

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 474**

21 Número de solicitud: 202031155

51 Int. Cl.:

C07C 59/40 (2006.01)

C07C 59/42 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

17.11.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.05.2022

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
CTRA. VALLDEMOSSA, KM. 7,5
07122 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

**ESCRIBÁ RUIZ, Pablo Vicente;
TORRES CANALEJO, Manuel;
BUSQUETS XAUBET, Xavier;
LLADÓ CAÑELLAS, Victoria;
FERNÁNDEZ GARCÍA, Paula;
ROSSELLÓ CASTILLO, Catalina Ana;
PARETS BARRIOS, Sebastiá;
BETETA GOBEL, Roberto;
ARBONA GONZÁLEZ, Laura y
RODRÍGUEZ LORCA, Raquel**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

54 Título: **PROFÁRMACOS DE ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS Y SUS METABOLITOS: USOS MÉDICOS Y COMO BIOMARCADORES**

57 Resumen:

Profármacos de ácidos grasos monoinsaturados y sus metabolitos: usos médicos y como biomarcadores. Se describe el uso de ácidos grasos monoinsaturados alfa-hidroxilados como profármacos. Por otro lado, también se describen los ácidos grasos monoinsaturados, producto de la metabolización de dichos profármacos, así como a sus composiciones farmacéuticas y sus usos médicos. Finalmente, se describe un método para determinar la eficacia de un tratamiento con dichos profármacos.

ES 2 911 474 A1

PROFÁRMACOS DE ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS Y SUS METABOLITOS: USOS MÉDICOS Y COMO BIOMARCADORES

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere al uso de ácidos grasos monoinsaturados alfa-hidroxilados, así como a las composiciones que los comprenden, como profármacos. Por otro lado, la presente invención también se refiere a los ácidos grasos monoinsaturados, producto de la metabolización de dichos profármacos, así como a las composiciones farmacéuticas que los

10 contienen y a los usos médicos de ambos (metabolitos de los profármacos y las composiciones que los comprenden). Finalmente, la presente invención describe un método para determinar la eficacia de un tratamiento con dichos profármacos mediante la detección y cuantificación de sus metabolitos que actúan, a efectos de la presente invención, como biomarcadores de la eficacia de dicho tratamiento.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los lípidos, incluidos los ácidos grasos, que se ingieren en la dieta pueden regular la composición de lípidos y ácidos grasos de las membranas celulares. Asimismo, estos cambios

20 en la composición lipídica de las membranas influyen sobre la señalización celular, pudiendo dar lugar al desarrollo de enfermedades o bien, a revertirlas, así como también, a prevenirlas. De forma análoga, intervenciones terapéuticas, nutracéuticas o cosméticas enfocadas a regular los niveles de lípidos de membrana pueden prevenir y revertir (curar) procesos patológicos.

25

En la actualidad, es conocido que las membranas celulares están relacionadas con múltiples procesos celulares. Por una parte, sirven de soporte a proteínas implicadas en la señalización celular que regula importantes parámetros orgánicos. Dicha señalización, mediada por numerosas hormonas, neurotransmisores, citoquinas, factores de crecimiento, etc., activan

30 proteínas de membrana (receptores), que propagan la señal recibida al interior celular a través de otras proteínas (proteínas periféricas de membrana), algunas de las cuales también se ubican en la membrana. Dado que (1) estos sistemas funcionan como cascadas de amplificación y (2) los lípidos de membrana pueden regular la localización y función de dichas proteínas periféricas, la composición lipídica de las membranas puede tener un impacto

35 importante en la funcionalidad celular. En concreto, la interacción de ciertas proteínas periféricas, como las proteínas G, la proteína kinasa C, la proteína Ras, etc., con la membrana celular depende de la composición lipídica de la misma. Por otro lado, la composición lipídica

de las membranas celulares está influenciada por el tipo y la cantidad de los lípidos ingeridos. De esto se deduce, que la ingesta de lípidos puede regular la composición lipídica de las membranas, que a su vez puede controlar la interacción (y por ello la actividad) de importantes proteínas de señalización celular.

5

En general, los ácidos grasos cuya estructura química presenta un número impar de átomos de carbono, no han sido considerados de relevancia terapéutica, dado que, en los seres humanos, y en general en los mamíferos, la inmensa mayoría de los ácidos grasos presentes son de cadena par, normalmente entre 14 y 24 átomos de carbono, siendo la presencia de ácidos grasos de cadena impar muy poco común, limitándose a trazas. Por el contrario, la presencia de ácidos grasos insaturados con un número impar de átomos de carbono es más frecuente en microorganismos.

10

Recientes estudios han permitido corroborar la actividad terapéutica de los α -derivados de ácidos grasos monoinsaturados de cadena par, para ser utilizados como medicamentos, en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con alteraciones estructurales o funcionales de los lípidos de membrana tales como enfermedades cardiovasculares, obesidad, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, diversos tipos de cáncer, procesos inflamatorios etc. El ácido 2-hidroxioléico (2OHOA), es un compuesto representativo de los α -derivados de ácidos grasos monoinsaturados de cadena par, derivado del ácido oleico (OA), que ha sido estudiado y cuya actividad anticancerígena está en evaluación. Sin embargo, hasta el momento no existe información relacionada con los metabolitos de estos compuestos y su participación en los procesos terapéuticos.

15

20

Por otro lado, las prodrogas o profármacos, son compuestos que, al ser administrados, sufren reacciones metabólicas y dan lugar a un fármaco o medicamento, que es el compuesto o sustancia activa que proporciona un efecto en la salud de un paciente o sujeto. La administración de profármacos permite, así, modular la distribución y absorción de un fármaco, dado que su metabolismo permite generar el fármaco correspondiente solamente en aquellas células o tejidos en los que ocurren las reacciones metabólicas que transforman dicho profármaco, obteniéndose en dichas células el compuesto activo. En este sentido, las prodrogas presentan otras ventajas como permitir el desarrollo de formulaciones farmacéuticas más estables, facilitar el desarrollo de formulaciones farmacéuticas aptas para administración oral, mejorar la biodisponibilidad, o favorecer la administración retardada o

30

controlada del profármaco para evitar tener que administrar de manera directa un compuesto con efectos secundarios menos tolerables.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

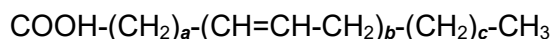
La presente invención se refiere al uso de un compuesto de formula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

10

como profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



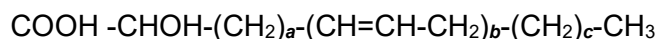
(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y

15

en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

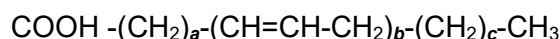
La presente invención también se refiere a un profármaco de fórmula (I), o una sal éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



20

(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

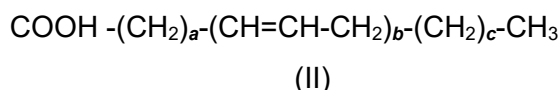
25

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y a las composiciones farmacéuticas que lo comprenden, para uso como medicamento y, en particular, para uso en la prevención y/o tratamiento (incluido en un tratamiento de mantenimiento) de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

30

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

35



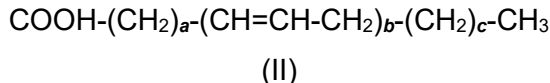
en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

5

La presente invención también se refiere a dichos compuestos de fórmula (II), o a una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento, y en particular para uso en la prevención y/o tratamiento (incluido el tratamiento de mantenimiento) de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

10

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición, farmacéutica o nutracéutica, que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente, o nutracéuticamente, aceptable.

