invención tiene que ser diagnosticado con NAFL o NASH y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD. Es de destacar que la fibrosis puede estar presente típicamente en diversos grados en individuos con NASH. En NAFL, la esteatosis hepática está presente sin signos de balonización hepatocelular e inflamación avanzada, mientras que en NASH, la esteatosis hepática se asocia con inflamación hepática que puede ser histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica. Según Ratzliff et al (Gastroenterology 2016, vol. 150, pp. 1147-1159) y Kleiner y Bedossa (Gastroenterology 2015, vol. 149, pp. 1305-1308) NASH se distingue de NAFL por la presencia de balonización de hepatocitos con algún grado de inflamación, además de esteatosis. Otros términos que se han usado para describir NASH incluyen hepatitis pseudoalcohólica, hepatitis similar a la alcohólica, hepatitis de hígado graso, esteatonecrosis, y hepatitis diabética.

La fibrosis hepática resulta del daño crónico al hígado junto con la acumulación de proteínas de la matriz extracelular, que es una característica de la mayoría de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas. Las principales causas de la fibrosis hepática en los países industrializados incluyen la infección crónica por el VHC (virus de la hepatitis C), el abuso del alcohol, y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La acumulación de proteínas de la matriz extracelular distorsiona la arquitectura hepática formando una cicatriz fibrosa, y el posterior desarrollo de nódulos de hepatocitos en regeneración define la cirrosis (Battaller y Brenner, J Clin Invest. 2005, vol. 115, pp. 209-218).

La esteatohepatitis no alcohólica es una entidad clínica caracterizada por hallazgos en la biopsia hepática idénticos a los observados en la hepatitis alcohólica; sin embargo, los pacientes con NASH no consumen alcohol en cantidades que se sabe que causan lesión hepática. Los pacientes con NASH suelen ser obesos, de mediana edad o mayores, con hepatomegalia asintomática, y son diabéticos o hiperlipidémicos y presentan un problema médico no relacionado. El análisis de las muestras de biopsia hepática es la piedra angular del diagnóstico; los hallazgos morfológicos hepáticos varían desde degeneración grasa leve e inflamación hasta degeneración celular, fibrosis, y cirrosis con o sin la presencia de cuerpos hialinos de Mallory.

NASH puede ser asintomática durante un largo período de tiempo, pero puede progresar a cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (CHC). En consecuencia, la cirrosis hepática relacionada con NAFLD y el carcinoma hepatocelular relacionado con NAFLD también se denominan aquí secuelas de NASH. El riesgo de progresión de NASH a cirrosis es particularmente alto en pacientes con fibrosis avanzada. La cirrosis relacionada con NAFLD es un factor de riesgo importante en el desarrollo posterior de la enfermedad hacia CHC relacionado con NAFLD. Sin embargo, el CHC relacionado con NAFLD también puede desarrollarse en pacientes con NASH sin cirrosis.

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) se observa en todo el mundo y es el trastorno hepático metabólico más común en los países occidentales industrializados, en los que los principales factores de riesgo de NAFLD, obesidad central, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, y síndrome metabólico son comunes. En los Estados Unidos de América, los estudios dan a conocer una prevalencia de NAFLD del 10 al 46 por ciento, dando a conocer la mayoría de los estudios basados en biopsias una prevalencia de NASH del 3 al 5 por ciento. En todo el mundo, NAFLD tiene una prevalencia informada de 6 a 35 por ciento (mediana 20 por ciento) (Williams CD et al., Gastroenterology. 2011;140(1):124-31; Vernon G et al., Alimwent Pharmacol Ther. 2011;34(3):274-85; Lazo M et al., Am J Epidemiol. 2013;178(1):38-45). Las estimaciones de la prevalencia de NAFLD en las regiones de Asia y el Pacífico oscilan de 5 a 30 por ciento, según la población estudiada (Amarapurkar DN et al., J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:788-93).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados con NAFLD a los 40 o 50 años. Los estudios varían con respecto a la distribución por sexos de NAFLD, sugiriendo algunos que es más común en mujeres, y sugiriendo otros que es más común en hombres. Parece haber diferencias étnicas en la prevalencia de NASH. Un estudio del contenido de triglicéridos hepáticos en 2287 sujetos de una muestra basada en la población multiétnica de EE. UU. encontró una mayor prevalencia de esteatosis hepática en hispanos (45 por ciento) en comparación con caucásicos (33 por ciento) o negros (24 por ciento) (Browning JD et al., Hepatology. 2004;40:1387-95). La mayor prevalencia en hispanos se explicó por una mayor prevalencia de obesidad, aunque la menor prevalencia en negros persistió después de controlar el índice de masa corporal y la sensibilidad a la insulina.

La patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica no se ha dilucidado por completo. La teoría más ampliamente apoyada implica la resistencia a la insulina como un mecanismo clave que conduce a la esteatosis hepática, y quizás también a la esteatohepatitis.

5 La mayoría de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) son asintomáticos, aunque algunos
pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) pueden quejarse de fatiga, malestar general, y malestar vago en
la parte superior del abdomen derecho. Es más probable que los pacientes llamen la atención debido a que las pruebas
de laboratorio revelaron aminotransferasas hepáticas elevadas, o la esteatosis hepática se detectó incidentalmente
10 en las imágenes abdominales. Una vez que se ha desarrollado la esteatohepatitis, el riesgo de cirrosis aumenta en
comparación con la esteatosis simple. Según una publicación reciente de Bertot and Adams (Int J Mol Sci.
2016;17(5):774-85), se analiza la tasa de progresión de pacientes con NAFLD a NASH, de NAFLD a NASH con
fibrosis, de NASH a cirrosis relacionada con NAFLD, y de NASH con fibrosis a carcinoma hepatocelular. Existe un
riesgo claramente mayor de progresión a cirrosis en pacientes con NASH, y alrededor de 25% de los pacientes con
15 NAFLD pueden progresar a NASH en un período de 3 años. Una vez que se establece NASH, y dependiendo de
factores de riesgo adicionales, hasta el 38% por ciento de los pacientes desarrollan con el tiempo cirrosis relacionada
con NAFLD.

Como se mencionó anteriormente, se pretende usar un compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A o una
composición farmacéutica que comprende dicho compuesto en un método para prevenir y/o tratar la esteatosis
20 hepática no alcohólica (NAFLD). En ciertas realizaciones, el estado patológico a prevenir y/o tratar es hígado graso
no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y/o fibrosis hepática asociada a NAFLD.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto o sal o solvato del mismo de fórmula A o la composición farmacéutica
que comprende tal compuesto es para uso en un método para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis no alcohólica
25 (NASH). NASH puede estar asociada o no con diferentes etapas de fibrosis hepática.

Actualmente, el medio preferido para evaluar con precisión la diferenciación entre NASH y esteatosis con inflamación
es la evaluación histológica de las biopsias hepáticas. En 2005, el Comité de Patología de la NASH Clinical Research
Network (CRN) desarrolló la denominada "Puntuación de actividad de NAFLD (NAS)" para uso en ensayos clínicos
30 (Kleiner et al., Hepatology 2005, vol. 41, pp. 1313-1321). También se pueden usar otros sistemas de puntuación para
diagnosticar NAFLD y la gravedad de sus componentes.

La NAS incluye específicamente características de lesión activa que son potencialmente reversibles a corto plazo. La
NAS se define como la suma no ponderada de las subpuntuaciones de (i) esteatosis, (ii) inflamación lobulillar, y (iii)
35 balonización hepatocelular. Cada subpuntuación se califica semicuantitativamente como se describe en la siguiente
Tabla 2.

Tabla 2: Definición de las subpuntuaciones de NAS

Subpuntuación		
característica histológica	definición	puntuación
esteatosis (0-3)		
grado	evaluación de potencia baja a media de la afectación del parénquima por esteatosis (% de células)	
	< 5%	0
	5% - 33%	1
	> 33% - 66%	2
	> 66%	3
inflamación lobulillar (0-3)		
	evaluación global de todos los focos inflamatorios	
	sin focos	0
	1 a < 2 focos por campo de 200×	1
	2 - 4 focos por campo de 200×	2
	> 4 focos por campo de 200×	3

balonización hepatocelular (0-2)	
sin células balonizadas	0
pocas células balonizadas (hepatocitos balonizados raros pero definitivos; se incluyen casos que están en el límite del diagnóstico)	1
muchas células balonizadas / balonización prominente	2

Habitualmente, NAFLD se define por la presencia de esteatosis en > 5% de los hepatocitos, NASH por la presencia, además, de balonización hepatocelular de cualquier grado e infiltrados inflamatorios lobulillares de cualquier cantidad (Bedossa et al., Hepatology 2015, vol. 56, pp. 1751-1759).

5

El diagnóstico de NAFLD y NASH según la presente invención se describe en la siguiente Tabla 3:

Tabla 3: Algoritmo de diagnóstico para NAFL frente a NASH según subpuntuaciones de NAS

esteatosis	balonización (hepatocito)	inflamación (lobulillar)	diagnóstico
0	0,1,2	0,1,2,3	Sin NAFLD
1,2,3	0	0	NAFL
1,2,3	0	1	NAFL
1,2,3	0	2	NASH
1,2,3	0	3	NASH
1,2,3	1	0	NASH
1,2,3	1	1	NASH
1,2,3	1	2	NASH
1,2,3	1	3	NASH
1,2,3	2	0	NASH
1,2,3	2	1	NASH
1,2,3	2	2	NASH
1,2,3	2	3	NASH

10

En consecuencia, en el contexto de la presente invención, a un paciente se le diagnostica NAFLD si al menos la subpuntuación para esteatosis (a veces también denominada "subpuntuación de esteatosis" o simplemente "puntuación de esteatosis" aquí) es ≥ 1 . La NASH se puede discriminar del NAFL o de la esteatosis simple por la presencia de balonización de hepatocitos (a veces también denominada "subpuntuación de balonización" o simplemente "puntuación de balonización" aquí) con o sin cierto grado de inflamación (a veces también denominado "subpuntuación de inflamación" o simplemente "puntuación de inflamación" aquí). En este contexto, la resolución de la NASH se ha definido como la desaparición de la balonización (subpuntuación = 0), junto con la desaparición de la inflamación lobulillar o la persistencia de la inflamación lobulillar leve solamente (subpuntuación = 0 o 1) (Kleiner and Bedossa, Gastroenterology 2015, vol 149, pp. 1305-1308). Esta definición se usó para el algoritmo de diagnóstico descrito en la Tabla 3.

15

20

Para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención, no sólo se determina la NAS, sino también la puntuación de fibrosis. La puntuación de fibrosis puede determinarse, por ejemplo, según Kleiner et al. Hepatology 2005, vol. 41, pp. 1313-1321; también denominada aquí como la "puntuación de fibrosis de Kleiner"), resumida en la siguiente Tabla 4.

25

Tabla 4. Definición de la puntuación de fibrosis de Kleiner

Fibrosis	comentarios	puntuación
ninguna		0
portal/periportal	fibrosis leve	1
perisinusoidal y portal/periportal	fibrosis moderada entre áreas portales, pero sin destrucción de la estructura lobulillar	2
fibrosis en puente	puente fibrótico entre las áreas portales y entre las áreas portales y las venas centrales	3
cirrosis	adicionalmente se formaron pseudolóbulos	4

Mientras que la NAS determina el grado de NAFL y NASH (una puntuación más alta significa una mayor actividad de la enfermedad), la puntuación de fibrosis de Kleiner determina el grado de progresión de la fibrosis. Una disminución en NAS solo es relevante si la fibrosis no progresa más. Por lo tanto, existe una respuesta positiva al tratamiento si no hay empeoramiento (es decir, aumento) o una mejora (puntuación más baja) en NAS, en particular desaparición de la balonización de los hepatocitos (puntuación de balonización = 0), en ausencia de empeoramiento (es decir, aumento) de la puntuación de fibrosis de Kleiner.

En el contexto de la invención, en principio es posible realizar los usos médicos pretendidos directamente con compuestos de fórmula A o sales o solvatos de los mismos solos. Sin embargo, los compuestos de fórmula A o sus sales o solvatos normalmente se proporcionan en una composición farmacéutica como se define anteriormente.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula A son para uso en un método para tratar NAFLD, en el que se considera que un paciente padece NAFLD cuando la subpuntuación de esteatosis es >0.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula A se usan en un método para tratar NAFL, en el que se considera que un paciente padece NAFL cuando está presente esteatosis (subpuntuación >0), pero la subpuntuación de balonización es 0 y la subpuntuación de inflamación es 0 o 1. En algunas realizaciones, los pacientes tienen una puntuación de fibrosis de Kleiner de 0 (NAFLD sin fibrosis), mientras que en otras realizaciones, los pacientes tienen una puntuación de fibrosis de Kleiner de >0 y <4 (NAFLD con fibrosis).

Se prevé particularmente que las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula A sean para uso en un método para tratar pacientes humanos. Estos pacientes humanos son particularmente pacientes adultos (es decir, ≥ 18 años de edad), más particularmente entre ≥ 18 y ≤ 75 años de edad. Además, los pacientes tienen particularmente un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 25 , más particularmente entre ≥ 25 y ≤ 45 kg/m². En ciertas realizaciones, los pacientes tienen ≥ 18 años de edad, y tienen un IMC ≥ 25 .

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula A se usan en un método para tratar NASH, en el que se diagnostica NASH a un paciente, en particular un paciente humano, si hay presencia de esteatosis y balonización de hepatocitos (cada subpuntuación >0) y cualquier grado de inflamación (subpuntuación 0-3), o, alternativamente, esteatosis (subpuntuación >0) e inflamación avanzada (subpuntuación >1) en ausencia de balonización de hepatocitos (subpuntuación = 0), con una puntuación de fibrosis de Kleiner de <4. En algunas realizaciones, los pacientes tienen una puntuación de fibrosis de Kleiner de 0 (NASH sin fibrosis), mientras que en otras realizaciones, los pacientes tienen una puntuación de fibrosis de Kleiner de >0 y <4 (NASH con fibrosis).

Según ciertas realizaciones preferidas, la invención se refiere a un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos, particularmente SEQ ID NO.: 1, para uso en un método para tratar NASH en un paciente humano, en el que se considera que el paciente padece NASH cuando, al inicio del tratamiento, (i) las puntuaciones de esteatosis y balonización de hepatocitos son >0, o, en ausencia de balonización de hepatocitos, la puntuación de esteatosis es >0 y la puntuación de inflamación es >1, y (ii) se determina una puntuación de fibrosis de Kleiner de >0 y <4.

