



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 176**

51 Int. Cl.:
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **96944681 .4**
86 Fecha de presentación : **18.12.1996**
87 Número de publicación de la solicitud: **0868176**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.1998**

54 Título: **Aminoguanidina para tratar la NIDDM.**

30 Prioridad: **22.12.1995 GB 9526330**
29.11.1996 GB 9624914

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es: **Turner, Nicholas, Charles y**
Piercy, Valerie

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Aminoguanidina para tratar la NIDDM.

5 *Nuevo tratamiento*

Esta invención se refiere a un nuevo método para la profilaxis de la diabetes no dependiente de insulina (NIDDM o de Tipo II) y, en particular, al uso de aminoguanidina o ciertos derivados farmacéuticamente aceptables de la misma para dicha profilaxis.

10 La hidrazinocarboximidamida (en lo sucesivo “aminoguanidina”) es un compuesto conocido (Journal of American Chemical Society, 57, 2730, (1935)).

Se sabe que la aminoguanidina es un inhibidor de la NO sintasa (Eur. J. Pharmacol., 233, 119-125).

15 También se sabe que la aminoguanidina es un inhibidor de la glicación de proteínas y esta actividad se considera muy asociada a la actividad de la aminoguanidina en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes y otras afecciones asociadas con productos finales de glicosilación avanzada (J. Carbohydrate Chem., 12(6), 731-742, (1993), Diabetes, 41, enero de 1992, 26-29, publicación de solicitud de Patente Europea número 0339496 y Patentes de Estados Unidos N° 5128360 y 5238963). De hecho, la aminoguanidina se está evaluando en modelos animales para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes (Diabetes 42, 221-232 1993 y Diabetologia, 35, 946-950).

El documento WO 91/12800 describe el uso de ácido 3-guanidinopropiónico en el tratamiento y prevención de trastornos metabólicos.

25 El documento 96/16031 describe carboxilatos de aminoguanidina para el tratamiento de NIDDM y se publicó con fecha 30/05/96.

Hasta la fecha no ha habido ninguna indicación de que la aminoguanidina ni ningún otro inhibidor de la glicación de proteínas tengan un efecto beneficioso sobre la propia diabetes de Tipo II. Como se ha indicado anteriormente, el énfasis se ha centrado en las complicaciones de la diabetes. Los presentes solicitantes han descubierto ahora que la aminoguanidina podría usarse en la profilaxis de la diabetes de Tipo II. En particular, se indica que la aminoguanidina retrasa o previene la progresión de la diabetes no dependiente de insulina desde una hiperinsulinemia a una diabetes manifiesta. Este efecto nuevo y sorprendente se considera debido a la inhibición de la glicación de proteínas por la aminoguanidina.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de aminoguanidina de acuerdo con la reivindicación 1.

40 Cuando en este documento se usa un “inhibidor de la glicación de proteínas”, se refiere a un agente que inhibe la glicación o glicosilación no enzimática de proteínas y glicoproteínas (la reacción de Maillard), o que previene la formación de productos finales de glicación avanzada irreversible, o que previene el entrecruzamiento de productos finales de glicación avanzada o que escinde los enlaces cruzados de los productos finales de glicación avanzada.

La actividad inhibidora de la glicación de proteínas de un compuesto se evalúa en ensayos convencionales tales como el ensayo de la inhibición de la glicación de la hemoglobina u otra proteína adecuada (Analytical Biochemistry; 1988; 175; 347-360).

Un derivado farmacéuticamente aceptable adecuado es una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas incluyen sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables tales como el sulfato, nitrato, fosfato, borato, hidrocloreto e hidrobromuro y sales de adición de ácidos orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como acetato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato, α -ceto-glutarato y α -glicerofosfato, especialmente la sal maleato.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen hidratos.

60 Los inhibidores de la glicación de proteínas de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales tales como los métodos descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, la aminoguanidina puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en J. Amer. Chem. Soc. 57, 2730, (1935).

Las sales y/o solvatos pueden prepararse y aislarse de acuerdo con procedimientos convencionales.

65 En la profilaxis mencionada anteriormente, la aminoguanidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse *per se* o, preferiblemente, como una composición farmacéutica que también comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” incluye compuestos, composiciones e ingredientes tanto para uso humano como para uso veterinario: por ejemplo, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye una sal veterinariamente aceptable.

5 Si se desea, la composición puede estar en forma de un envase acompañado por instrucciones escritas o impresas para su uso.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se adaptarán para administración oral, aunque también se prevén composiciones para administración por otras vías, tales como por inyección o por absorción
10 percutánea.

Son composiciones particularmente adecuadas para la administración oral formas de dosificación unitaria tales como comprimidos y cápsulas. También pueden usarse otras formas de dosificación unitaria fijas, tales como polvos presentados en bolsitas.

15 De acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, el vehículo puede comprender un diluyente, carga, disgregante, agente humectante, lubricante, colorante, aromatizante u otro adyuvante convencional.

Los vehículos típicos incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, almidón glicolato sódico, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, estearato de magnesio, lauril sulfato sódico o sacarosa.

Más convenientemente, la composición se formulará en una forma de dosificación unitaria. Esta dosis unitaria normalmente contendrá una cantidad del ingrediente activo en el intervalo de 0,1 a 1000 mg, más habitualmente de 0,1 a 500 mg, y más especialmente de 0,1 a 250 mg.

25 Convenientemente, el ingrediente activo puede administrarse como una composición farmacéutica definida anteriormente en este documento, y esto constituye un aspecto particular de la presente invención.