20

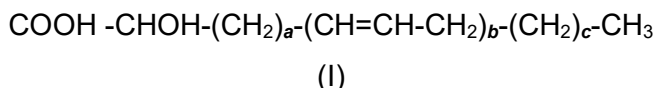
Otro aspecto adicional de la invención se refiere a dicha composición farmacéutica, para uso como medicamento, y en particular para uso en la prevención y/o tratamiento (incluido el tratamiento de mantenimiento) de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

25

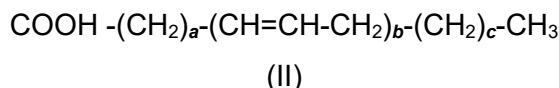
30

Otro aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* para determinar la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

35

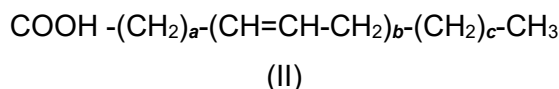


administrado a un sujeto, así como cuantificar la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* a partir de una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):

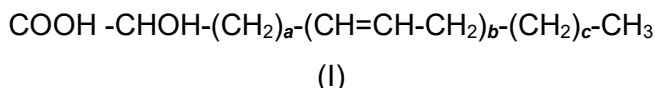


o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

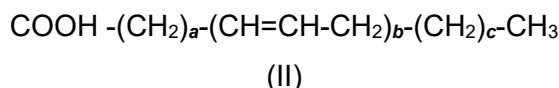
Finalmente, otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



o su anión carboxilato, o un derivado del mismo formado *in vivo* o *in vitro*, para uso en la determinación de la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



administrado a un sujeto, así como en la cuantificación de la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* en una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):



o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Esquema ilustrativo del metabolismo celular del 2-OHOA (LAM561) dando lugar a ácido 8Z-heptadecenoico (C17:1n9), mediante α -oxidación. 2-OHOA requiere la activación mediante una Acil-CoA ligasa, en un proceso dependiente de ATP (adenosina trifosfato) y magnesio (Mg²⁺). El 2OHOA-CoA estaría sujeto a la actividad de la 2-hidroxitanoil-CoA liasa (2-hidroxiacil-CoA liasa 1, HACL1), lo que llevaría a la formación de un aldehído monoinsaturado intermedio. La actividad de la HACL1 depende de tiamina pirofosfato (TPP) y Mg²⁺, y puede ser inhibida por un antagonista competitivo (p. ej. oxitiamina). La enzima aldehído deshidrogenasa sería responsable de la conversión del aldehído intermedio en 8Z-heptadecenoico en un proceso dependiente de NAD⁺ (Nicotinamida Adenina Dinucleótido).

Figura 2. Análisis de la composición de ácidos grasos en células de glioma U-118 MG. **(A)** Cromatogramas representativos que muestran la composición de ácidos grasos en células U-118 MG incubadas en presencia de 400 μ M de sal sódica de 2OHOA o ausencia de tratamiento (Control) durante 24h, determinados por cromatografía de gases. Tiempos de retención (min): C17:1n-9 (10,12), OA (13,01), 2OHOA (16,87) y ácido margárico C17:0 como control interno (10,81). **(B)** Cuantificación de distintos ácidos grasos identificados en los cromatogramas (OA, 2OHOA y C17:1n-9). La barra negra corresponde a la concentración de cada ácido graso en el control y la barra blanca corresponde a la concentración del ácido graso después del tratamiento con la sal sódica de 2OHOA. Las columnas muestran la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes expresados en nmoles y normalizados por mg de proteína. La significancia estadística se determina con un test t de *Student* (***) $p < 0,001$ respecto al control).

Figura 3. Análisis de la composición de ácidos grasos en diferentes líneas celulares de glioma y no tumorales tras el tratamiento con la sal sódica de 2OHOA. Cromatogramas representativos mostrando la composición de ácidos grasos (izquierda) y cuantificación de distintos ácidos grasos identificados en los cromatogramas (C17:0, OA, 2OHOA y C17:1n-9) (derecha) en células de glioma: **(A)** y **(B)** U-251 MG; **(C)** y **(D)** SF-295; y no tumorales: **(E)** y **(F)** MRC-5 (fibroblastos humanos); **(G)** y **(H)** astrocitos de ratón, tras el tratamiento en ausencia (control) o presencia de sal sódica de 2OHOA (400 μ M, 24 horas) determinados mediante el análisis por cromatografía de gases. La barra negra corresponde a la concentración de cada ácido graso en el control, y la barra blanca corresponde a la concentración del ácido graso tras el tratamiento con la sal sódica de 2OHOA. El ácido

margárico C17:0 se incluye como control interno. Las columnas muestran la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes expresados en nmoles y normalizados por mg de proteína. La significancia estadística se determina con un test t de Student (**p<0,01, ***p<0,001 respecto al control).

5

Figura 4. Efecto la sal sódica de 2OHOA, OA y sal sódica de C17:1n-9 sobre la viabilidad y proliferación celular de células de glioma. Curvas de viabilidad de diferentes líneas celulares de glioma **(A1-A3)** U-118 MG; **(B1-B3)** U-251 MG; y **(C1-C3)** SF-295 tratadas con dosis crecientes de sal sódica de 2OHOA (0-1000 μ M) (A1, B1 y C1); OA (0-300 μ M) (A2, B2 y C2); y sal sódica de C17:1n-9 (0-300 μ M) (A3, B3 y C3) durante 72 horas. Se determinó la viabilidad mediante tinción con cristal de violeta. Cada valor representa la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes con, al menos, tres réplicas biológicas, expresados en porcentaje respecto a las células tratadas con vehículo (100%).

10

Figura 5. Efecto de la sal sódica de 2OHOA, sal sódica de C17:1n-9 y OA sobre la viabilidad y proliferación celular de células no tumorales. Curvas de viabilidad de células no tumorales **(A1-A3)** MRC-5 (fibroblastos humanos); y **(B1-B3)** astrocitos de ratón tratadas con dosis crecientes de sal sódica de 2OHOA (0-1000 μ M) (A1 y B1); OA (0-300 μ M) (A2 y B2); y sal sódica de C17:1n-9 (0-300 μ M) (A3 y B3) durante 72 horas. Se determinó la viabilidad mediante tinción con cristal de violeta. Cada valor representa la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes con, al menos, tres réplicas biológicas, expresados en porcentaje respecto a las células tratadas con vehículo (100%).

15

20

Figura 6. Análisis del efecto de distintos ácidos grasos en marcadores de proliferación y muerte en diferentes líneas celulares. Inmunoblots representativos del efecto de los ácidos grasos (200 μ M de OA, 200 μ M de sal sódica C17:1n-9 y 400 μ M sal sódica de 2OHOA) en varias proteínas implicadas en las vías de señalización y muerte celular reguladas por 2OHOA en células de glioma: **(A)** U-118 MG; **(B)** U-251 MG; y **(C)** SF-295; y no tumorales: **(D)** MRC-5 (fibroblastos humanos); y **(E)** astrocitos de ratón, tras 72h de tratamiento.

25

30

Figura 7. Análisis de la composición de ácidos grasos en células de glioma U-118 MG tras la inhibición de la α -oxidación y efecto de la oxitiamina sobre la supervivencia celular de células de glioma U-118 MG. **(A)** Cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 en células U-118 MG tratadas con 400 μ M de 2OHOA durante 24 horas, preincubadas con dosis crecientes (1-10 mM) de oxitiamina (inhibidor de la α -oxidación) durante 90 minutos,

35

determinados por cromatografía de gases. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes expresados en nmoles y normalizados por mg de proteína. La significancia estadística se determina con un test t de Student (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ comparando la cantidad de 2OHOA con la detectada tras 400 μ M de 2OHOA en ausencia de oxitiamina; \$\$ $p < 0.01$, \$\$\$ $p < 0.001$ comparando la cantidad de C17:1n-9 respecto a la formada tras 400 μ M de 2OHOA en ausencia de oxitiamina). **(B)** Viabilidad de células U-118 MG preincubadas con oxitiamina (durante 90 minutos) y tratadas en ausencia (Control) o en presencia de sal sódica de 2OHOA (400 μ M, 72 horas), determinada mediante conteo por tinción de exclusión vital con azul tripán. Los resultados se representan como la media del conteo celular $\pm$ SEM de tres experimentos independientes. La significancia estadística se determina con un test t de *Student* (*** $p < 0.001$ respecto a la ausencia de 2OHOA y oxitiamina, Control-0; y \$\$ $p < 0.01$, \$\$\$ $p < 0.001$ respecto al tratamiento con 2OHOA sin preincubación con oxitiamina).