Según ciertas realizaciones, un tratamiento de NASH se considera exitoso si la NAS disminuye y la puntuación de fibrosis de Kleiner no aumenta.

Según otras realizaciones, un tratamiento de NASH se considera exitoso si la NAS no aumenta y la puntuación de fibrosis de Kleiner disminuye.

La invención también abarca el uso de compuestos de fórmula general A o sales o solvatos de los mismos en métodos para prevenir y/o tratar, particularmente tratar, la cirrosis hepática. La cirrosis puede ser causada por el abuso crónico de alcohol o por una hepatitis viral crónica (por ejemplo, hepatitis B o hepatitis C). Además, el hígado graso no alcohólico (NAFL) o NASH puede progresar a cirrosis hepática (cirrosis hepática relacionada con NAFLD). Las complicaciones de la cirrosis pueden incluir hemorragia por várices, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, y síndrome hepatopulmonar. Estas

complicaciones se asocian con una alta carga socioeconómica. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula A o sus sales o solvatos se usan en un método para tratar la cirrosis hepática, particularmente la cirrosis hepática relacionada con NAFLD, en el que se diagnostica cirrosis hepática a un paciente, particularmente un paciente humano, cuando se determina una puntuación de fibrosis de Kleiner de 4.

La invención también abarca el uso de compuestos de fórmula general A o sales o solvatos de los mismos en métodos para prevenir y/o tratar, particularmente tratar, el carcinoma hepatocelular, también denominado cáncer hepatocelular y abreviado CHC. El CHC es causado principalmente por cirrosis hepática, pero también los pacientes con hepatitis B o C tienen un alto riesgo de desarrollar CHC, sin cirrosis. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula A o sales o solvatos de los mismos son para uso en un método para tratar CHC, particularmente CHC relacionado con NAFLD. Los criterios de diagnóstico y el algoritmo para CHC se han publicado por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (Bruix J, et al. Hepatology. 2011;53(3):1020-22).

Aún otro aspecto de la invención es el uso de agonistas duales del receptor de GLP-1/ de glucagón de fórmula A en la prevención o el tratamiento paralelos, particularmente el tratamiento, de NASH y al menos una condición patológica o factor de riesgo adicional. Las condiciones patológicas y los factores de riesgo adecuados para ser tratados simultáneamente con NASH incluyen, pero no se limitan a, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, y otros trastornos metabólicos. Según algunas realizaciones, un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos es para uso en el tratamiento simultáneo de NASH y diabetes mellitus tipo 2. Según otras realizaciones, un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos es para uso en el tratamiento simultáneo de NASH y obesidad. Según otras realizaciones adicionales, un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos es para uso en el tratamiento simultáneo de NASH y diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

Un criterio estándar para definir a un paciente como obeso es un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30, pero la obesidad también puede determinarse según otros criterios adecuados. En consecuencia, en algunas realizaciones de la presente solicitud, se considera que un paciente es obeso cuando se determina un IMC de ≥ 30 .

En el contexto de algunas realizaciones de la presente invención, se considera que un paciente padece diabetes mellitus tipo 2 cuando se determina una concentración de glucosa en plasma en ayunas de ≥ 7 mmol/l. En algunas realizaciones, se considera que un paciente padece diabetes mellitus tipo 2 cuando se determina una concentración de glucosa en plasma de $\geq 11,1$ mmol/l en una prueba de tolerancia a la glucosa dos horas después de una carga oral de glucosa de 75 g. En algunas realizaciones, se considera que un paciente padece diabetes mellitus tipo 2 cuando se determina un valor de hemoglobina glicosilada HbA1c de ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$). Es posible que un paciente que padece diabetes mellitus tipo 2 cumpla más de uno de los criterios anteriores, pero el cumplimiento de un criterio se considera suficiente para el diagnóstico en el contexto de la invención. Por el contrario, se considera que un paciente no padece diabetes si no cumple ninguno de los criterios definidos anteriormente.

Por lo tanto, según algunas realizaciones de la invención, un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos, se usa para tratar NASH en pacientes que padecen NASH, pero que no padecen diabetes mellitus tipo 2 ni obesidad. Este grupo de pacientes puede definirse como

(i) mostrar esteatosis (puntuación >0) y balonización de hepatocitos (puntuación >0) y cualquier grado de inflamación (puntuación de 0-3) o, alternativamente, esteatosis (puntuación >0) e inflamación avanzada (puntuación >1) en ausencia de balonización de hepatocitos (puntuación = 0), cada uno con una puntuación de fibrosis de Kleiner de <4 (criterios de NASH);

(ii) tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de <7 mmol/l y una concentración de glucosa en plasma de $<11,1$ mmol/l en una prueba de tolerancia a la glucosa dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa o/y un valor de hemoglobina glicosilada HbA1c de <48 mmol/mol ($<6,5\%$) (criterios de diabetes mellitus tipo 2);

(iii) tener un IMC < 30 , es decir, no estar dentro del intervalo de obesidad (criterio de obesidad).

Según realizaciones adicionales de la invención, un compuesto de fórmula A o una sal o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A o una sal o solvato del mismo, es para uso en el tratamiento de NASH en pacientes que padecen NASH y al mismo tiempo padecen diabetes mellitus tipo 2, pero no obesidad. Este grupo de pacientes puede definirse como

(i) mostrar esteatosis (puntuación >0) y balonización de hepatocitos (puntuación >0) y cualquier grado de inflamación (puntuación de 0-3) o, alternativamente, esteatosis (puntuación >0) e inflamación avanzada (puntuación >1) en ausencia de balonización de hepatocitos (puntuación = 0), cada uno con una puntuación de fibrosis de Kleiner de < 4 (criterios de NASH);

(ii) tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de ≥ 7 mmol/l o/y una concentración de glucosa en plasma de $\geq 11,1$ mmol/l en una prueba de tolerancia a la glucosa dos horas después de una carga oral de

75 g de glucosa o/y un valor de hemoglobina glicosilada HbA1c de ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %) (criterios de diabetes tipo 2);

(iii) tener un IMC < 30 , es decir, no estar dentro del intervalo de obesidad (criterio de obesidad).

Según realizaciones adicionales de la invención, un compuesto de fórmula A o una sal o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A o una sal o solvato del mismo, es para uso en el tratamiento de NASH en pacientes que padecen NASH y al mismo tiempo padecen obesidad, pero no diabetes mellitus tipo 2. Este grupo de pacientes puede definirse como

(i) mostrar esteatosis (puntuación > 0) y balonización de hepatocitos (puntuación > 0) y cualquier grado de inflamación (puntuación de 0-3) o, alternativamente, esteatosis (puntuación > 0) e inflamación avanzada (puntuación > 1) en ausencia de balonización de hepatocitos (puntuación = 0), cada uno con una puntuación de fibrosis de Kleiner de < 4 (criterios NASH);

(ii) tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de < 7 mmol/l y una concentración de glucosa en plasma de $< 11,1$ mmol/l en una prueba de tolerancia a la glucosa dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa o/y un valor de hemoglobina glicosilada HbA1c de < 48 mmol/mol ($< 6,5$ %) (criterios de diabetes tipo 2);

(iii) tener un IMC ≥ 30 , es decir, dentro del intervalo de obesidad (criterio de obesidad).

Según aún otras realizaciones de la invención, un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A o una de sus sales o solvatos, es para uso en el tratamiento de NASH en pacientes que padecen NASH y al mismo tiempo padecen diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Este grupo de pacientes puede definirse como

(i) mostrar esteatosis (puntuación > 0) y balonización de hepatocitos (puntuación > 0) y cualquier grado de inflamación (puntuación de 0-3), o, alternativamente, esteatosis e inflamación avanzada (puntuación > 1) en ausencia de balonización de hepatocitos (puntuación = 0), cada uno con una puntuación de fibrosis de Kleiner de < 4 (criterios de NASH);

(ii) tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de ≥ 7 mmol/l o/y una concentración de glucosa en plasma de $\geq 11,1$ mmol/l en una prueba de tolerancia a la glucosa dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa o/y un valor de hemoglobina glicosilada HbA1c de ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %) (criterios de diabetes tipo 2);

(iii) tener un IMC ≥ 30 , es decir, dentro del intervalo de obesidad (criterio de obesidad).

Además, la invención abarca que NASH o NASH y al menos un factor de riesgo patológico adicional se traten con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A en combinación con uno o más ingredientes terapéuticamente activos adicionales. El ingrediente o ingredientes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse por separado, simultáneamente de forma secuencial, a diferentes frecuencias de dosis, o a través de diferentes vías de administración.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

Figura 1 Efecto del tratamiento con el compuesto 2 (SEQ ID NO.: 2) a una dosis de 10 $\mu\text{g/kg}$ dos veces al día durante ocho semanas en ratones con NASH inducida por la dieta AMLN, en comparación con animales de control tratados con vehículo en la misma dieta. (a) Peso corporal al inicio y después de 52 días de tratamiento; (b) Puntuación general de actividad de NAFLD después de la terminación del tratamiento el día 56; (c) Cambio individual en la puntuación de actividad de NAFLD frente a prebiopsia antes del inicio del tratamiento; (d) Componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis hepática, inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos) al final del estudio para animales tratados con el compuesto frente a los tratados con vehículo; (e) Puntuación de fibrosis al inicio y después de ocho semanas de tratamiento, (f) Cambio en la puntuación de fibrosis frente al inicio.

Figura 2. Efecto del tratamiento con el compuesto 3 (SEQ ID NO.: 3) a una dosis de 30 $\mu\text{g/kg}$ una vez al día, liraglutida (SEQ ID NO.: 4) a una dosis de 200 $\mu\text{g/kg}$ una vez al día durante ocho semanas en ratones con NASH inducida por la dieta AMLN, en comparación con animales de control tratados con vehículo en la misma dieta. (a) Peso corporal al inicio y después de 56 días de tratamiento; (b) Puntuación general de actividad de NAFLD después de la terminación del tratamiento el día 56; (c) Cambio individual en la puntuación de actividad de NAFLD frente a la pre-biopsia antes del inicio del tratamiento; (d) Componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis hepática, inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos) al final del estudio para animales tratados con el compuesto frente a los tratados con vehículo; (e) Cambio en la puntuación de fibrosis frente al valor inicial.

Figura 3. Efecto del tratamiento con el compuesto 1 (SEQ ID NO.: 1) a dosis de 10 y 30 µg/kg dos veces al día, liraglutida (SEQ ID NO.: 4) a una dosis de 100 µg/kg dos veces al día durante ocho semanas en ratones con NASH inducida por la dieta AMLN, en comparación con animales de control tratados con vehículo en la misma dieta. (a) Peso corporal al inicio y después de 55 días de tratamiento; (b) Puntuación general de actividad de NAFLD después de la terminación del tratamiento el día 56; (c) Cambio individual en la puntuación de actividad de NAFLD frente a la pre-biopsia antes del inicio del tratamiento; (d) Componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis hepática, inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos) al final del estudio para animales tratados con el compuesto frente a los tratados con vehículo; (e) Cambio en la puntuación de fibrosis frente al valor inicial.

MÉTODOS

Los compuestos de ensayo se investigaron en un modelo de ratón de NASH (modelo de NASH inducida por la dieta murina) como se describe en Kristiansen et al (World Journal of Hepatology 2016, vol. 8, pp. 673-684). A los ratones C57BL/6J se les dio acceso a voluntad a una dieta (D09100301, Research Diet, Estados Unidos de América) rica en grasas (40%, de éstas, 18% grasas trans), hidratos de carbono (40%, de éstos 20% fructosa), y colesterol (2%), que se describió previamente como dieta AMLN (Clapper et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013, vol. 305, pp. G483-G495). Un grupo de control se mantuvo con alimento normal para roedores (Altromin 1324, Brogaarden, Dinamarca).

Después de 26 semanas con la dieta, se realizó una biopsia hepática para la evaluación histológica de NASH y fibrosis al inicio del estudio. Para este fin, se recogieron alrededor de 100 mg de tejido hepático del lóbulo lateral izquierdo, se fijaron durante la noche en paraformaldehído al 4%, se incluyeron en parafina, y se seccionaron (3 µm de grosor). Para la evaluación histológica, las secciones se tiñeron con hematoxilina, eosina o Rojo Sirio, y se analizaron con el software Visiomorph (Visiopharm, Dinamarca). La puntuación histológica se realizó por un patólogo desconocedor del estudio. La puntuación de actividad de NAFLD y la puntuación de fibrosis se determinaron según los criterios clínicos descritos por Kleiner et al (Hepatology 2005, vol. 14, pp. 1313-1321).

Los animales se distribuyeron aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento según el peso corporal y el grado de fibrosis. El período de tratamiento fue ocho semanas, durante las cuales los animales permanecieron con la dieta AMLN. Los compuestos se administraron mediante inyección subcutánea una o dos veces al día. Se incluyeron como controles animales tratados con vehículo en la dieta AMLN y animales no tratados en comida normal para roedores. Los tamaños de los grupos estaban entre 8 y 14 animales.

Después del tratamiento, se recolectaron muestras de hígado terminal, y se analizaron como para la prebiopsia.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Investigación de la eficacia de los agonistas duales del receptor de GLP-1/glucagón en un modelo murino de NASH inducida por dieta

Los péptidos agonistas de GLP1R/GCGR agonistas duales se investigaron en un modelo murino de NASH como se describe en la sección de métodos. La duración del tratamiento fue ocho semanas, durante las cuales los animales permanecieron con la dieta AMLN inductora de NASH. El agonista específico de GLP1R liraglutida (SEQ ID NO.: 4) se incluyó como compuesto de referencia.

Resultados:

Se investigaron tres péptidos agonistas duales de GLP1R/GCGR (SEQ ID NO.: 1; SEQ ID NO.: 2 y SEQ ID NO.: 3) en el modelo murino de NASH inducida por dieta.