En los tratamientos mencionados anteriormente, el compuesto activo puede tomarse en dosis tales como las descritas anteriormente, de una a seis veces al día, de tal manera que la dosis diaria total para un adulto de 70 kg generalmente esté en el intervalo de 0,1 a 6000 mg, y más habitualmente de aproximadamente 1 a 1500 mg, generalmente de aproximadamente 0,5 a 10 mg. Es decir, en el intervalo de $1,429 \times 10^{-3}$ a $85,714 \text{ mg/kg/día}$, más habitualmente de aproximadamente $1,429 \times 10^{-2}$ a $21,429 \text{ mg/kg/día}$, generalmente de aproximadamente $7,143 \times 10^{-3}$ a $0,1429 \text{ mg/kg/día}$.

35 No se observan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos activos se administran de acuerdo con la invención mencionada anteriormente.

El siguiente ejemplo ilustra la invención pero no la limita de forma alguna.

40 Ejemplo

Metodología de modelo de ratón dbdb

45 El ratón db/db obeso es un modelo genético de diabetes no dependiente de insulina de tipo 2 que es tanto resistente a la insulina como hiperglucémico. Se obtuvieron animales del sexo masculino de 6 semanas de edad. Se tomaron muestras de sangre por medio de un corte en la punta de la cola para medir la glucosa sanguínea antes del tratamiento. Los animales se asignaron a grupos de tratamiento y de control de tal forma que la media y desviación típica de las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayunas de todos los grupos fueran similares.

50 El día 0 del estudio se sacrificó un grupo de animales obesos y sus compañeros de camada delgados para medir la bioquímica e histología basal. Además, un grupo de animales (control; $n = 14$) se alimentó con una dieta convencional y otro grupo recibió aminoguanidina (500 mg/kg ; $n = 14$) en la misma dieta. A los animales se les permitió acceso libre al alimento y al agua y se midió la ingesta diariamente. A intervalos semanales también se midió la producción de orina durante 24 horas. Los ratones ($n = 7$) se sacrificaron a los 30 días y 85 días desde el comienzo del tratamiento. Se extrajo sangre para medir las concentraciones de glucosa y de insulina y se extrajo el páncreas para el análisis histológico y para medir la insulina pancreática.

Datos del modelo de ratón dbdb

60 La ingesta de alimentos y el aumento de peso corporal de los grupos de control y de tratamiento fueron similares a lo largo de todo el periodo experimental.

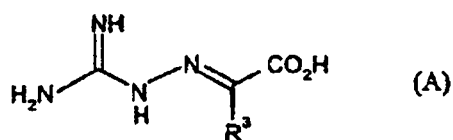
65 Inmediatamente antes de la dosificación los animales obesos eran normoglucémicos (glucosa sanguínea $10,4 \pm 0,97 \text{ mM}$), pero eran hiperinsulinémicos en comparación con sus compañeros de camada delgados (insulina en suero $127 \pm 37 \text{ ng/ml}$ en animales obesos, $3,05 \pm 1,03 \text{ ng/ml}$ en animales delgados). El día 30 del periodo de dosificación, el grupo de control obeso era hiperglucémico (glucosa sanguínea $24,9 \pm 1,0 \text{ mM}$) y tenía niveles de insulina en suero notablemente menores ($30,75 \pm 4,3 \text{ mM}$) en comparación con los valores previos al tratamiento. El día 85 del periodo

ES 2 292 176 T3

de tratamiento, la glucosa sanguínea en ayunas se había elevado a $28,1 \pm 2$ mM y las concentraciones de insulina en suero se habían reducido adicionalmente hasta $11,7 \pm 1,8$ ng/ml. La aminoguanidina atenuaba la reducción de las concentraciones de insulina en ayunas ($58,3 \pm 13$ ng/ml el día 30, $23,3 \pm 4,1$ ng/ml el día 85) y el día 85 había reducido significativamente la hiperglucemia en ayunas prevalente ($21 \pm 1,7$ mM). El contenido de insulina pancreática del grupo de animales obesos tratado con aminoguanidina fue dos veces mayor que el de los animales no tratados ($64,3 \pm 17,8$ ng/mg de páncreas en comparación con $30,0 \pm 2,6$ ng/mg, respectivamente). Desde el día 63 del periodo experimental, los animales de control obesos tenían una polidipsia y poliuria notable en comparación con el día 7. Este aumento en la ingesta de agua y en la producción de orina es una característica de la diabetes (hiperglucemia) y se prevenía por medio del tratamiento con aminoguanidina (Figura 1). De forma similar, la excreción de glucosa en orina aumentaba de forma constante durante el periodo experimental, tanto en los animales no tratados como en los animales tratados, pero desde el día 35 era menor en el grupo tratado con aminoguanidina (Figura 1). El desarrollo de la diabetes (hiperglucemia) estaba asociado con cambios en la morfología de los islotes, y los islotes de los animales de control no tratados eran destacadamente hipertróficos, desorganizados y tenían límites irregulares. El día 85 era evidente la pérdida de células β y una retracción del islote. El contenido de insulina del islote se había reducido notablemente. El día 30 y 85 del periodo de tratamiento, estos cambios en la morfología de los islotes se habían reducido parcialmente.

REIVINDICACIONES

1. Un uso de aminoguanidina, o de un derivado farmacéuticamente de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de la diabetes de tipo II, siempre que dicho derivado farmacéuticamente aceptable no sea un compuesto de fórmula (A):



en la que R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, CH_2 fenilo o n-hexilo.

2. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, para retrasar o prevenir la progresión de hiperinsulinemia hasta hiperglucemia.