Figura 8. Efecto del metabolito C17:1n-9 en la acción del 2OHOA. Viabilidad de diferentes líneas celulares de glioma humano: **(A)** U-251 MG y **(B)** SF-295; y células no tumorales: **(C)** fibroblastos humanos MRC-5 y **(D)** astrocitos de ratón; todas ellas tratadas en ausencia o en presencia de sal sódica de 2OHOA (400 μ M, 72 horas) y preincubadas o no con oxitiamina (durante 90 minutos). La viabilidad celular se determinó mediante conteo por tinción de exclusión vital con azul tripán. Los resultados se representan como la media del conteo celular $\pm$ SEM de tres experimentos independientes. La significancia estadística se determina con un test t de *Student* (** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$ respecto a la ausencia de 2OHOA y oxitiamina; y \$ $p < 0.05$ respecto al tratamiento solo con 2OHOA).

Figura 9. Análisis del efecto del metabolito C17:1n-9 en la acción del 2OHOA en marcadores de proliferación y muerte en diferentes líneas celulares mediante inhibición de su formación por oxitiamina. Inmunoblots representativos del efecto del 2OHOA (400 μ M) combinado o no con oxitiamina (2 mM) en varias proteínas implicadas en las vías de señalización y muerte celular reguladas por 2OHOA en células de glioma: **(A)** U-118 MG; **(B)** U-251 MG; y **(C)** SF-295; y no tumorales: **(D)** MRC-5 (fibroblastos humanos); y **(E)** astrocitos de ratón, tras 72h de tratamiento.

Figura 10. Análisis de la composición de ácidos grasos en plasma de ratas tras 24 horas de tratamiento con sal sódica de 2OHOA. **(A)** Cromatogramas representativos mostrando la composición de ácidos grasos en muestras de plasma de ratas obtenidas a diferentes tiempos

(0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas) tras el tratamiento agudo con 2OHOA (2mg/Kg, 24 horas) determinados por cromatografía de gases. El ácido margárico C17:0 se cuantificó como control interno en el cromatograma. **(B)** Cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 identificados en los cromatogramas. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SEM de 4 animales y expresados en nmoles y normalizados por ml de plasma. La significancia estadística se determina con un test de *Wilcoxon* (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ respecto a los niveles basales a 0 horas; \$ $p < 0.05$ y \$\$ $p < 0.01$ respecto a los niveles del ácido graso 2OHOA).

Figura 11. Análisis de la composición de ácidos grasos en plasma de ratas tras 15 días de tratamiento con sal sódica de 2OHOA. **(A)** Cromatogramas representativos mostrando la composición de ácidos grasos en muestras de plasma de ratas obtenidas a diferentes tiempos (0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas) tras el tratamiento crónico con 2OHOA (2mg/Kg, 15 días) determinados por cromatografía de gases. El ácido margárico C17:0 se cuantificó como control interno. **(B)** Cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 identificados en los cromatogramas. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SEM de 4 animales, expresados en nmoles y normalizados por ml de plasma. La significancia estadística se determina con un test de *Wilcoxon* (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ respecto a los niveles basales a 0 horas; \$ $p < 0.05$ y \$\$ $p < 0.01$ respecto a los niveles del ácido graso 2OHOA).

Figura 12. Análisis de la composición en ácidos grasos de tumores xenográficos de ratones inmunodeprimidos. **(A)** Cromatogramas representativos mostrando la composición de ácidos grasos en tumores xenográficos originados a partir de células de glioblastoma U-118 MG en ratones tratados de forma oral y diaria con sal sódica de 2OHOA (200 mg/kg, 42 días) determinados por cromatografía de gases. **(B)** Cuantificación de los ácidos grasos OA y C17:1n-9 identificados en los cromatogramas. El ácido margárico C17:0 se cuantificó como control interno. La barra blanca corresponde a la concentración de cada ácido graso en el control, y la barra negra corresponde a la concentración del ácido graso luego del tratamiento con la sal sódica de 2OHOA. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SEM de, al menos, 7 tumores xenográficos y expresados en nmoles y normalizados por g de tejido. La significancia estadística se determina con un test de *Mann-Whitney* (** $p < 0.01$ respecto al control).

Figura 13. Correlación inversa entre el volumen de los tumores y la cantidad del metabolito C17:1n-9. Representación de la cantidad de metabolito cuantificada por cromatografía de gases en los tumores xenográficos de ratones, respecto al volumen del tumor medido el día

42 de tratamiento con 200 mg/kg de sal sódica de 2OHOA (cuadros negros) o su vehículo (Control, círculos blancos). Significancia determinada mediante el coeficiente de correlación de Pearson ($p = 0.0001$; $r = -0.825$).

5 **Figura 14.** Análisis de la composición en ácidos grasos en pacientes humanos de glioma avanzado. **(A)** Cromatograma representativo de la composición de ácidos grasos de un paciente de glioma respondedor al tratamiento con sal sódica de 2OHOA (12 g/día, 21 días) y determinada en muestras de plasma obtenidas a diferentes tiempos del tratamiento (0, 4 y 360 horas, 15 días) por cromatografía de gases. **(B)** Cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 identificados en los cromatogramas de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con 2OHOA en muestras de plasma obtenidas a diferentes tiempos del primer día de tratamiento (0, 1, 2, 4, 6, 8 horas) y de los días 8 (192 horas), 15 (360 horas), 21 (504 horas) y primer día del segundo ciclo de tratamiento (574 horas). **(C)** Cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 identificados en los cromatogramas de los mismos pacientes respondedores y no respondedores de forma conjunta. El ácido margárico C17:0 en los cromatogramas se cuantificó como control interno. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SEM de 8 pacientes (4 respondedores y 4 no respondedores) y expresados en nmoles y normalizados por ml de plasma. La significancia estadística se determina con un test de *Mann-Whitney* (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ respecto a respecto a las

10

15

20 cantidades del ácido graso 2OHOA).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención consiste en proveer ácidos grasos α -hidroxi monoinsaturados de cadena par como profármacos, así como metabolitos de cadena impar de dichos profármacos, para uso en el tratamiento de patologías relacionadas con alteraciones lipídicas de la membrana celular.

25

Las prodrogas o profármacos, son compuestos que, al ser administrados, sufren reacciones metabólicas y dan lugar a otro compuesto o sustancia activa que proporciona un efecto en la salud de un paciente o sujeto. La administración de profármacos permite, así, modular la distribución y absorción de un fármaco, dado que su metabolismo permite generar el fármaco correspondiente solamente en aquellas células o tejidos en los que ocurren las reacciones metabólicas que transforman dicho profármaco, obteniéndose en dichas células el compuesto

30

35 activo. Además, los profármacos presentan otras ventajas como permitir el desarrollo de

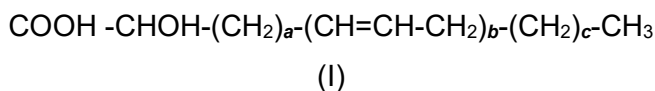
formulaciones farmacéuticas más estables, facilitar el desarrollo de formulaciones farmacéuticas aptas para administración oral, mejorar la biodisponibilidad, o favorecer la administración retardada o controlada del profármaco para evitar tener que administrar de manera directa un compuesto con efectos secundarios menos tolerables.

5

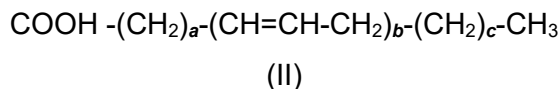
Otro objetivo de la presente invención consiste en proveer ácidos grasos monoinsaturados de cadena impar, en particular sus sales y sus ésteres, que son metabolitos de dichos ácidos grasos α -hidroxi monoinsaturados de cadena par, para uso como medicamentos en el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

10

La presente invención se refiere, por tanto, al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 como profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y

20 en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

A efectos de la presente invención, cuando no se indica una fórmula o composición en concreto, los valores de **a**, **b** y **c** son aplicables a todas las fórmulas y composiciones descritas en el presente documento.