En el modelo de murino NASH inducida por dieta, los compuestos se administraron a las siguientes dosis (todas mediante inyecciones subcutáneas): SEQ ID NO.: 2 10 µg/kg b.i.d., SEQ ID NO.: 3 30 µg/kg q.d. en comparación con liraglutida (SEQ ID NO.: 4) a 200 µg/kg q.d., SEQ ID NO.: 1 10 µg/kg b.i.d. o 30 µg/kg b.i.d. en comparación con liraglutida (SEQ ID NO.: 4) a 100 µg/kg b.i.d.

Los efectos del tratamiento del compuesto de SEQ ID NO.: 2 se resumen en la figura 1, los del compuesto de SEQ ID NO.: 3 en comparación con liraglutida (SEQ ID NO.: 4) en la figura 2, y los del compuesto de SEQ ID NO.: 1 en comparación con liraglutida (SEQ ID NO.: 4) en la figura 3.

Después de 26 semanas con la dieta AMLN, el peso corporal promedio de los animales en los grupos asignados a diferentes tratamientos estaba entre 36 y 40 gramos, mientras que los ratones que habían permanecido con comida normal para roedores pesaban entre 29 y 32 gramos. Durante el período de tratamiento de ocho semanas, los ratones

tratados con vehículo ganaron hasta 2 gramos de peso corporal. Por el contrario, los animales que recibieron liraglutida o agonistas duales de GLP1R/GCGR mostraron una pérdida de peso significativa.

Para SEQ ID NO.: 2, la pérdida de peso fue de 2,8 gramos (7,7%) frente al valor inicial, mientras que los animales tratados con vehículo en el mismo estudio aumentaron 2,1 gramos (5,6%), es decir, la pérdida de peso frente al vehículo fue de 4,9 gramos o 13,5% del peso corporal al inicio (figura 1a).

Tras la administración durante ocho semanas de SEQ ID NO.: 3, los animales perdieron 3,9 gramos (10,5%), mientras que los ratones que recibieron inyecciones de vehículo ganaron 1,1 gramos (3,0%). En el mismo estudio, la inyección de liraglutida (SEQ ID NO.: 4) durante ocho semanas se asoció con una pérdida de peso de 3,2 gramos (8,7% del peso corporal al inicio del estudio, figura 2a).

Los animales tratados con 10 µg/kg o 30 µg/kg de SEQ ID NO.: 1 dos veces al día durante ocho semanas perdieron 3,0 gramos (8,5%) o 3,9 gramos (11,4%) respectivamente. En este estudio, los ratones tratados con vehículo ganaron 0,5 gramos (1,3%), mientras que los animales tratados con 100 µg/kg de liraglutida (SEQ ID NO.: 4) dos veces al día perdieron 2,4 gramos (6,4%, figura 3a)).

Si bien el cambio de peso corporal fue muy diferente del vehículo para liraglutida y todos los agonistas duales de GLP1R/GCGR evaluados ($p < 0,001$), no fue significativamente diferente entre los agonistas duales y la liraglutida evaluados en los mismos estudios.

El tratamiento con el compuesto de SEQ ID NO.: 2 (10 µg/kg b.i.d) dio como resultado una reducción en la puntuación de actividad de NAFLD (NAS) de 2,3 puntos, mientras que hubo un ligero aumento de 0,2 puntos para el grupo tratado con vehículo (fig. 1 b, c). Se observó una reducción en la puntuación para los tres componentes de NAS, es decir, las puntuaciones de esteatosis, inflamación y balonización de hepatocitos (fig. 1 d). Además, hubo una mejora en la fibrosis en comparación con el grupo del vehículo: Mientras que la etapa media de fibrosis no cambió en el grupo del vehículo, disminuyó de 1,2 a 0,6 en el grupo tratado con el compuesto de SEQ ID NO.: 2 (figura 1 e).

El tratamiento con el compuesto de SEQ ID NO.: 3 (30 µg/kg q.d.) o liraglutida (200 µg/kg q.d.) durante ocho semanas también dio como resultado una mejora significativa en NAS frente al valor inicial en comparación con los animales tratados con vehículo (fig. 2 b,c): Mientras que NAS aumentó 0,8 puntos en el grupo del vehículo, disminuyó 1,6 puntos en el grupo tratado con el compuesto de SEQ ID NO.: 3, y 0,3 puntos en el grupo de liraglutida. Cabe destacar que el efecto del tratamiento de SEQ ID NO.: 3 fue estadísticamente significativo frente tanto a vehículo ($p < 0,001$) como a liraglutida ($p < 0,05$). La puntuación media de fibrosis aumentó con el tratamiento con vehículo en 0,1 puntos, con el tratamiento con SEQ ID NO.: 4 en 0,2 puntos, mientras que permaneció sin cambios en los animales tratados con el compuesto SEQ ID NO.: 3. (fig. 2d). Las puntuaciones medias de fibrosis basales fueron 1,5 para el grupo del vehículo y el grupo tratado con SEQ ID NO.: 3, y 1,4 para el grupo de liraglutida (SEQ ID NO.: 4), respectivamente.

El compuesto de SEQ ID NO.: 1 a 10 o 30 µg/kg b.i.d. o liraglutida a 100 µg/kg b.i.d. condujo a una mejora significativa en NAS frente al valor inicial en comparación con el vehículo: Mientras que la NAS media aumentó 0,2 puntos en los animales tratados con vehículo, disminuyó 2,0 puntos con 10 µg/kg, 1,9 puntos con 30 µg/kg de SEQ ID NO.: 1, y 1,1 puntos con liraglutida (figura 3 b, c). La mejora en NAS con el compuesto de SEQ ID NO.: 1 fue significativamente mejor que con liraglutida para la dosis de 30 µg/kg ($p < 0,05$). Se observó una tendencia a una mejora en la fibrosis para ambas dosis del compuesto de SEQ ID NO.: 1 (fig. 3e), pero no para animales tratados con vehículo o liraglutida (SEQ ID NO.: 4). Los niveles de fibrosis basales fueron similares entre los grupos (1,3-1,6).

Por lo tanto, se demostró que los ejemplos representativos de los péptidos agonistas duales de GLP1R/GCGR de la presente invención conducen, en un grado similar de pérdida de peso en comparación con el agonista de GLP1R liraglutida, a una mejora pronunciada en la puntuación de actividad de NAFLD.

Ejemplo 2: Tratamiento de 48 semanas de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia con una formulación que contiene SEQ ID NO.: 1

El objeto del ejemplo es un estudio bienmascarado, aleatorizado, controlado con placebo, de 48 semanas, para evaluar el efecto de SEQ ID NO.: 1, un agonista dual de GLP-1/glucagón, en dosis subcutáneas diarias de 200 µg en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia sobre la progresión de la enfermedad.

La inscripción estimada de pacientes es de aproximadamente 60 a 120 pacientes aleatorizados.

El objetivo principal del estudio es comparar el efecto de 200 µg de SEQ ID NO.: 1 subcutáneo (SC) una vez al día frente a placebo en la resolución histológica de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) después de 12 meses de tratamiento frente al inicio, definido como el componente de balonización de la puntuación de actividad de NAFLD de cero en ausencia de empeoramiento de la fibrosis.

Los objetivos secundarios del estudio son, entre otros, evaluar desde el inicio hasta los 12 meses:

- Cambios en la fracción de grasa de densidad de protones basada en imágenes de resonancia magnética (MRI-PDFF) calculada en el contenido total de grasa en el hígado (después de 6 meses de tratamiento frente al inicio y después de 12 meses de tratamiento frente al inicio)
- Cambios en la puntuación global de actividad de NAFLD a los 12 meses
- Cambios en los componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis, balonización de hepatocitos, inflamación lobulillar) a los 12 meses
- Cambios en el estadio de fibrosis de Kleiner a los 12 meses
- Farmacocinética del compuesto de SEQ ID NO.:1

El diseño del estudio es el de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, bienmascarado, de grupos paralelos para SEQ ID NO.: 1 frente a placebo.

SEQ ID NO.: 1 o placebo se proporciona como una disolución para inyección en cartuchos que contienen 3 ml de disolución para inyección, a una concentración de 500 µg/ml de SEQ ID NO.: 1 o placebo correspondiente. El inyector Tactipen® se usará para administrar dosis subcutáneas de SEQ ID NO.: 1 y el placebo correspondiente. Se planifican 3 etapas de dosis (después de la dosis inicial) para SEQ ID NO.: 1 durante la titulación de dosis para alcanzar una dosis diana final de 200 µg SC una vez al día (QD): 60-120-160-200 µg/día.

Las dosis deben administrarse por la mañana a la misma hora y aproximadamente 1 hora después del desayuno tanto para SEQ ID NO.: 1 como para placebo, excepto en los días de visita clínica. En los días de visita clínica, SEQ ID NO.: 1 y el placebo deben administrarse después de las medidas de análisis de sangre/ECG por la mañana, y coordinarse con el horario de muestreo de FC.

SEQ ID NO.: 1 y los regímenes de tratamiento con placebo coincidentes planifican incluir un período de aumento de dosis de 3 semanas antes de alcanzar la dosis de mantenimiento, de la siguiente manera:

- Fármaco activo: 3 etapas de aumento de dosis después de 1 semana cada una (si no se observan problemas significativos de tolerabilidad [por ejemplo, náuseas y vómitos]):
 - 60 µg, es decir, 12U /Día 1 a Día 7)
 - 120 µg, es decir, 24U (Día 8 a Día 14)
 - 160 µg, es decir, 32U (Día 15 a Día 21)
 - 200 µg, es decir, 40U (a partir del Día 22, esta dosis está pensada para administrarse durante 49 semanas)
- Placebo: los pacientes serán asignados al mismo régimen de aumento de dosis.

En la aleatorización, todos los pacientes aleatorizados comenzarán con la etapa de dosis diaria de 60 µg. La dosis se aumentará a 120 µg diarios después de una semana de tratamiento, si no se observan problemas significativos de tolerabilidad (por ejemplo, náuseas y vómitos). La dosis se aumentará aún más a 160 µg diarios después de una semana más si no se observan problemas significativos de tolerabilidad (por ejemplo, náuseas y vómitos). La dosis se aumentará finalmente aún más a 200 µg diarios después de una semana más si no se observan problemas significativos de tolerabilidad (por ejemplo, náuseas y vómitos).

Se llevará a cabo el mismo esquema de régimen de aumento de dosis para los pacientes asignados al tratamiento con placebo; sin embargo, con placebo en lugar de SEQ ID NO.: 1. El nivel de dosis de mantenimiento diario se mantendrá entonces durante el resto del período de tratamiento (en total 49 semanas con la dosis final).

El criterio principal de valoración del estudio es la resolución de NASH, definida como puntuación de balonización de hepatocitos = 0 y ausencia de inflamación lobulillar (puntuación = 0) o presencia de inflamación lobulillar leve (puntuación = 1), sin empeoramiento en la puntuación de fibrosis de Kleiner a los 12 meses y en comparación con el valor inicial.

Los criterios de valoración secundarios del estudio son, entre otros, los cambios en la carga de grasa hepática total calculada por MRI-PDFF; cambios en la puntuación global de actividad de NAFLD; cambios en los componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis, balonización de hepatocitos, inflamación lobulillar);

cambios en el estadio de fibrosis de Kleiner; y parámetros farmacocinéticos que incluyen aclaramiento aparente (CL/F), volumen de distribución (V/F), y niveles de C_{valle} .

Los pacientes se asignarán a placebo o a SEQ ID NO.: 1. Habrá un número aproximadamente igual de pacientes para cada uno de los dos brazos de tratamiento (placebo, SEQ ID NO.: 1).

El período de selección tendrá una duración de hasta 6 semanas. La eficacia se evaluará 12 meses después de la aleatorización mediante una biopsia hepática, por lo que los pacientes podrían ser hospitalizados hasta 48 horas después de la biopsia según las pautas locales, y un período de seguimiento posterior al tratamiento de 28 días.

Los criterios de inclusión para la población de estudio son:

Pacientes masculinos y femeninos, de ≥ 18 y ≤ 75 años, con presencia histológicamente confirmada de NASH (dentro de los últimos 6 meses antes de la aleatorización) y muestra de hígado FFPE disponible para volver a analizar. Se permite realizar una biopsia hepática durante la fase de selección. La confirmación histopatológica de NASH se realizará por un laboratorio de lectura central. La puntuación de actividad de NAFLD debe ser ≥ 4 . Los pacientes deben estar en dieta/ejercicio, y en el caso de pacientes diabéticos, en tratamiento con metformina (dosis estable de ≥ 1500 mg/día o dosis máxima tolerada) durante al menos 3 meses antes de la selección. Se requiere autorización escrita firmada.

Los principales criterios de exclusión son:

- Cualquiera de los componentes individuales de la puntuación de NAFLD (esteatosis, balonización, inflamación periportal) sean < 1
- Puntuación de fibrosis de Kleiner de 4
- Diabetes insulino dependiente
- HbA1c en la visita de selección $> 10,0\%$
- FPG > 270 mg/dl por el laboratorio central en la selección (Visita 1)
- y confirmado por una prueba repetida antes de la aleatorización
- IMC < 25 kg/m² o $> 45,0$ kg/m²
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
- Tratamiento con agente o agentes hipoglucemiantes distintos de metformina,
- actualmente o dentro de los 3 meses anteriores a la selección
- Uso previo de insulina, excepto por episodio o episodios de corto plazo
- tratamiento (≤ 15 días consecutivos) por enfermedad intercurrente, o uso de insulina en los últimos 6 meses
- Contraindicaciones para el uso de análogos de GLP-1
- Hipertensión mal controlada (presión arterial sistólica [PAS] en reposo > 160 mm Hg y/o presión arterial diastólica [PAD] > 95 mm Hg en la selección)
- Antecedentes de síndrome de QT prolongado y/o QTc mayor de 450 ms en la visita de selección
- Antecedentes de pancreatitis o pancreatomectomía
- Historia de cirugía de pérdida de peso
- Antecedentes personales o familiares inmediatos de cáncer medular de tiroides (MTC) o afecciones genéticas que predisponen a MTC
- Cualquier exposición previa a fármacos pertenecientes a la clase de agonistas del receptor de GLP-1 o análogos de GLP-1

- Contraindicaciones o reacción de hipersensibilidad conocida al glucagón
- Antecedentes médicos de trasplante de hígado, carcinoma hepatocelular (CHC), neoplasia endocrina múltiple (MEN)
- síndrome, neoplasia (en los últimos 3 años, a excepción de neoplasia cutánea tratada)
- Otras etiologías hepáticas (es decir, inducida por fármacos, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson)
- Participación en cualquier ensayo clínico de una terapia o agente en investigación dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización
- NAS<4
- cirrosis B o C de Child
- Enzimas hepáticas >10 veces el límite superior de lo normal
- Consumo promedio de alcohol por semana >21 unidades (210 g) para hombres, >14 unidades (140 g) para mujeres en los últimos 5 años
- >5% de pérdida de peso desde que se obtuvo la biopsia hepática diagnóstica
- Positividad conocida para anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La información anterior no pretende contener todas las consideraciones relevantes para la posible participación de un paciente en un ensayo clínico.