25

A efectos de la presente invención, el término “comprende” indica que incluye un grupo de determinadas características (por ejemplo, un grupo de características A, B y C) se interpreta que significa que incluye esas características (A, B y C), pero que no excluye la presencia de otras características (por ejemplo, las características D o E), siempre que no hagan impracticable la reivindicación. Adicionalmente, los términos “contiene”, “incluye”, “tiene” o “engloba”, y las formas en plural de los mismos, deben tomarse como sinónimos del término “comprende” con los propósitos de la presente invención. Por otro lado, si se usa la expresión “consiste en”, entonces no están presentes características adicionales en el aparato/método/producto, aparte de las que siguen a dicha expresión. En este sentido, con

30

35 los propósitos de la presente invención, el término “comprende” puede ser reemplazado por

cualquiera de los términos “consiste en”, o “consiste esencialmente en”. Por consiguiente, “comprende” puede referirse a un grupo de características A, B y C, que pueden incluir adicionalmente otras características, tales como E y D, con la condición de que dichas características no hagan impracticable la reivindicación, pero dicho término “comprende”
5 también incluye la situación en la que el grupo de características “consiste en” o “consiste esencialmente” en A, B y C.

A efectos de la presente invención, el término “profármaco” se refiere a un compuesto que, al ser administrado a un sujeto, se transforma, mediante un proceso metabólico, en un segundo
10 compuesto, denominado “metabolito” en el presente documento, que tiene una actividad biológica deseada. Dicho profármaco puede ser un compuesto inactivo, llevando a cabo, por tanto, el metabolito, toda la acción biológica deseada. Sin embargo, dicho profármaco también puede llevar a cabo una acción biológica de manera adicional a la acción biológica llevada a cabo por su metabolito, por ejemplo, cuando dicho profármaco lleva a cabo su acción biológica
15 a través de más de una ruta metabólica.

Por otro lado, el término “sujeto” se refiere, a efectos de la presente invención, a un humano o a un animal.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere, a efectos de la presente invención, a aquel autorizado o autorizabile por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la farmacopea europea, estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Así, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que
20 posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental del cual deriva. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Así, en una realización de la presente invención la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio.

Para efectos de la presente invención, el término “éster” se refiere a todo compuesto en el que el grupo hidroxilo perteneciente a un resto de ácido carboxílico ha sido reemplazado por un grupo alcóxido. En una realización preferente de la invención, el éster es un éster metílico o etílico. Más preferentemente el éster es un éster etílico.

A efectos de la presente invención, el término “estereoisómero” se refiere a aquellos compuestos que tienen la misma fórmula química y la misma secuencia de átomos, pero tienen una diferente orientación tridimensional en el espacio, e incluye a los estereoisómeros R y S (que también utilizan la nomenclatura (+) y (-)) resultado de la presencia de un carbono quiral, así como a los estereoisómeros E y Z (que también utilizan la nomenclatura cis/trans) resultado de la disposición de los sustituyentes de los carbonos que constituyen un doble enlace. Así, dado que los profármacos de fórmula (I) comprenden un carbono quiral (carbono alfa al grupo carboxílico), la invención también incluye los dos estereoisómeros R y S, así como cualquier mezcla de ambos, respecto a la configuración de dicho carbono quiral. Por otro lado, dado que tanto los profármacos de fórmula (I) como su metabolito de fórmula (II) comprenden un doble enlace C=C, la invención también incluye los dos estereoisómeros E y Z para dicho doble enlace. En una realización preferente, el doble enlace del profármaco de fórmula (I) y del compuesto de fórmula (II) presenta una configuración cis. Así, si el profármaco de fórmula (I) tiene una configuración estereoquímica cis/trans (o E/Z) determinada por su doble enlace, el metabolito de fórmula (II) también tendrá dicha configuración para el doble enlace que contiene.

En una realización preferente de la invención, tanto el compuesto de fórmula (I) como su metabolito de fórmula (II) son un estereoisómero con el doble enlace de configuración *cis*.

Así, la presente invención pone de manifiesto que ácidos grasos 2-hidroxi monoinsaturados de fórmula (I), de cadena par, son profármacos de otros ácidos grasos monoinsaturados de fórmula (II), de cadena impar, al sufrir dichos profármacos un proceso de descarboxilación. Si bien, los usos médicos de compuestos de fórmula (I) son conocidos, la presente invención pone de manifiesto su uso como profármacos de compuestos de fórmula (II), que son sus metabolitos y proporcionan una acción terapéutica, específica y diferenciada, en el organismo, tras el metabolismo de dichos profármacos de fórmula (I). En este sentido, de acuerdo con el esquema de metabolismo de la Figura 1, los compuestos de fórmula (I) son ácidos grasos alfa-hidroxilados monoinsaturados con un número de átomos de carbono par. Dichos ácidos grasos son profármacos de los correspondientes ácidos grasos monoinsaturados con un número de átomos de carbono n-1 con respecto al precursor de fórmula (I) y que, por tanto, presentan un número de átomos de carbono impar.

En concreto el ejemplo 2.1 muestra como tras el tratamiento de células de glioma humanas con la sal sódica del ácido 2-hidroxioléico (2OHOA) se pudo constatar la aparición del ácido

cis-8-heptadecenoico (8Z-heptadecenoico o C17:1n-9), con un átomo menos de carbono, tal como se puede ver en la figura 2A de la presente solicitud.

Además, la presente invención muestra en sus ejemplos la incorporación del 2OHOA en las membranas de células de glioma, a fin de determinar los cambios que se producen en el perfil de los ácidos grasos tras el tratamiento con 2OHOA. El análisis de los niveles de varios ácidos grasos en células de glioma reveló una ausencia de cambios en los niveles de ácido oleico (OA), tras el tratamiento con sal sódica 2OHOA respecto al control (Figura 2B). La formación del C17:1n-9 procede de la α oxidación del 2OHOA, una vía característica en ácidos grasos 2-hidroxilados de cadena larga. A este respecto, el ejemplo 2.5 muestra, como la inhibición de esta ruta con oxitiamina inhibió la formación del C17:1n-9, confirmando su formación por α -oxidación del 2OHOA. Además, el efecto terapéutico ejercido por los profármacos de fórmula (I) se relaciona directamente con el efecto terapéutico que ejerce el metabolito de fórmula (II) en el organismo. Así, tal como se muestra en el ejemplo 3.3, la administración de la sal sódica del ácido 2-hidroxioléico produjo una mayor reducción del tamaño de tumores xenográficos en ratones cuanto mayor fue la acumulación celular del metabolito C17:1n-9. Por tanto, la acción terapéutica del ácido 2OHOA se relaciona en parte, con su conversión en el metabolito C17:1n-9.

Por tanto, el ácido 8Z-heptadecenoico, de acuerdo con la invención, es un compuesto de fórmula (II), en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$, que es un ácido graso alfa-hidroxilado monoinsaturado omega-9 de 17 átomos de carbono, resultado de la metabolización del ácido 2-hidroxioléico, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un profármaco de fórmula (I).

Así, la presente invención hace referencia al uso farmacéutico y nutracéutico de lípidos alfa-hidroxilados de cadena par de fórmula (I) como profármacos que dan lugar a especies lipídicas de cadena impar de fórmula (II), que presentan actividad biológica, pero que son poco abundantes en la dieta humana.

En una realización preferente de la invención, el profármaco de fórmula (I) es el 2OHOA, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, que al ser metabolizado se genera el compuesto de fórmula II, en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$, siendo el compuesto de fórmula (II) el ácido 8Z-heptadecenoico (C17:1n-9).

En este sentido, una realización preferente de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I), como profármaco de un compuesto de fórmula (II), en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$. Así, cuando el compuesto de fórmula (II) es el ácido 8Z-heptadecenoico, el profármaco de fórmula (I) es el ácido alfa-hidroxioléico (2OHOA), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferente, la sal farmacéuticamente aceptable del 2OHOA es la sal sódica.

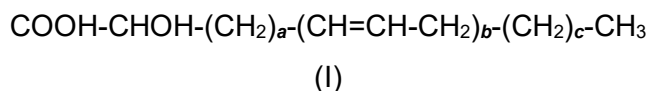
De manera más preferente, la presente invención se refiere al uso del 2OHOA, en particular de su sal sódica, como profármaco del ácido 8Z-heptadecenoico.

Una realización aún más preferente de la invención se refiere al uso de la sal sódica del profármaco de fórmula (I), 2OHOA, como profármaco del ácido 8Z-heptadecenoico.

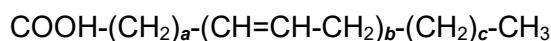
Así, la presente invención pone de manifiesto que los ácidos grasos 2-hidroxi monoinsaturados son profármacos de otros ácidos grasos monoinsaturados, al sufrir dichos profármacos un proceso de descarboxilación.

Como ejemplo de la acción de estos profármacos, en la figura 1 se muestra un esquema del metabolismo mediante α -oxidación del 2OHOA a nivel celular dando lugar al ácido 8Z-heptadecenoico. Según esta ruta, el profármaco 2OHOA es un ácido graso monoinsaturado 2-hidroxiado, que es convertido en el ácido 8Z-heptadecenoico mediante una secuencia de pasos metabólicos: (1) la activación mediante una Acil-CoA ligasa, en un proceso dependiente de ATP (adenosina trifosfato) y magnesio (Mg^{2+}); (2) el 2OHOA-CoA estaría sujeto a la actividad de la 2-hidroxi fitanoil-CoA liasa (2-hidroxi acil-CoA liasa 1, HACL1), formándose un aldehído monoinsaturado intermedio; (3) el enzima aldehído deshidrogenasa sería responsable de la conversión de dicho aldehído intermedio en 8Z-heptadecenoico en un proceso dependiente de NAD^+ (Nicotinamida Adenina Dinucleótido).

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento.

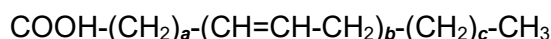
5

Una realización de la invención se refiere a un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

10 en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y

15 en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido
20 conectivo y una patología genitourinaria.

En una realización particular de la invención el profármaco de fórmula (I) es usado en el tratamiento de mantenimiento o terapia de mantenimiento de las citadas enfermedades.

A efectos de la presente invención el término “tratamiento de mantenimiento” o “terapia de
25 mantenimiento” se define como un tratamiento terapéutico administrado como complemento de un tratamiento o terapia primaria o principal, con el propósito de, o bien prevenir o retrasar la reincidencia de la enfermedad, que ha remitido de manera completa o parcial después del tratamiento con un tratamiento o terapia primaria, o bien para ralentizar el desarrollo de una enfermedad tras finalizar el tratamiento con una terapia primaria.

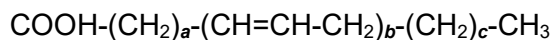
30

Así, una realización preferente de la invención se refiere a un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

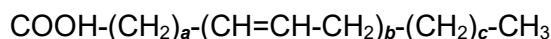
- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en el tratamiento de mantenimiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso
10 inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

Una realización de la invención se refiere al uso de un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 (II)

- en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una
25 neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

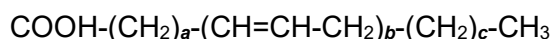
- 30 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva,
35 una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria, en

un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

Se entiende como cantidad efectiva, o como cantidad terapéuticamente efectiva, a efectos de la presente invención, como aquella que proporciona un efecto terapéutico sin proporcionar efectos tóxicos inaceptables en el paciente. La cantidad o dosis efectiva del medicamento depende del compuesto y de la condición o enfermedad tratada y de, por ejemplo, la edad, peso y condición clínica del paciente tratado, la forma de administración, el historial clínico del paciente, la gravedad de la enfermedad y la potencia del compuesto administrado.

20 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; para la prevención y/o el tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria; en el que dicho compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; es administrado como profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La invención se refiere además a un método para la prevención y/o el tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una

enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria; en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho profármaco tiene fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

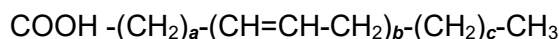
Adicionalmente la presente invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria; en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva, a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



(I)

en el que el compuesto de fórmula (I) es metabolizado en el organismo de dicho paciente para producir una cantidad terapéuticamente efectiva de un metabolito que tiene fórmula (II):



20

(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par, en el que dicho metabolito es el responsable de la prevención y/o tratamiento de dichas enfermedades o patologías en el paciente. Preferentemente, al ser administrada una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), el metabolito que tiene fórmula (II) se encuentra presente en el organismo de dicho paciente.

25

En una realización preferente, dicho compuesto de fórmula (I) se metaboliza en más de un 10%, en más de un 40%, más de 50%, más de 90% en un metabolito de fórmula (II) al ser administrado.

30

Otra realización se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento, en particular para el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una

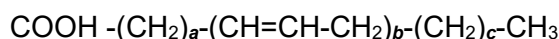
35

enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria; en donde dicho método comprende administrar a un paciente un profármaco con la estructura de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (I)

en donde dicho profármaco es convertido in vivo para liberar un compuesto activo en células de dicho paciente; donde dicho compuesto activo tiene una estructura de fórmula (II):



(II)

10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

Preferentemente dicha conversión es un proceso químico o fisiológico. A efectos de la presente invención el término "proceso químico" se refiere a la conversión del profármaco in vivo para liberar el compuesto activo mediante una reacción química, en el que el profármaco es un reactivo y el compuesto activo es un producto de reacción. Además, a efectos de la presente invención el término "proceso fisiológico" se refiere a una conversión debida a un evento o proceso que ocurre en un organismo de manera natural, por ejemplo, con actividad de enzimas. Preferentemente la enfermedad o patología es un cáncer.

20

En una realización más preferente, **a**=6, **b**=1 y **c**=6, y el profármaco de fórmula (I) es el ácido alfa-hidroxioléico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún más preferentemente dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

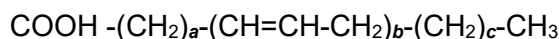
25



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

30



(II)

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento.

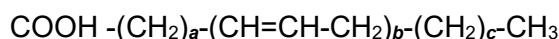
35

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

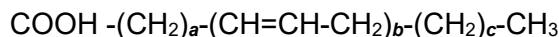
10 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o tratamiento, en particular en el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el
15 tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que
20 comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o
25 éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

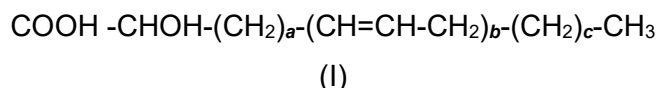


(II)

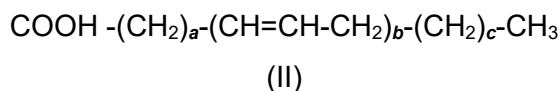
y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número
30 entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento, en particular el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un

proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

Alternativamente, la invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento, en particular el tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que dicho profármaco, es un profármaco en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente la enfermedad o patología es un cáncer.

En una realización más preferente, **a=6**, **b=1** y **c=6**, y el profármaco de fórmula (I) es el ácido alfa-hidroxioléico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Aún más preferentemente dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

A este respecto, el ejemplo 2.2 de la presente invención evidencian que la formación del metabolito C17:1n-9 (ácido 8Z-heptadecenoico), a partir de la incorporación del 2OHOA, difiere entre células tumorales y no tumorales. Las células de glioma mostraron un aumento significativo en sus niveles de C17:1n-9; formándose un 97,42% y un 108,03% más que el 2OHOA (Figura 3B y D, Tabla 1), mientras que, en las células no tumorales, los niveles detectados de 2OHOA fueron significativamente mayores que los de su metabolito C17:1n-9. Además, tal como se muestra en el ejemplo 2.3 los valores IC₅₀ del metabolito C17:1n-9 fueron menores que los de su profármaco 2OHOA, confirmando su mayor potencia antiproliferativa.

Esto permite obtener un efecto terapéutico deseado mediante la administración de dosis menores del metabolito de fórmula (II), en concreto del C17:1n-9, que si se administrara su profármaco de fórmula (I), 2OHOA.