Ejemplo 3: Tratamiento de 52 semanas de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia con una formulación que contiene SEQ ID NO.: 1

El objeto del ejemplo es un estudio bienmascarado, aleatorizado, controlado con placebo, de 52 semanas, para evaluar el efecto de dos cohortes de dosis de SEQ ID NO.: 1, un agonista dual de GLP-1/glucagón, en dosis subcutáneas diarias de hasta 120 µg o 200 µg en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia sobre la progresión de la enfermedad en comparación con el placebo.

La inscripción estimada de pacientes es de aproximadamente 90 a 150 pacientes aleatorizados.

El objetivo principal del estudio es evaluar la relación dosis-respuesta de dosis subcutáneas diarias de dos cohortes de hasta 120 µg y hasta 200 µg de SEQ ID NO.: 1 en comparación con el placebo y frente al inicio en la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) sin empeoramiento de la fibrosis en pacientes diabéticos y no diabéticos con NASH confirmada histopatológicamente.

Los objetivos secundarios del estudio son, entre otros, evaluar desde el inicio hasta los 12 meses:

- Cambios en la fracción de grasa de densidad de protones basada en imágenes de resonancia magnética (MRI-PDFF) calculada en el contenido total de grasa en el hígado (después de 6 meses de tratamiento frente al inicio y después de 12 meses de tratamiento frente al inicio)
- Cambios en la puntuación global de actividad de NAFLD a los 12 meses
- Cambios en los componentes individuales de la puntuación de actividad de NAFLD (esteatosis, balonización de hepatocitos, inflamación lobulillar) a los 12 meses
- Cambios en el estadio de fibrosis de Kleiner a los 12 meses
- Farmacocinética del compuesto de SEQ ID NO.:1

El diseño del estudio es el de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, bienmascarado, de grupos paralelos para dos niveles de dosis de SEQ ID NO.: 1 frente a placebo.

SEQ ID NO.: 1 o placebo se proporciona como una disolución para inyección en cartuchos que contienen 3 ml de disolución para inyección, a una concentración de 500 µg/ml de SEQ ID NO.: 1 o placebo correspondiente. El inyector

Tactipen® se usará para administrar dosis subcutáneas de SEQ ID NO.: 1 y el placebo correspondiente. Se planifica un número apropiado de etapas de dosis (después de la dosis inicial) para SEQ ID NO.: 1 durante la titulación de dosis para alcanzar una dosis diana final de 120 µg SC o 200 µg SC una vez al día (QD). La fase de titulación está destinada a optimizar la tolerabilidad de la dosis final, que debe alcanzarse dentro de las 14 semanas posteriores a la primera dosis.

Las dosis deben administrarse por la mañana a la misma hora y aproximadamente 1 hora después del desayuno tanto para SEQ ID NO.: 1 como para placebo, excepto en los días de visita clínica. En los días de visita clínica, SEQ ID NO.: 1 y el placebo deben administrarse después de las medidas de análisis de sangre/ECG por la mañana, y coordinarse con el horario de muestreo de FC.

Ambas cohortes de dosis de SEQ ID NO.: 1 y los regímenes de tratamiento con placebo coincidentes planifican incluir un período de aumento de dosis antes de que se alcance la dosis de mantenimiento después de un máximo de 14 semanas, de la siguiente manera:

- Ambas cohortes de fármaco activo: Número apropiado de etapas de aumento de dosis semanales (si no se observan problemas significativos de tolerabilidad [por ejemplo, náuseas y vómitos]):
 - 20 µg, es decir, 4U, Semana 0, Día 1 a Día 7
 - 40 µg, es decir, 8U, alcanzado antes en la Semana 1, Día 8 a Día 14
 - 60 µg, es decir, 12U, alcanzado antes en la Semana 2, Día 15 a Día 21
 - Etc.
 - 120 µg, es decir, 24U, alcanzado antes en la Semana 5, Día 36 a Día 42
 - 140 µg, es decir, 28U, alcanzado antes en la Semana 6, Día 43 a Día 49
 - Etc.
 - 200 µg, es decir, 40U, alcanzado antes en la Semana 9, Día 64 a Día 70
 - El aumento de dosis puede suspenderse, las dosis pueden reducirse, y las dosis pueden aumentarse nuevamente, según la tolerabilidad de la medicación del estudio.
- Placebo: los pacientes serán asignados al mismo régimen de aumento de dosis.
- Después de la Semana 14, Día 99, no se realizarán más ajustes de dosis.

En la aleatorización, todos los pacientes aleatorizados comenzarán con la etapa de dosis diaria de 20 µg (o el placebo correspondiente). La dosis se aumentará en etapas semanales de 20 µg como se muestra anteriormente hasta alcanzar la dosis diana de 120 µg SC diarios o 200 µg SC diarios y si no se observan problemas significativos de tolerabilidad (por ejemplo, náuseas y vómitos). El aumento de la dosis se puede detener, mantener a un nivel tolerable, y se puede aumentar nuevamente en etapas de dosis de 20 µg SC semanales si no se observan problemas significativos de tolerabilidad (por ejemplo, náuseas y vómitos), hasta que se alcancen y se toleren los niveles de dosis diana. Después de la Semana 14, Día 99, no se permitirán más ajustes de dosis.

Se llevará a cabo el mismo esquema de régimen de aumento de dosis para los pacientes asignados al tratamiento con placebo; sin embargo, con placebo en lugar de SEQ ID NO.: 1. Después de la Semana 14, Día 99, se debe alcanzar el nivel de dosis de mantenimiento, y no se cambiará durante el resto del período de tratamiento.

El criterio principal de valoración del estudio es el porcentaje de pacientes con resolución de NASH, definida como la ausencia de balonización de hepatocitos (componente de balonización de NAS = 0) sin empeoramiento de la puntuación de fibrosis en la Semana 52.

Los criterios de valoración secundarios del estudio son, entre otros,

- Cambio desde el inicio hasta la Semana 26 y hasta la Semana 52 en la grasa hepática total, el volumen hepático y el contenido fraccional de grasa hepática derivados de MRI-PDFF Porcentaje de pacientes que alcanzan el estado de ausencia de balonización de hepatocitos con una puntuación de inflamación lobulillar de 0 o 1 sin empeoramiento de la puntuación de fibrosis en la Semana 52

- Porcentaje de pacientes que logran una mejora de la fibrosis en al menos 1 etapa sin empeoramiento del componente de balonización de hepatocitos de NAS en la Semana 52
 - Cambio desde el inicio hasta la Semana 52 en la NAS general
 - Cambio desde el inicio hasta la Semana 52 en los componentes individuales de NAS (esteatosis, balonización de hepatocitos, e inflamación lobular) y en la puntuación de fibrosis
 - Cambio desde el inicio en el peso corporal, la circunferencia de la cintura y la cadera, y la relación cintura-cadera, y
 - Parámetros farmacocinéticos que incluyen aclaramiento aparente (CL/F), volumen de distribución (V/F) y niveles de C_{valle} .
- Los pacientes se asignarán a placebo o a una de las dos cohortes de dosis de SEQ ID NO.: 1. Habrá un número aproximadamente igual de pacientes para cada uno de estos tres brazos de tratamiento (placebo, cohorte 1 SEQ ID NO.: 1, cohorte 2 SEQ ID NO.: 1).
- El período de selección tendrá una duración de hasta 8 semanas. La eficacia se evaluará 12 meses después de la aleatorización mediante una biopsia hepática, por lo que los pacientes podrían ser hospitalizados hasta 48 horas después de la biopsia según las pautas locales. Habrá un período de seguimiento posterior al tratamiento de 28 días.
- Los criterios de inclusión para la población de estudio son:
- Pacientes masculinos y femeninos, de ≥ 18 y ≤ 80 años, con presencia histológicamente confirmada de NASH (dentro de los últimos 6 meses antes de la aleatorización) y muestra de hígado FFPE disponible para volver a analizar. Se permite realizar una biopsia hepática durante la fase de selección. La confirmación histopatológica de NASH se realizará por un laboratorio de lectura central. La puntuación de actividad de NAFLD debe ser ≥ 4 . Los pacientes deben estar a dieta/ejercicio, y en el caso de pacientes diabéticos, en tratamiento a una dosis estable con metformina y/o sulfonilureas durante al menos 3 meses antes de la selección. Se requiere autorización escrita firmada.
- Los principales criterios de exclusión son:
- Cualquiera de los componentes individuales de la puntuación de NAFLD (esteatosis, balonización, inflamación periportal) sean < 1
 - Puntuación de fibrosis de Kleiner de 4
 - Diabetes insulino dependiente
 - HbA1c en la visita de selección $\geq 9,0\%$
 - FPG > 270 mg/dl por el laboratorio central en la selección (Visita 1) y confirmado por una prueba repetida antes de la aleatorización
 - IMC < 25 kg/m² o $> 45,0$ kg/m²
 - Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
 - Tratamiento (actualmente o dentro de las 8 semanas previas a la aleatorización o 5 semividas del fármaco administrado, lo que sea más prolongado) con:
 - o Agente o agentes reductores de glucosa distintos de metformina o sulfonilureas (por ejemplo, agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT-2, glitazonas, o inhibidores de DPP4)
 - o Medicamentos para bajar de peso, incluyendo orlistat
 - o Esteroides sistémicos
 - o Metotrexato
 - o Amiodarona
 - o Vitamina E

- Uso de insulina en los últimos 6 meses antes de la aleatorización, excepto por episodio o episodios de tratamiento a corto plazo (<15 días consecutivos) para enfermedades intercurrentes
- 5 • Cualquier exposición previa a fármacos pertenecientes a la clase de agonistas del receptor GLP-1 o
- Análogos de GLP-1 o contraindicaciones para el uso de agonistas de GLP-1
- 10 • Hipertensión mal controlada (presión arterial sistólica [PAS] en reposo > 160 mm Hg y/o presión arterial diastólica [PAD] > 95 mm Hg en la selección)
- Antecedentes de anomalías de la conducción cardíaca, incluyendo síndrome de QT largo
- Antecedentes de pancreatitis o pancreatectomía
- 15 • Historia de cirugía de pérdida de peso
- Antecedentes personales o familiares inmediatos de cáncer medular de tiroides (MTC) o afecciones genéticas que predisponen a MTC
- 20 • Cualquier exposición previa a fármacos pertenecientes a la clase de agonistas del receptor de GLP-1 o análogos de GLP-1
- Contraindicaciones o reacción de hipersensibilidad conocida al glucagón
- 25 • Historial médico anterior de trasplante de hígado, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN), neoplasia (en los últimos 3 años, excepto por neoplasia cutánea tratada)
- 30 • Otras etiologías hepáticas (es decir, inducida por fármacos, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson)
- Participación en cualquier ensayo clínico de una terapia o agente en investigación dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización
- 35 • NAS<4
- Enzimas hepáticas >5 veces el límite superior de lo normal
- 40 • Consumo promedio de alcohol por semana >21 unidades (210 g) para hombres, >14 unidades (140 g) para mujeres en los últimos 5 años
- 45 • Cambio significativo (definido como ≥5% de cambio autoinformado) en el peso corporal durante los 2 meses anteriores a la selección para pacientes con biopsia hepática recogida durante la selección, o cambio significativo (definido como ≥5% de cambio autoinformado en el peso corporal) dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización si se recogió una muestra de biopsia hepática preexistente antes del periodo de selección
- Positividad conocida para anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- 50 La información anterior no pretende contener todas las consideraciones relevantes para la posible participación de un paciente en un ensayo clínico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal o solvato del mismo que tiene la fórmula general A

His-(D-Ser)-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X14-X15-
X16-X17-X18-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-Gly-Gly-Pro-
Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

en la que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-(γE-Palm) y (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butilil- (γE-Stea);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser o Glu;

X17 es Lys, Arg, o Gin;

X18 es Ala, Arg o Leu;

X20 es Gln o Lys; y

X28 es Ala o Asn;

para uso en un método para prevenir y/o tratar la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), particularmente el hígado graso no alcohólico (NAFL), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o la fibrosis hepática asociada a NAFLD.

2. El compuesto o sal o solvato del mismo de la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1 en un método para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en particular la NASH asociada con fibrosis.

3. El compuesto o sal o solvato del mismo de la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1 en un método para prevenir y/o tratar simultáneamente NASH y condiciones patológicas o factores de riesgo adicionales, particularmente obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2.

4. El compuesto o sal o solvato del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-(γE-Palm) y (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butilil- (γE-Stea);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser o Glu;

X17 es Lys o Gin;

X18 es Ala o Leu;

X20 es Gln o Lys; y

X28 es Ala.

5. El compuesto o sal o solvato del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que

X14 es Lys, en el que el grupo -NH₂ de la cadena lateral está funcionalizado por (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-(γE-Palm);

X15 es Asp o Glu;

X16 es Ser;

X17 es Lys o Arg;

X18 es Ala o Arg;

X20 es Gin; y

X28 es Ala o Asn.

6. El compuesto o sal o solvato del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es uno cualquiera de SEQ ID NO.: 1, SEQ ID NO.: 2 o SEQ ID NO.: 3, o una de sus sales o solvatos.

7. El compuesto o sal o solvato del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho compuesto tiene una alta solubilidad a un pH ácido, particularmente entre 3,5 y 5,5, más particularmente alrededor de 4,5, y/o a un pH fisiológico, particularmente alrededor de 7,4, y en el que dicha solubilidad a dicho pH ácido y/o fisiológico es al menos 0,5 mg/ml.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal o solvato del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como agente activo junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición farmacéutica se administra por vía parenteral, particularmente por inyección.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o 9 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición farmacéutica se administra en combinación con al menos otro ingrediente terapéuticamente activo.

Figura 1

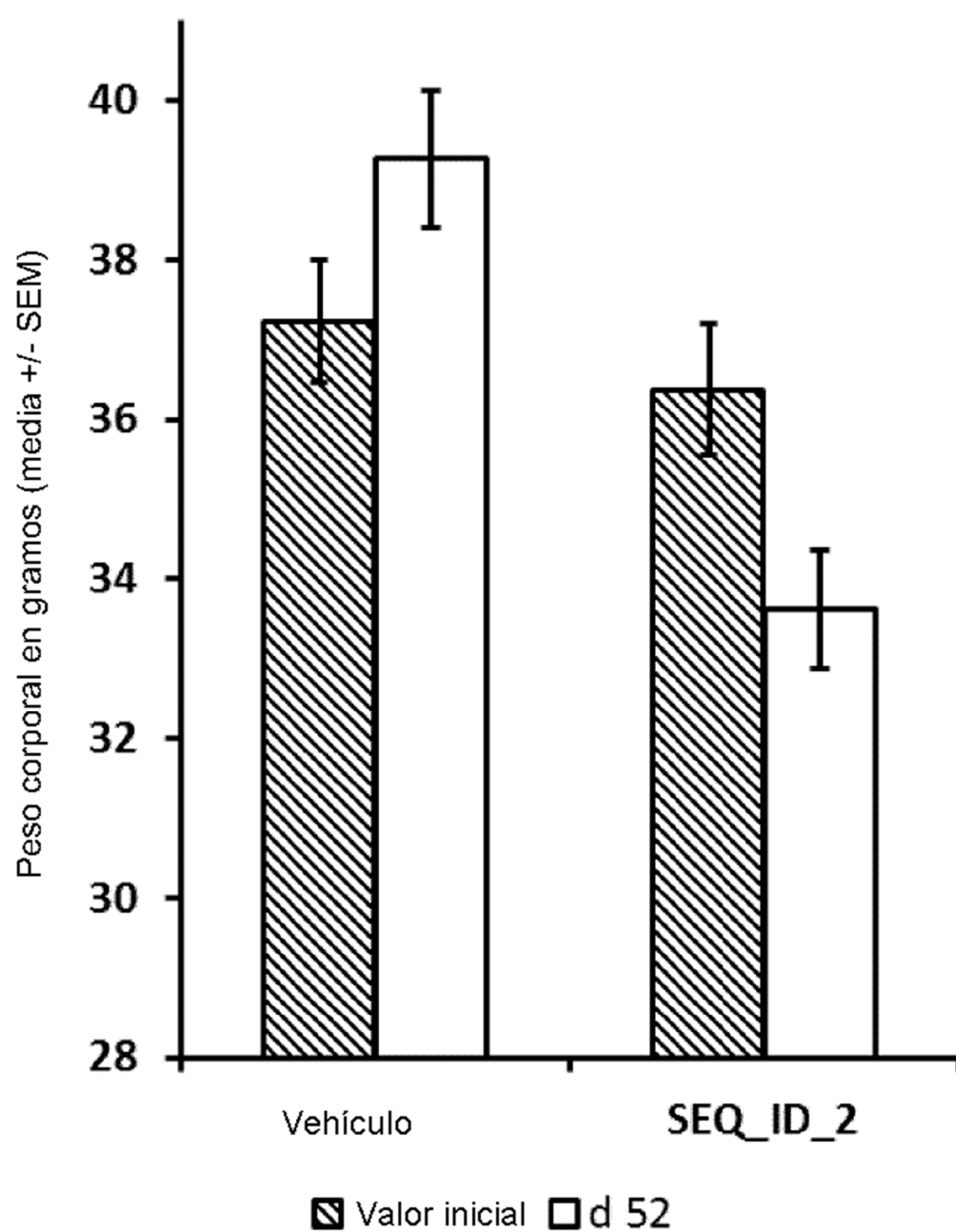
a)

Figura 1 (continuación)

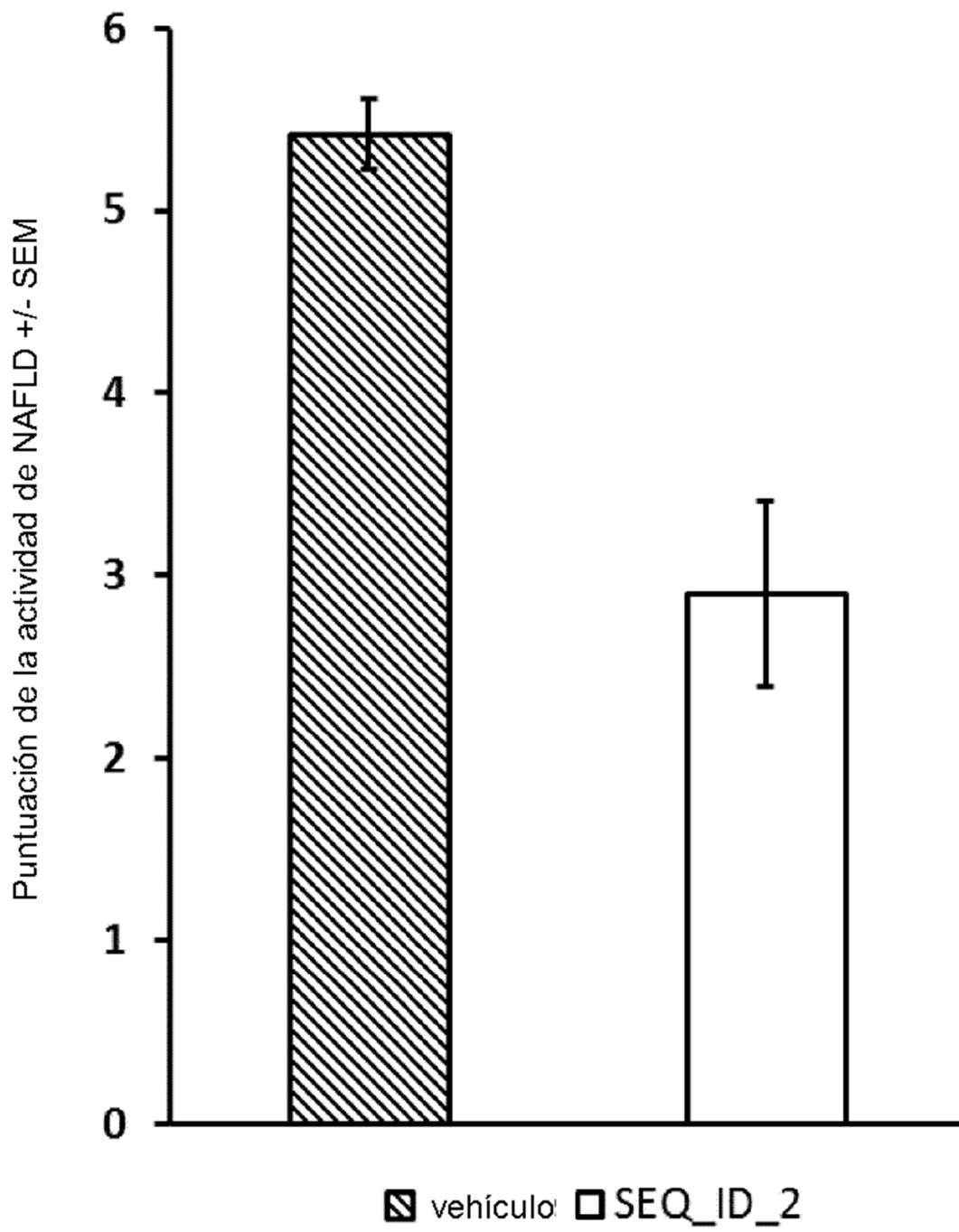
b)

Figura 1 (continuación)

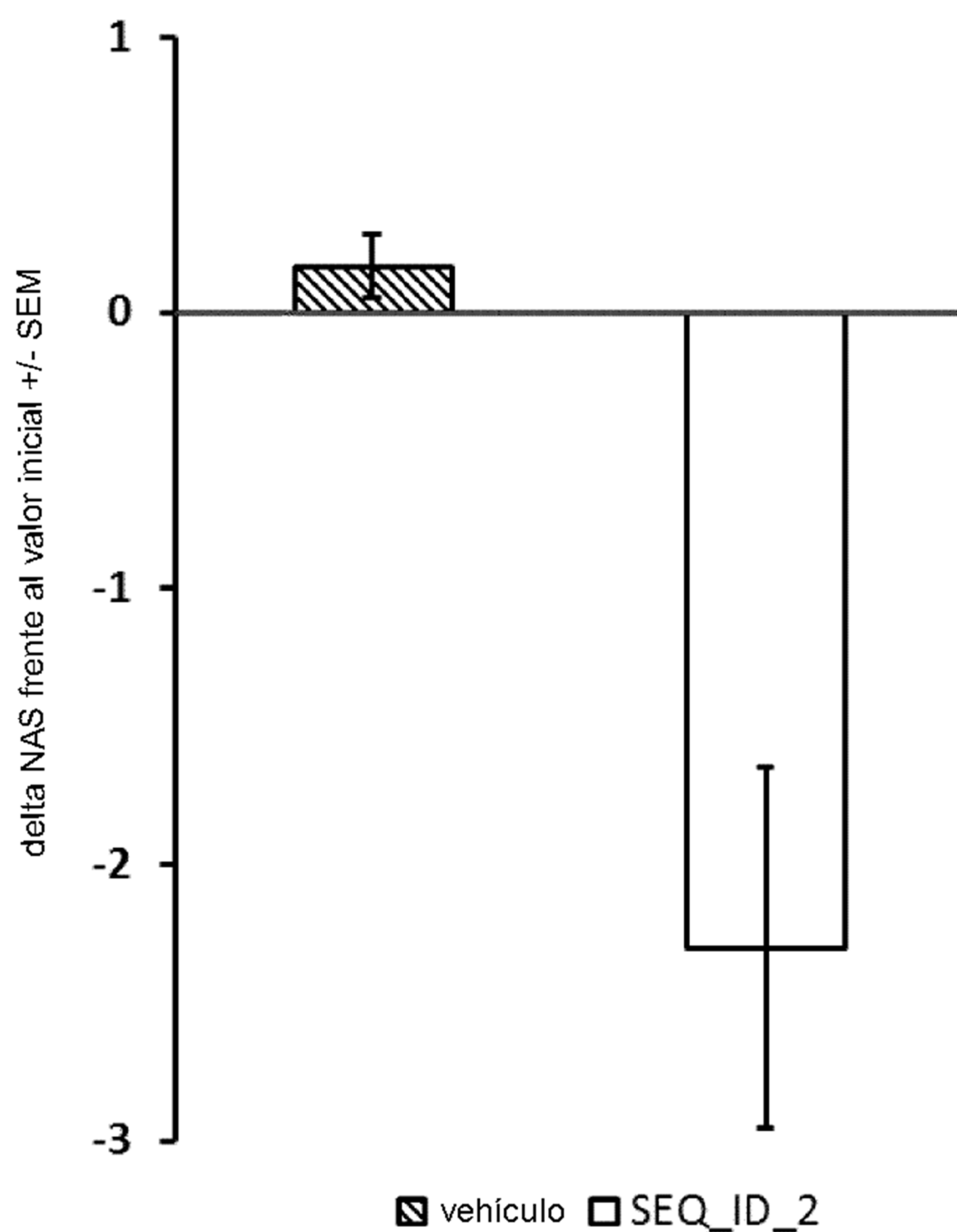
c)

Figura 1 (continuación)

d)

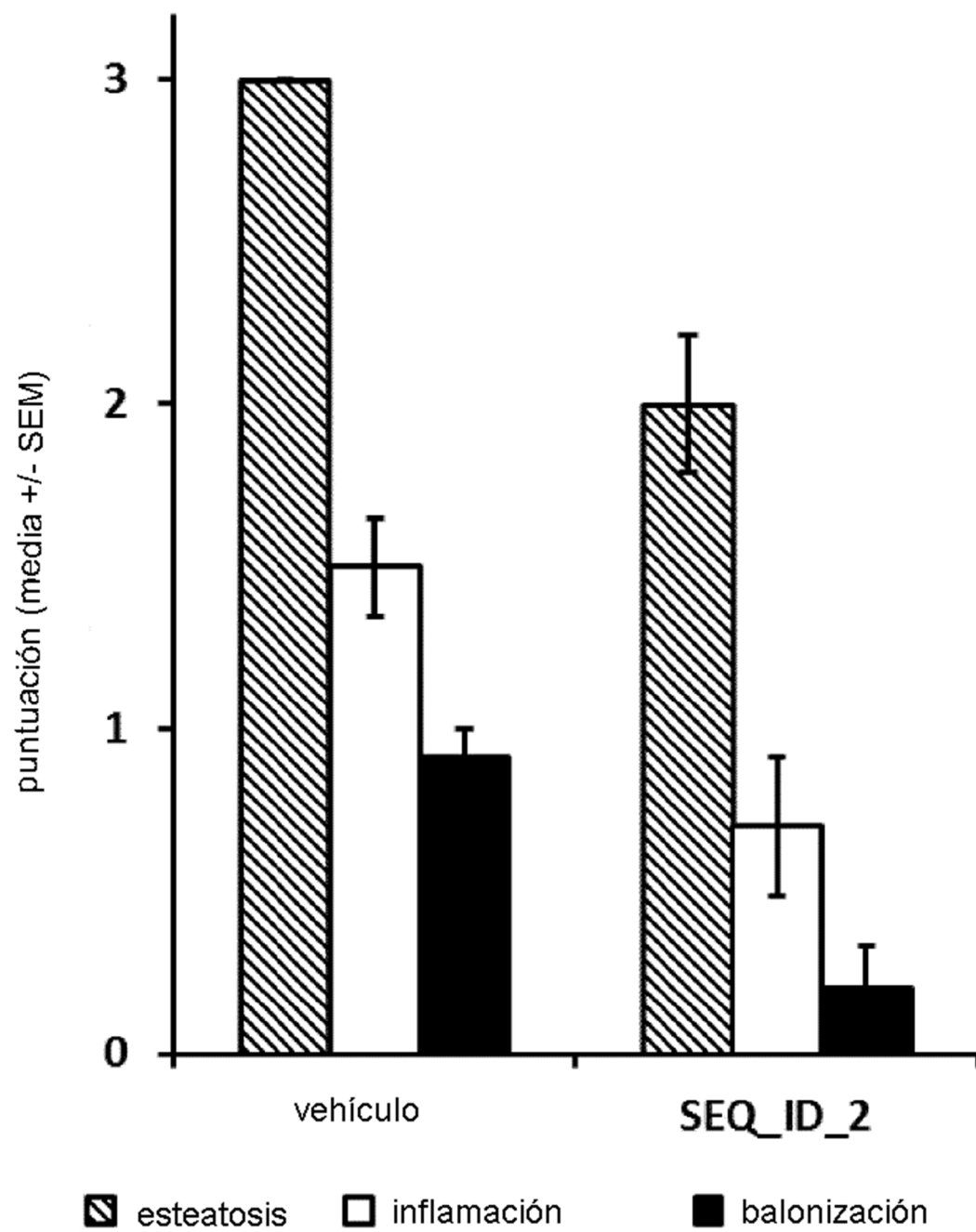


Figura 1 (continuación)