- 5 Estos resultados muestran que el valor terapéutico de los compuestos de fórmula (I) está ligado en parte a la actividad biológica de su metabolito de fórmula (II), actuando dicho compuesto de fórmula (I) como un verdadero profármaco del compuesto de fórmula (II).

10 Sin embargo, tal como se muestra en el ejemplo 2.3 el C17:1n-9 tuvo efecto antiproliferativo al ser administrado directamente en lugar de su profármaco, tanto en células tumorales como en células no tumorales, por lo que la administración de dicho metabolito de fórmula (II), C17:1n-9, a través de su profármaco de fórmula (I), 2OHOA, proporciona una manera selectiva de producir un efecto terapéutico, permitiendo una administración de dicha terapia de manera más prolongada sin producir efectos adversos indeseables y siendo igualmente
15 útil en terapia de mantenimiento.

Así, la administración de los profármacos de fórmula (I), es decir, el uso de los compuestos de fórmula (I) como profármacos, permite una administración regulada en el tiempo de sus metabolitos de fórmula (II) de cadena impar.

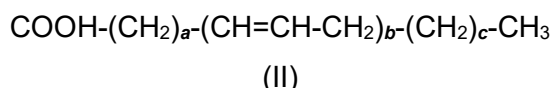
20

Por tanto, de manera general, la acción de estos compuestos de fórmula (II) mediante la administración de su correspondiente profármaco de fórmula (I), permite evitar efectos adversos en células sanas, cuando se requiere una administración prolongada o a dosis elevadas, al administrar de manera controlada, como resultado de su metabolismo, dichos
25 compuestos de fórmula (II). De esta manera, los profármacos de fórmula (I) proporcionan una acción terapéutica específica y diferenciada de la que se consigue al administrar directamente los metabolitos de fórmula (II), con menor riesgo de aparición de efectos secundarios adversos y proporcionando una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos metabolitos de manera sostenida en el tiempo, a medida que el profármaco que tiene fórmula (I), una vez
30 administrado, se metaboliza en las partes del organismo en las que dicha acción terapéutica es requerida. Por otro lado, la administración directa del metabolito de fórmula (II) proporciona un efecto más potente, en casos, pacientes o patologías en las que se requiera un efecto terapéutico más potente. Así, dependiendo de la condición metabólica, del régimen de administración y de la condición a tratar, puede ser conveniente el uso directamente del ácido
35 8Z-heptadecenoico, o de otro metabolito de fórmula (II), o de una sal o éster

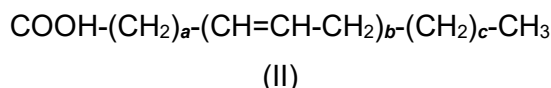
farmacéuticamente aceptable del mismo, o bien puede ser conveniente una administración controlada en el tiempo, mediante el uso del profármaco de fórmula (I), o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal sódica del ácido alfa-hidroxioleico, o de una combinación de los mismos.

5

En este sentido, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o a una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

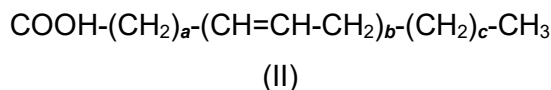


- 10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par. Preferentemente, una realización se refiere a un compuesto de fórmula (II):



- 15 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14 y diferente a 6; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14 y diferente a 6; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par y, por tanto, dicho compuesto de fórmula (II) no comprende el ácido cis-8-heptadecenoico (8Z-heptadecenoico o C17:1n-9).

- 20 Una realización de la invención se refiere, además, a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



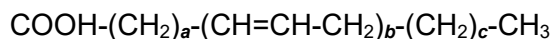
- 25 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

Una realización preferente de la invención se refiere a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II) en el que **a=6**, **b=1** y **c=6**.

- 30 Alternativamente, otra realización preferente de la invención se refiere a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II) en el que **a** es un número entero entre 1 y 14 diferente de 6; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14 diferente de 6; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

Una realización más preferente de la invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (II), y aún más preferentemente dicha sal es una sal de sodio.

- 5 De manera adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

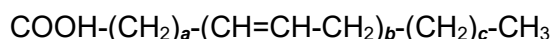


(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y

- 10 en el que **a+3b+c+3** es un número entero, para uso como medicamento.

Asimismo, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



15

(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y

en el que **a+3b+c+3** es un número entero, para uso en la prevención y/o tratamiento, en particular un tratamiento o terapia de mantenimiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

20

Preferentemente la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención y/o tratamiento, en particular tratamiento o terapia de mantenimiento, del cáncer.

25

Una realización más preferente se refiere a dicho compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la presente invención, se caracteriza porque comprende la administración adicional de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

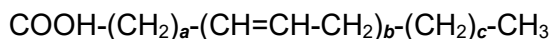
30



(I)

en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II), en donde dicho compuesto de fórmula (I) se administra antes, después o conjuntamente con dicho compuesto de fórmula (II).

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

- 10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Dado que los compuestos de fórmula (I) actúan terapéuticamente a través de sus metabolitos de fórmula (II) pero también muestran actividad biológica independiente de dicha ruta metabólica, tal como se muestra en el ejemplo 2.4 de la presente invención, en una realización preferente de la invención dicha composición farmacéutica está caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 (I)

en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

Preferentemente, **a**= 6, **b**= 1 y **c**= 6. Aún más preferentemente el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), es una sal de sodio.

- 25 El experto en la materia podrá seleccionar uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que conocidos en el estado del arte, de tal forma que las composiciones farmacéuticas sean aptas para ser administradas tanto a un sujeto humano como a un sujeto animal.

- 30 Las composiciones farmacéuticas, dadas a conocer en la presente invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o un profármaco de fórmula (I), así como las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (II) y, opcionalmente, un compuesto de fórmula (I), también pueden ser administradas
35 conjuntamente, antes de, o de manera posterior a una terapia adicional. Preferiblemente,

dicha terapia adicional es radioterapia, campos eléctricos para el tratamiento de tumores (Tumor Treatment Fields), inmunoterapia o quimioterapia. Más preferentemente, las composiciones farmacéuticas, dadas a conocer en la presente invención también pueden ser administradas conjuntamente, antes de, o de manera posterior a una terapia que comprende la administración de temozolomida.

Dicha administración puede ser dentro de un tratamiento de un adulto o un paciente pediátrico. En una realización preferente, dicha composición farmacéutica se administra junto con, antes de, o de manera posterior a un tratamiento radioterapéutico, un tratamiento quimioterapéutico, un tratamiento con campos eléctricos para el tratamiento de tumores (Tumor Treatment Fields), o un tratamiento inmunoterapéutico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento comprenden al menos un componente terapéutico o compuesto activo adicional.

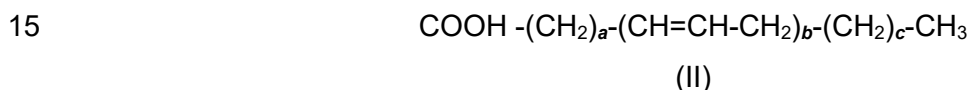
Dicho componente terapéutico o compuesto activo adicional proporciona actividades biológicas aditivas o sinérgicas. Con los propósitos de la presente descripción, los términos “compuesto activo” o “componente terapéutico” deben tomarse como sinónimos y significar una entidad química o biológica que ejerce efectos terapéuticos cuando se administra a seres humanos o animales. Dicho compuesto activo o componente terapéutico ejerce efectos terapéuticos cuando se administra a seres humanos o animales, y puede ser una terapia celular, una terapia con molécula pequeña, una inmunoterapia, radioterapia, entre otros.

Dentro de los compuestos activos o terapias adicionales se encuentran compuestos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, agentes quimioterapéuticos, compuestos reguladores del metabolismo, agentes cardiovasculares, y agentes reguladores de la obesidad y el sobrepeso. Preferiblemente, dicho compuesto activo o dicha terapia es un agente quimioterapéutico, una terapia celular o un agente inmunoterapéutico.