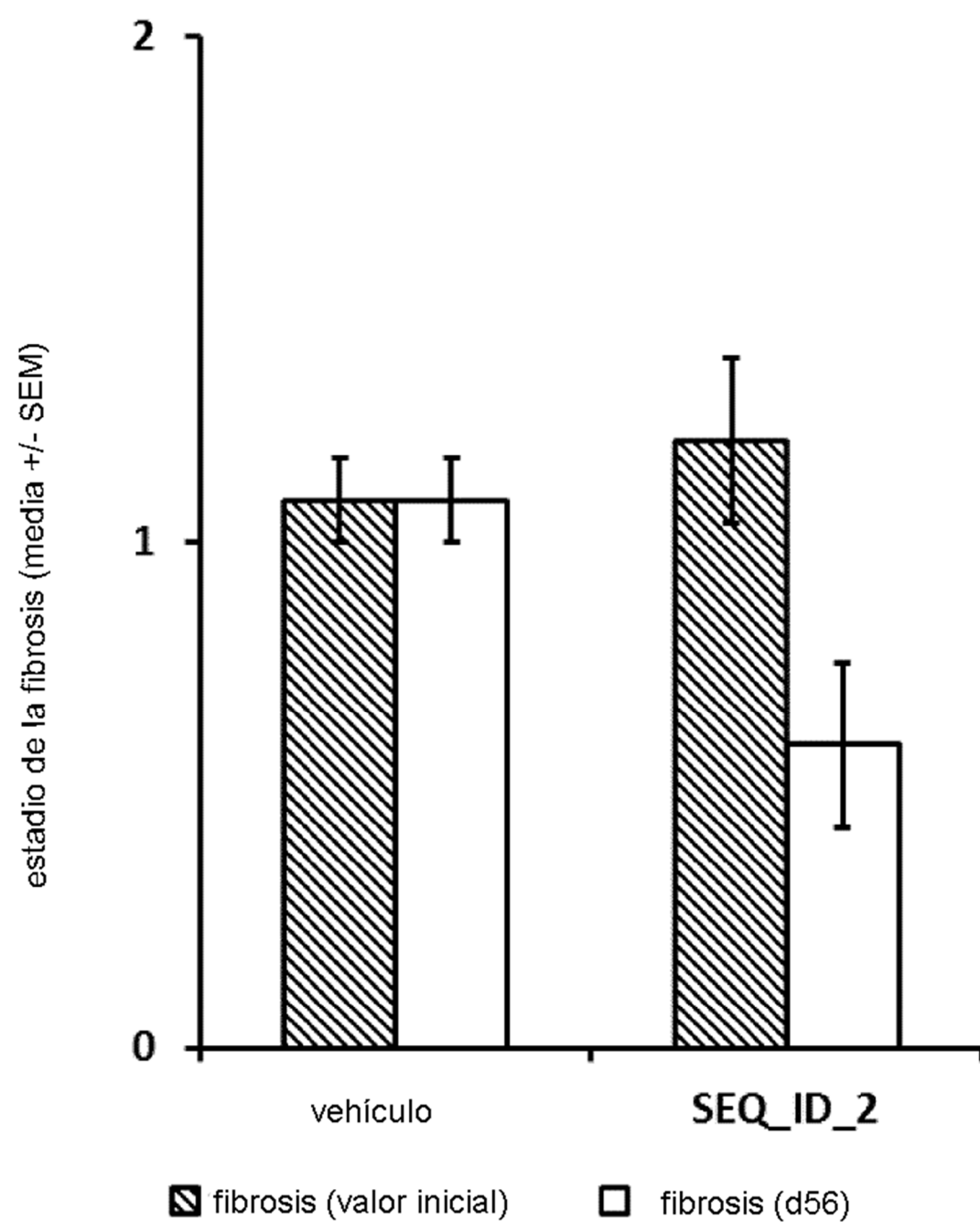
e)

Figura 1 (continuación)

f)

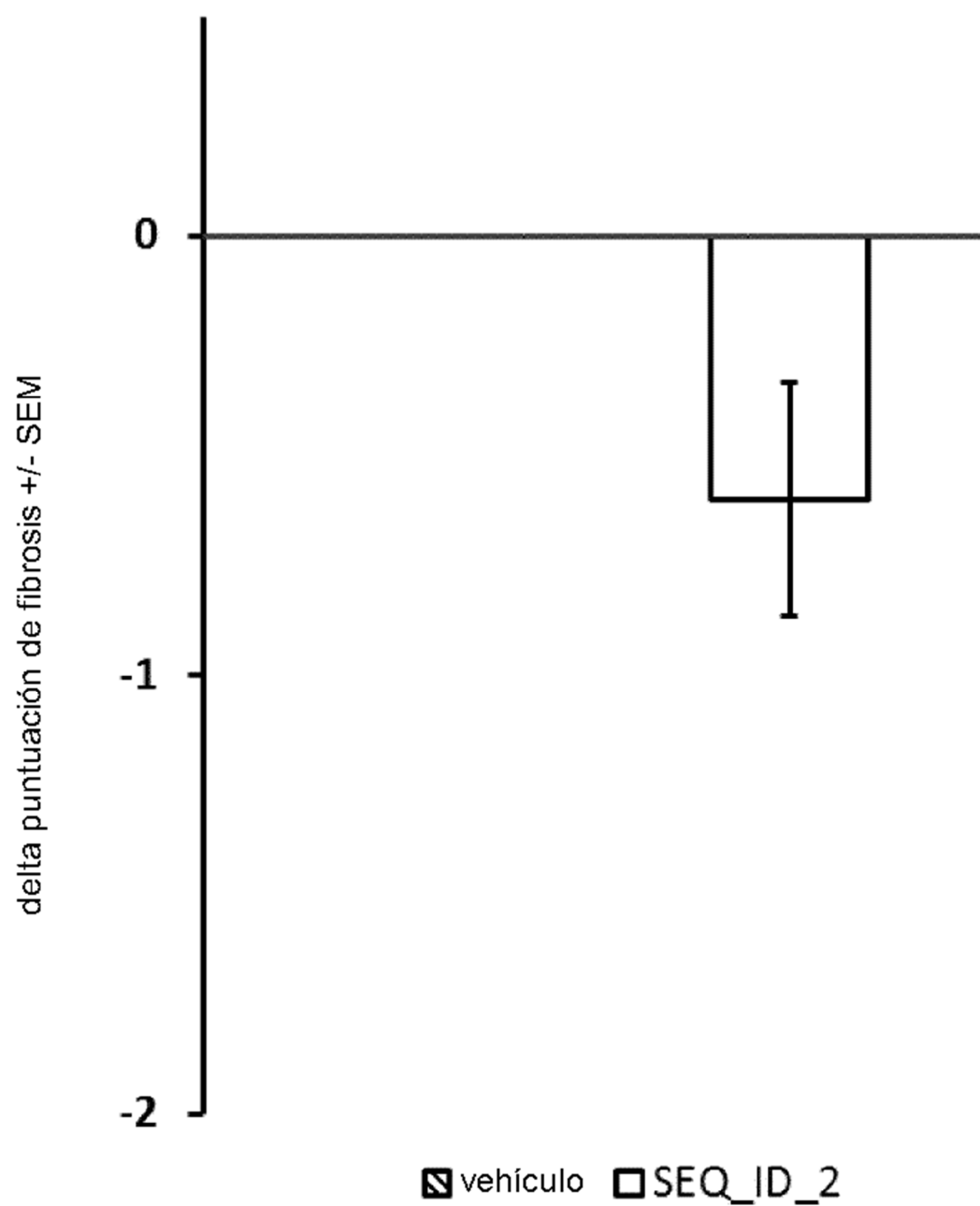


Figura 2

a)

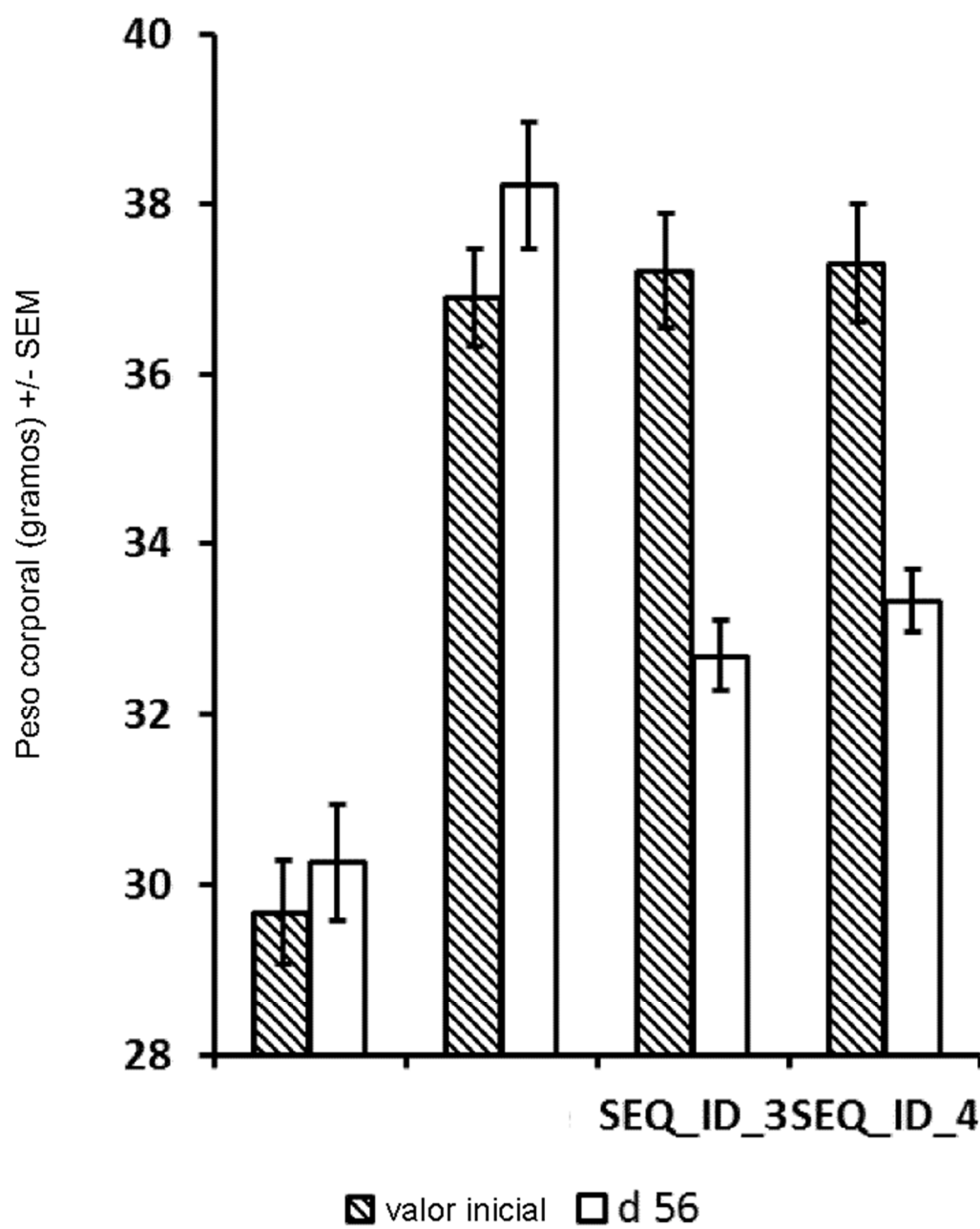


Figura 2 (continuación)

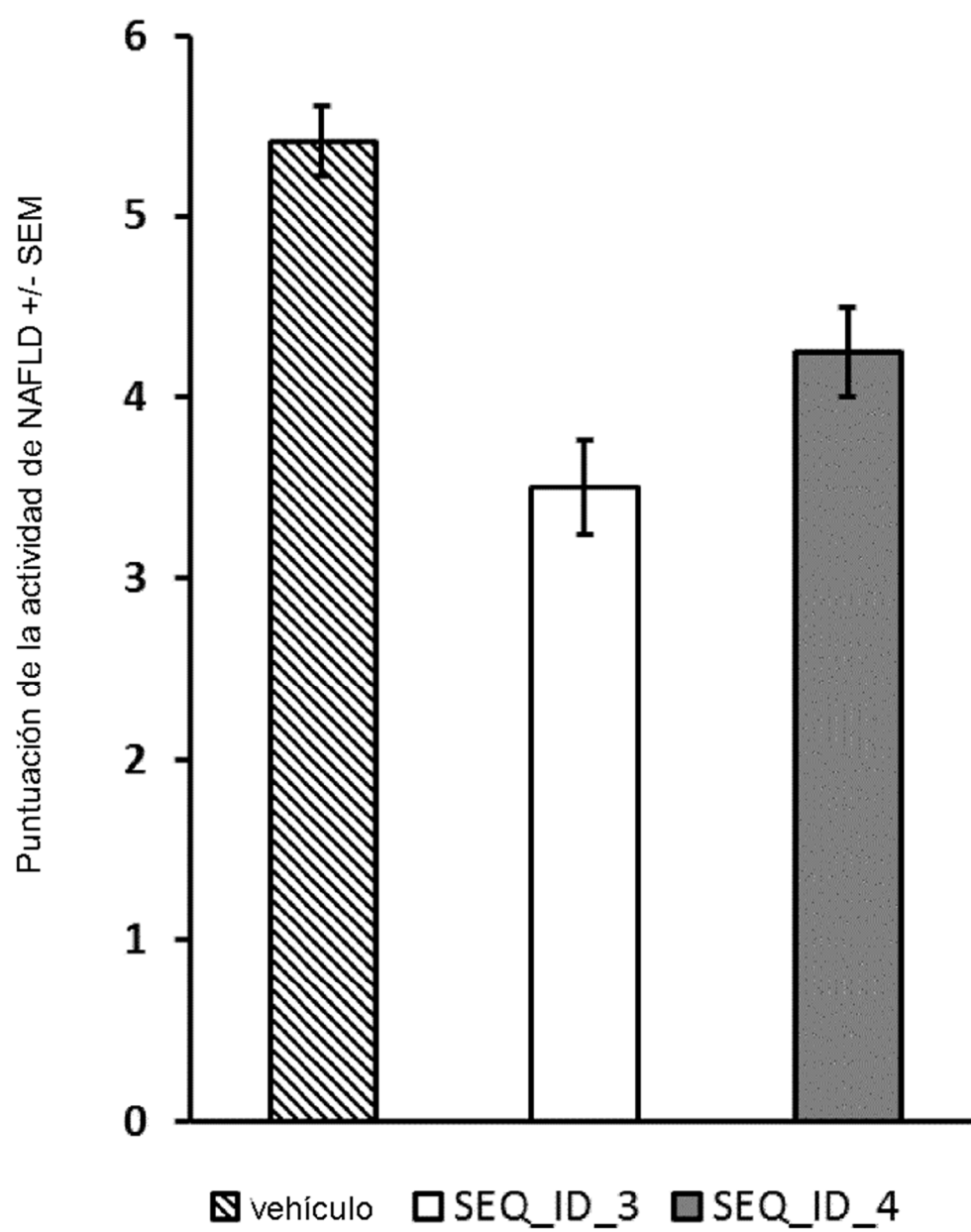
b)