En una realización preferente, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos basados en platino, agentes quimioterapéuticos antimetabólicos, un inhibidor de poli adenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP), inhibidores de topoisomerasa de tipo I, inhibidores de topoisomerasa de tipo II, epotilonas, perturbadores cicloesqueléticos, agentes alquilantes, epotilonas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de cinasas, antifolatos, inhibidores de cinasas, antibióticos peptídicos, retinoides, alcaloides de la vinca e inhibidores de timidilato sintasa. Más preferentemente, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que

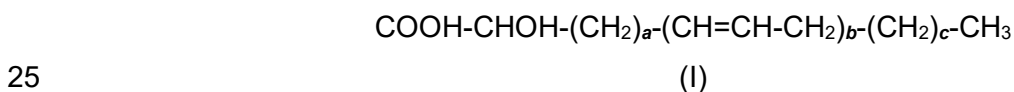
consiste en bevacizumab, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfano, temozolomida, mecloretamina, clorambucilo, melfalán, dacarbazina, daunorubicina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, valrubicina, paclitaxel, docetaxel, abraxano, taxotere, epotilona, vorinostat, romidepsina, irinotecán, topotecán, camptotecina, exatecán, lurtotecán, etopósido, tenipósido, taflupósido, bortezomib, erlotinib, gefitinib, imatinib, vemurafenib, vismodegib, azacitadina, azatioprina, capecitabina, citarabina, cladribina, fludarabina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed, tioguanina, bleomicina, actinomicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, tretinoína, alitretinoína, bexaroteno, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina. Más preferentemente, el agente quimioterapéutico adicional es temozolomida.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición nutracéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

En una realización preferente de la invención dicha composición nutracéutica está caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

Preferentemente, **a**= 6, **b**= 1 y **c**= 6. Aún más preferentemente el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), es una sal de sodio.

El término “nutracéuticamente aceptable” se refiere, a efectos de la presente invención, a todo aquello que es adecuado para su utilización en productos nutracéuticos.

A efectos de la presente invención el término “nutraceútico” o “composición nutraceútica” se refiere a un suplemento dietético, para ser tomado por sí solo, o en combinación con otros alimentos, y que produce un efecto beneficioso para la salud del sujeto que lo ingiere, en especial en la prevención de enfermedades.

5

En una realización de la invención, las composiciones, farmacéuticas y nutracéuticas, descritas en la presente solicitud comprenden un compuesto de fórmula (I), junto con un compuesto de fórmula (II), en una concentración entre 0,01% a 99,99% p/p, de manera preferida la composición comprende 10% a 80% p/p, o de manera aún más preferida en una
10 concentración entre 20% a 80% p/p.

15

En otra realización de la invención, las composiciones descritas en la presente solicitud comprenden un profármaco de fórmula (I) junto con un compuesto de fórmula (II), en el que dicha combinación encuentra en una relación en el rango entre 0.01:100 a 100:0,01, de manera preferida 1:5 a 5:1 y de manera aún más preferida 1:2 a 2:1.

20

En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de la invención pueden presentarse en viales, ampollas, polvos, cápsulas, tabletas, sachet, soluciones, jarabes, ungüento, cremas, emulsiones, geles, parches, formulaciones de liberación controladas, supositorios, óvulos, etc. Las formulaciones son útiles para ser administradas entre otras por vía oral, sublingual, gastroentérica, rectal, parenteral (intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea), respiratoria, tópica (oftálmica, ótica, transdérmica). La vía de administración puede ser determinada de manera sencilla por el experto en la materia.

25

Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una composición gastro-resistente para evitar la degradación de sus componentes por el bajo pH del entorno gástrico. En ciertas realizaciones, la composición de la invención incluye además uno o más componentes o excipientes adicionales, tales como diluyentes, antioxidantes, edulcorantes, gelificantes, saborizantes, cargas u otros vehículos, tales como sílice coloidal anhidra y monoestearato de glicerilo. Tales composiciones pueden estar en forma de una cápsula, un sobre, papel u otro envase. Al producir las composiciones, pueden usarse técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer anteriormente en el presente documento pueden mezclarse con un portador, o diluirse mediante un portador, o encerrarse dentro de un portador que puede
30 estar en forma de una ampolla, cápsula, un sobre, papel, u otro envase. Cuando el portador
35

es un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. Algunos ejemplos de diluyentes adecuados son agua, disoluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, 5 estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal 10 como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Dichas composiciones también pueden incluir agentes humectantes, antioxidantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen la liberación rápida, sostenida o retardada de los compuestos dados a conocer 15 en el presente documento después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

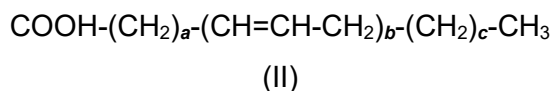
Las composiciones descritas pueden ser composiciones sólidas o soluciones líquidas. En una realización, no limitante de la invención, dicha composición es una composición sólida que 20 puede comprender 20-80%, del compuesto de fórmula (I) y/o del compuesto de fórmula (II), 20-80% de un diluyente, 0,1-20 % de un antioxidante, 0,01-10% de un edulcorante, 0,1-20% de un gelificante y 0,01-10% de un saborizante. En otra realización, no limitante de la invención, dicha composición es una solución para la administración oral que comprende 20 a 80% del compuesto de fórmula (I) y/o del compuesto de fórmula (II), 20 a 80% de diluyente, 25 0,1 a 20% de antioxidante, 0,01 a 10% de un edulcorante, 0,1 a 20 % de un gelificante y 0,01 a 10% de un saborizante.

Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y mezclarse, si se desea, con agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o sustancias 30 colorantes y similares, que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos dados a conocer anteriormente en el presente documento.

Una realización preferida dada a conocer en el presente documento se refiere a la vía de administración, que puede ser cualquier vía que transporte de manera eficaz el compuesto 35 dado a conocer anteriormente en el presente documento, al sitio de acción apropiado o

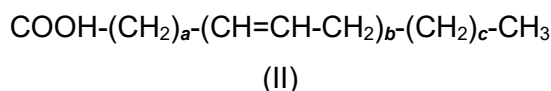
deseado, tal como oral, nasal, tópica, pulmonar, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, subcutánea.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



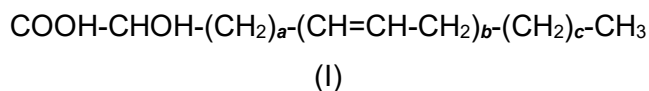
en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso como medicamento.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso en la prevención y/o tratamiento, en particular tratamiento o terapia de mantenimiento, de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

En una realización preferente dicha composición farmacéutica para uso está caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

Preferentemente la enfermedad o patología es un cáncer. Más preferentemente, **a**= 6, **b**= 1 y **c**= 6. Aún más preferentemente el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), es una sal de sodio.

A efectos de la presente invención se define una neoplasia como una masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se destruyen en el momento apropiado. Las neoplasias son benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas). El término “neoplasia” es equivalente al de “tumor”.

5

Existen múltiples tipos de cáncer entre los que se encuentra, por ejemplo, cáncer de la cavidad oral y faringe, cáncer de otros órganos digestivos, cáncer de otros órganos respiratorios, cáncer de hueso y cartílago articular, melanoma y otras neoplasias malignas de piel, cáncer de tejidos mesoteliales y tejidos blandos, cáncer de órganos genitales, cáncer del tracto

10 urinario, cáncer de ojo, cerebro y otras regiones de sistema nervioso, cáncer de tiroides y otras glándulas endocrinas, tumores malignos neuroendocrinos, cáncer de tejidos linfoides, hematopoyético y relacionados, carcinomas *in situ*, tumores benignos, neoplasias de comportamiento incierto, policitemia vera y síndromes mielodisplásicos, neoplasias de otras localizaciones y neoplasia de comportamiento no especificado.

15

Son de especial interés el cáncer pancreático, carcinoma de vías biliares, neuroblastoma, cáncer de colon, cáncer de mama, mieloma, cáncer gástrico, cáncer de hígado, glioblastoma, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células grandes,

20 cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer cervical o tumores de linfoma. La modificación lipídica de la membrana celular puede ser utilizada como estrategia para la prevención o tratamiento de múltiples tipos de cáncer.