Figura 2 (continuación)

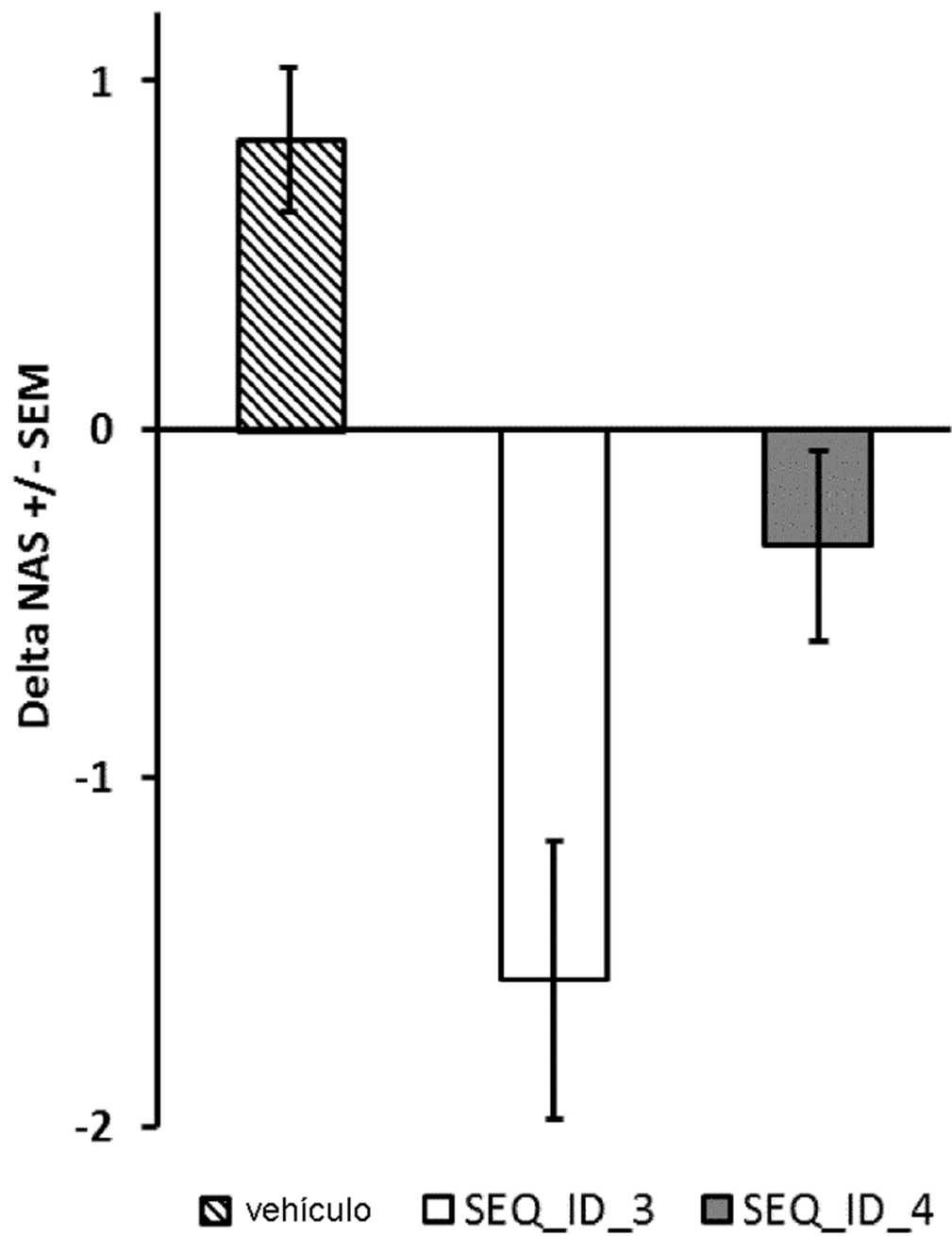
c)

Figura 2 (continuación)

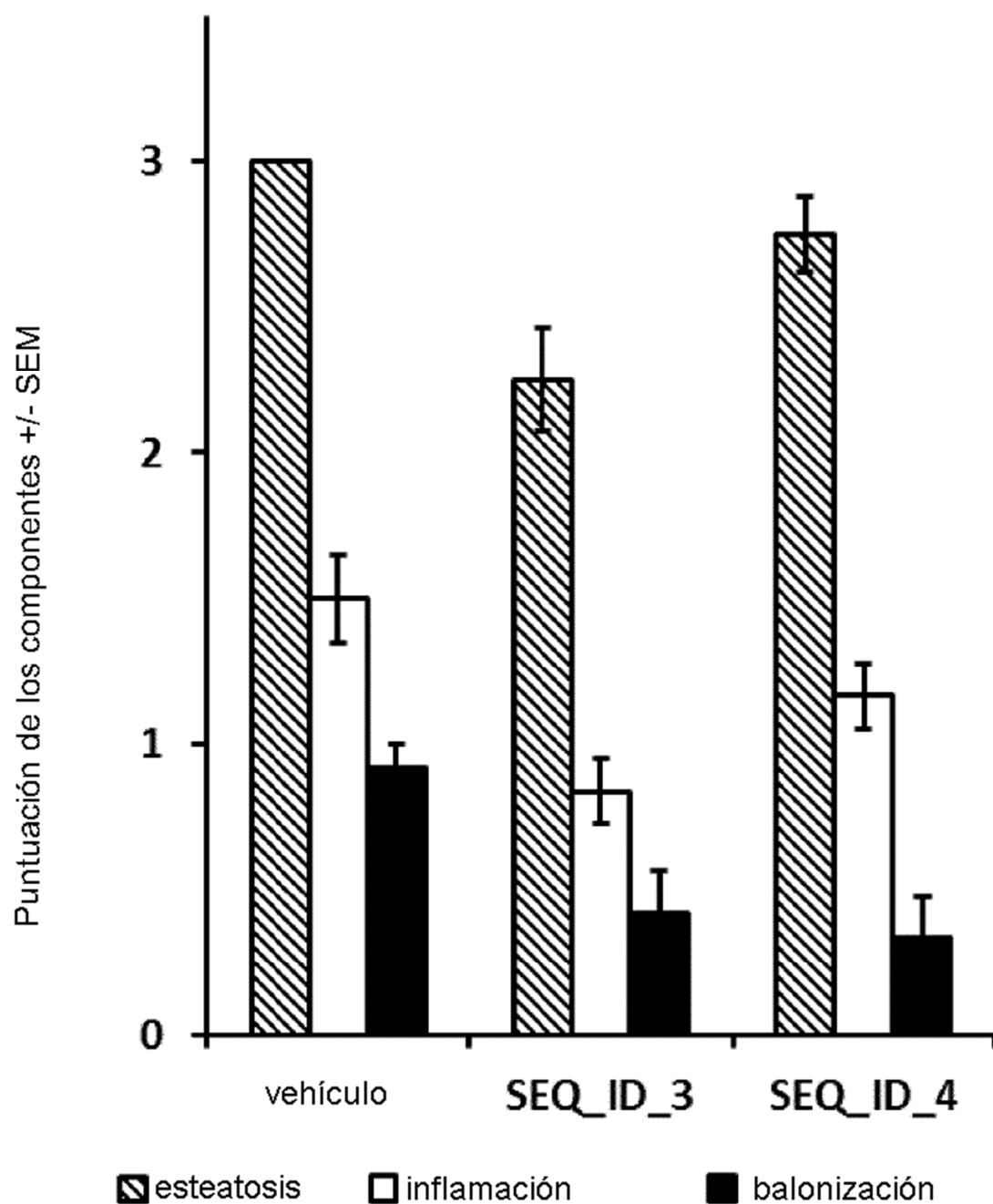
d)

Figura 2 (continuación)

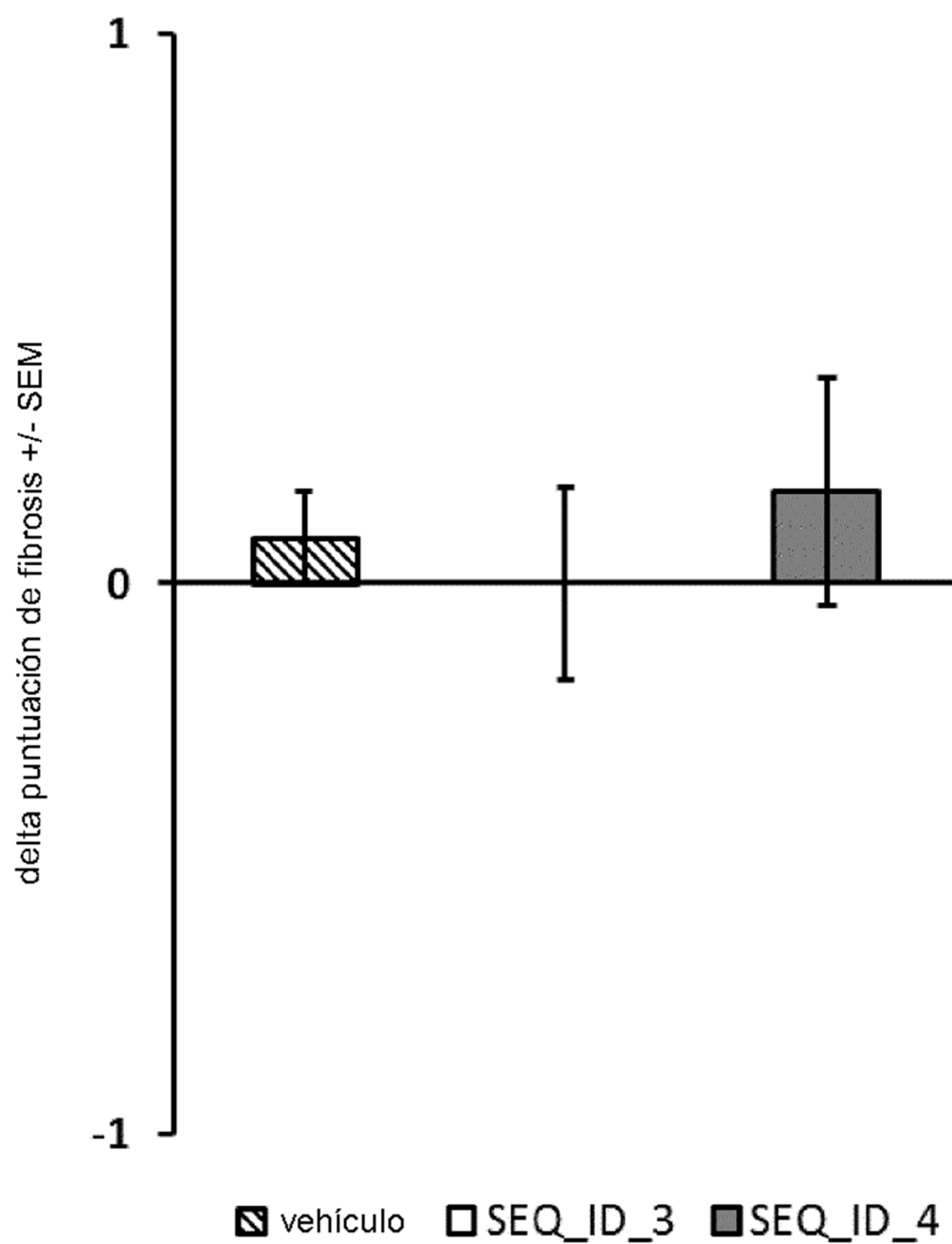
e)

Figura 3

a)

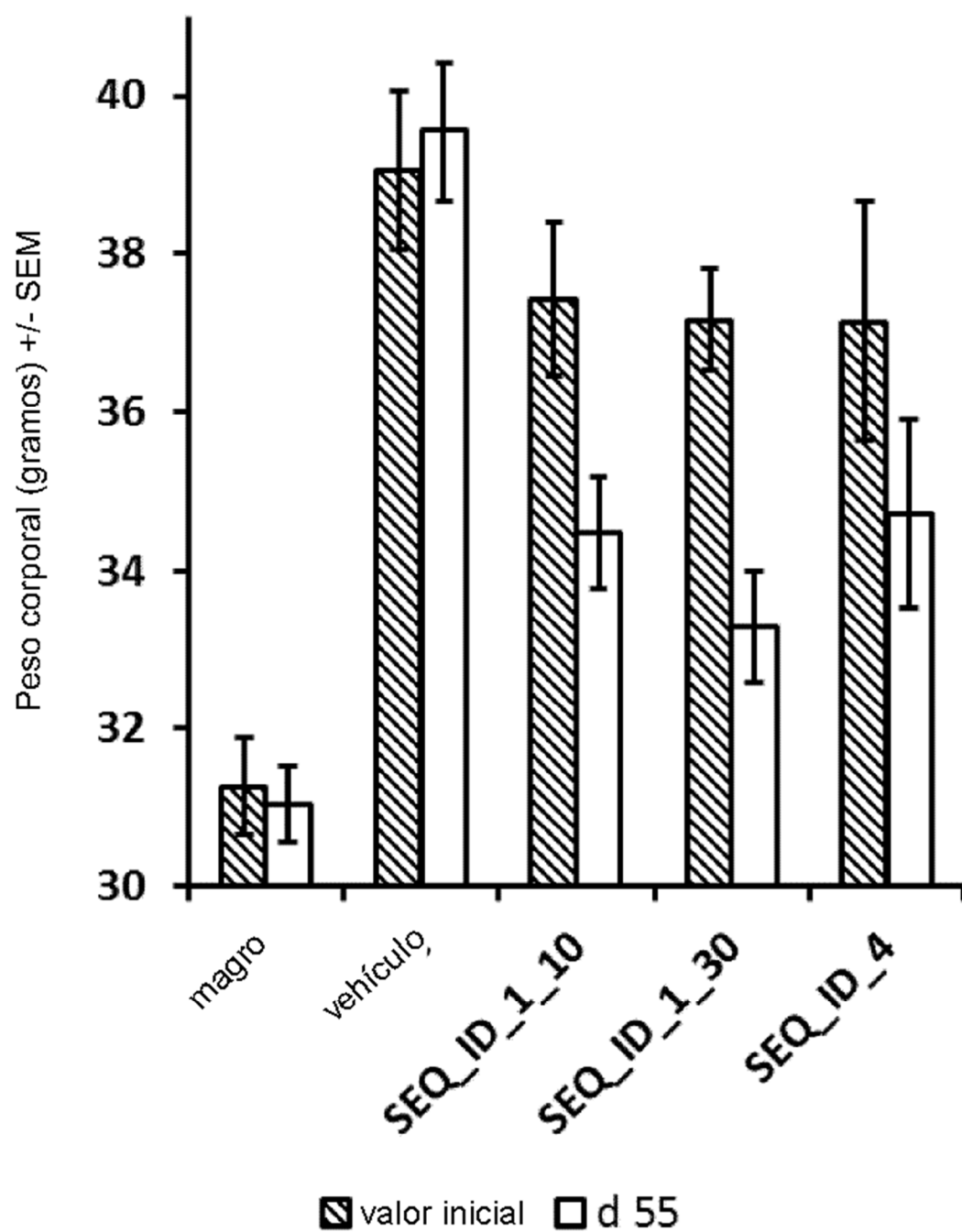


Figura 3 (continuación)

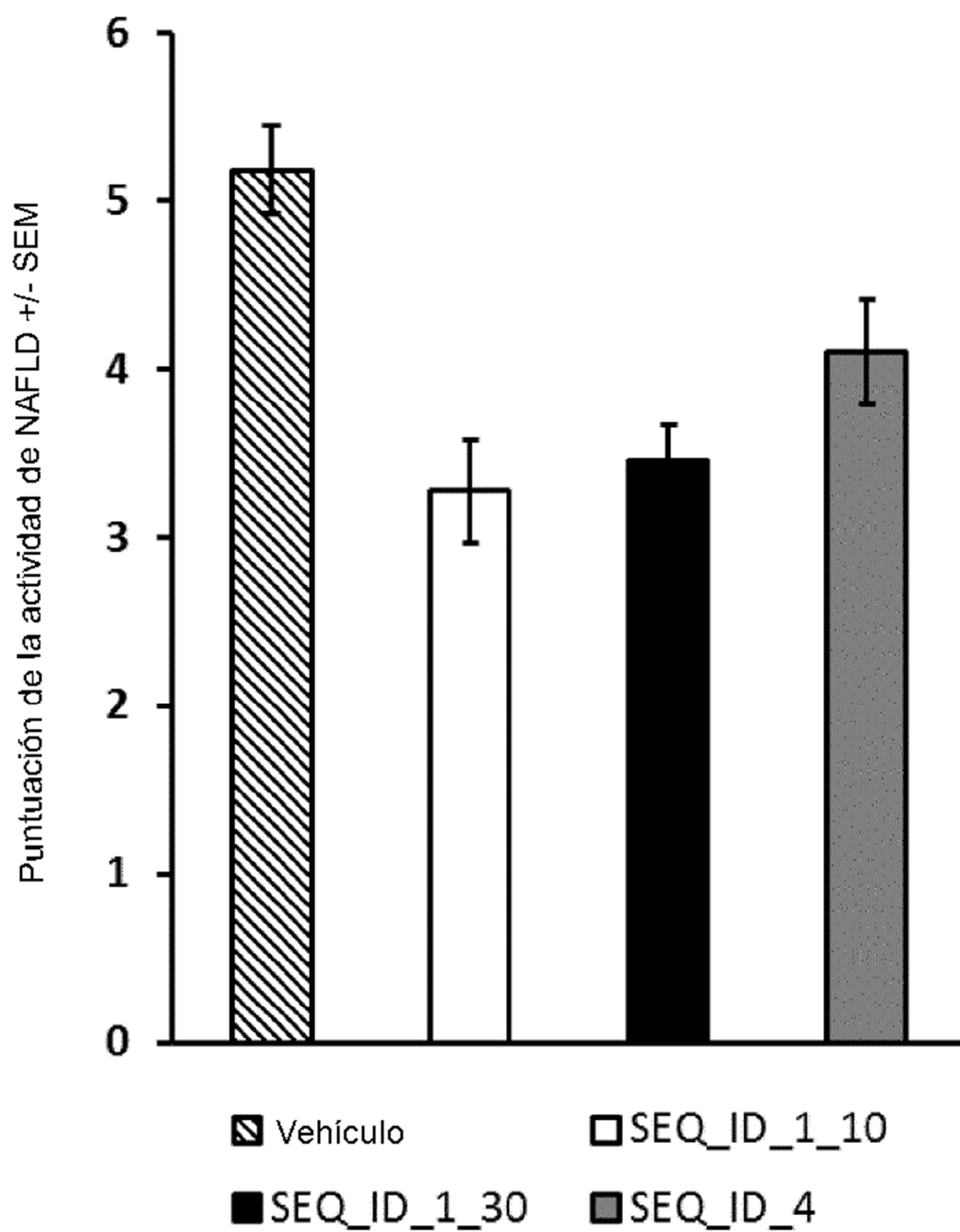
b)

Figura 3 (continuación)

c)

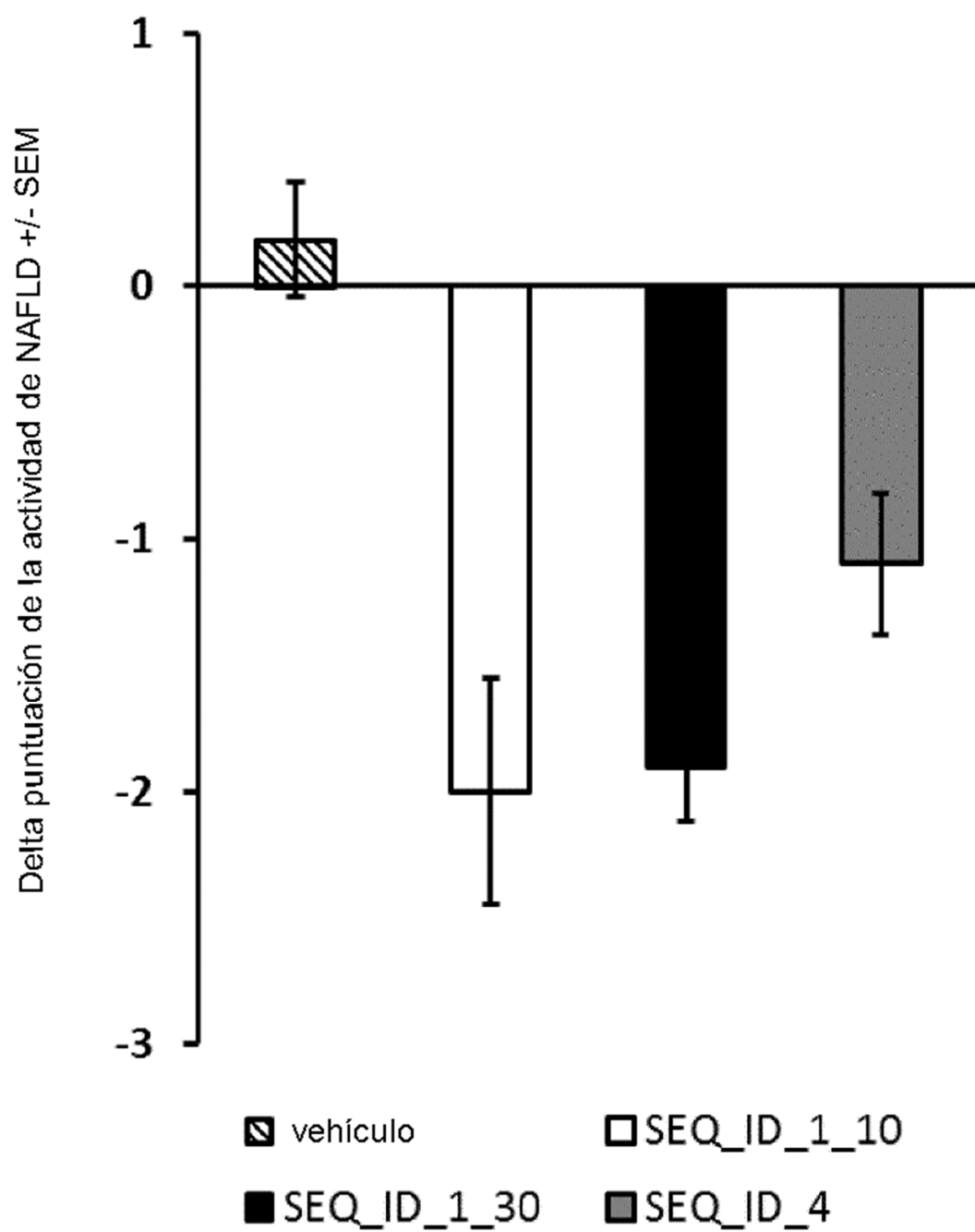


Figura 3 (continuación)

d)

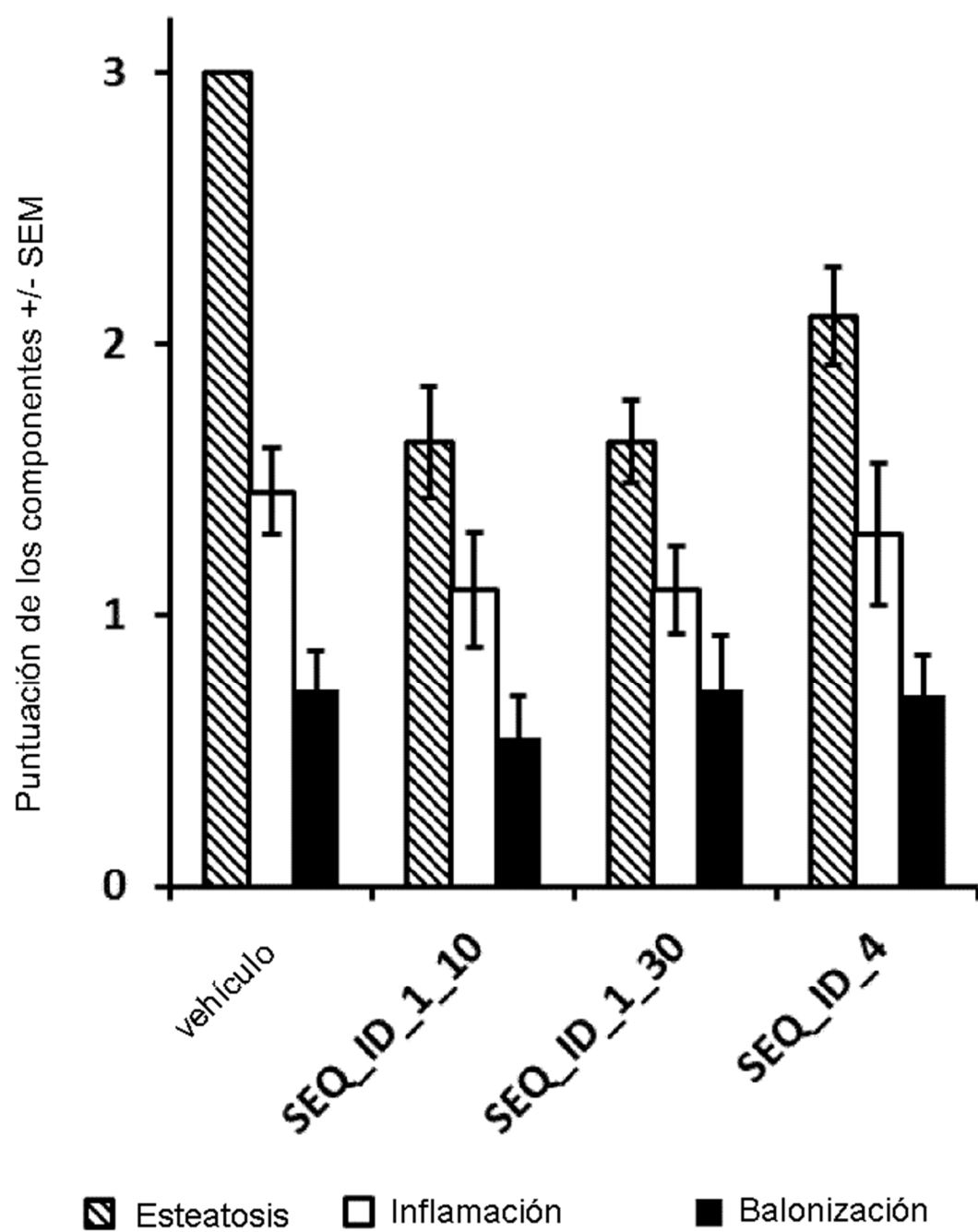


Figura 3 (continuación)

e)