En una realización de la invención el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer

25 de colon, carcinoma colorrectal, adenocarcinoma colorrectal, cáncer de próstata, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma de mama, adenocarcinoma de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cerebral, adenocarcinoma cerebral, neuroblastoma cerebral, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, carcinoma de ovario,

30 adenocarcinoma de ovario, cáncer de útero, cáncer gastroesofágico, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales de células claras, cáncer endometrial, carcinoma de endometrio, sarcoma de estroma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de tiroides, carcinoma de tiroides papilar metastatizante, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de vejiga, carcinoma de vejiga urinaria, carcinoma de células de transición de la

35 vejiga urinaria, cáncer de hígado, cáncer metastásico de hígado, cáncer de páncreas,

cánceres neuroendocrinos, carcinoma de células escamosas, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, cánceres embrionarios, glioma, neuroblastoma, meduloblastoma, retinoblastoma, nefroblastoma, hepatoblastoma, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemias, linfomas y mielomas.

5

Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, glioma, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático, cáncer endometrial y cáncer de páncreas.

- 10 A efectos de la presente invención se define una enfermedad cardiovascular como un conjunto de enfermedades o trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Dichas enfermedades cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste en: ataque isquémico cerebral, fiebre reumática aguda, enfermedades crónicas cardíacas, enfermedad hipertensiva, enfermedad cardíaca isquémica, pericarditis, endocarditis, trastornos de válvulas, miocardiopatía,
- 15 taquicardia, insuficiencia cardíaca, angiopatía amiloide, enfermedades y trastornos cerebrovasculares, secuelas de hemorragia cerebral, secuelas de infarto cerebral, secuelas de enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de arterias arteriolas y capilares; enfermedades de venas, vasos y ganglios linfáticos.

- 20 El término “patología de la piel y el tejido subcutáneo” se refiere, a efectos de la presente invención a patologías del tejido dérmico entre las que se encuentran: trastornos ampollosos, dermatitis, eccema, trastornos papuloescamosos, trastornos de los anejos cutáneos, complicaciones postoperatorias, urticaria y eritema.

- 25 A efectos de la presente invención se define “dolor neuropático” a aquel dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, de acuerdo con la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). El sistema nervioso somatosensorial comprende neuronas sensoriales y vías neuronales que responden a cambios en la superficie o en el interior del cuerpo.

30

El término parálisis se refiere, a efectos de la presente invención, a la pérdida parcial o total de movilidad en alguna parte del cuerpo, causada por una lesión o enfermedad del sistema nervioso central o periférico.

Por otro lado, el término desórdenes del sueño se refiere a aquellos desórdenes que incluyen problemas en el inicio y mantenimiento del sueño causados por un problema o patología del sistema nervioso central o periférico. Ejemplos no limitantes de dichos desórdenes del sueño incluyen insomnio, hipersomnias tales como narcolepsia, apnea del sueño, síndrome de las
5 piernas inquietas, desórdenes de los ritmos circadianos y parasomnia, entre otros.

Los procesos inflamatorios incluyen un amplio espectro de patologías que se caracterizan por la presencia de inflamación. A efectos de la presente invención dichos procesos inflamatorios se seleccionan del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada
10 por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.

Las enfermedades metabólicas forman un conjunto de patologías caracterizadas por la
15 acumulación o el déficit de ciertas moléculas. Entre las metabolopatías más importantes se encuentran la hipercolesterolemia (elevados niveles de colesterol) y la hipertrigliceridemia (elevados niveles de triglicéridos). Estas enfermedades tienen tasas de incidencia, de morbilidad y mortalidad elevadas, por lo que su tratamiento es una necesidad de primer orden. Otras metabolopatías importantes son la diabetes y la resistencia a la insulina, caracterizada
20 por problemas en el control de los niveles de glucosa. Estas metabolopatías están implicadas en la aparición de otros procesos patológicos, como el cáncer, la hipertensión, la obesidad, la arterioesclerosis, etc. Se ha identificado otro proceso patológico relacionado con las metabolopatías anteriormente descritas y que podría constituir per se una nueva metabolopatía, que es el síndrome metabólico.

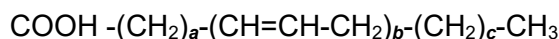
La enfermedad metabólica se selecciona, a efectos de la presente invención, del grupo que
25 consiste en obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

El término patología digestiva se refiere, a efectos de la presente invención, a enfermedades
30 de la cavidad oral y glándulas salivales; enfermedades de esófago, estómago y duodeno; enfermedades del apéndice; enteritis y colitis no infecciosa; enfermedades del peritoneo y retroperitoneo; enfermedades del hígado; enfermedad de la vesícula biliar, vías biliares y páncreas.

A efectos de la presente invención una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo se refiere a patologías de músculos, articulaciones y huesos que pueden tener, o no, un origen autoinmune. Dichas enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conectivo se seleccionan del grupo que consiste en: artropatías, trastornos del tejido conectivo, trastornos de los músculos y partes blandas; trastorno de membrana sinovial y tendón; osteopatías y condropatías.

El término patología genitourinaria se refiere, a efectos de la presente invención, a enfermedades glomerulares; enfermedades renales túbulo-intersticiales; fallo renal agudo; enfermedad renal crónica; litiasis; y trastornos inflamatorios y no inflamatorios del tracto renal.

La presente invención se refiere también a una composición nutracéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable, para uso en la prevención de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

En una realización preferente dicha composición nutracéutica para uso está caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

Preferentemente la enfermedad o patología es un cáncer. Más preferentemente, **a**= 6, **b**= 1 y **c**= 6. Aún más preferentemente el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), es una sal de sodio.

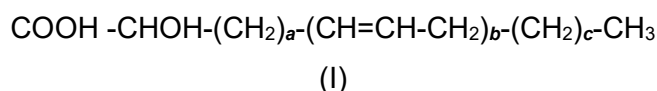
Asimismo, la presente invención hace referencia al uso de dichos profármacos y de sus metabolitos como biomarcadores indicadores de la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento con los compuestos descritos en la presente invención, así como de la cuantificación, eventualmente, de la eficacia de dicho tratamiento.

5

A efectos de la presente invención el término “biomarcador” se refiere a un primer compuesto o sustancia, o un derivado de dicho primer compuesto o sustancia, que puede ser utilizado para determinar la respuesta y/o la eficacia de un tratamiento con un segundo compuesto o sustancia. Así, a efectos de la presente invención los metabolitos de fórmula (II) son biomarcadores para la determinación de la respuesta y/o la eficacia de un tratamiento con un compuesto de fórmula (I).

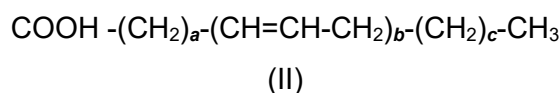
Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* para determinar la presencia, eficacia y/o respuesta de un sujeto a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



administrado a un sujeto, así como cuantificar la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* en una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):

20



o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

25

En este sentido el ejemplo 3.3 se pudo observar una correlación negativa entre la cantidad de C17:1n-9 presente en los tumores y el volumen de estos (Figura 13). Por otro lado, la acumulación creciente del metabolito C17:1n-9, tras la administración de 2OHOA, se pudo observar en el ejemplo 3.4. Por tanto, la metabolización de los compuestos de fórmula (I) da como producto un compuesto de fórmula (II) (que en el caso del 2OHOA da como producto el ácido C17:1n-9), que puede ser detectado y cuantificado para determinar la eficacia de un tratamiento con dicho compuesto de fórmula (I). Además, dichos resultados permiten apoyar

35

una administración de un compuesto de fórmula (I), en particular de 2OHOA, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferentemente la sal sódica de 2OHOA, en un tratamiento de mantenimiento (terapia de mantenimiento), en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a diferentes intervalos durante un periodo de tiempo, siendo la concentración acumulada de su metabolito de fórmula (II) una medida de la eficacia del tratamiento. Por tanto, dicho método comprende determinar la cantidad de un compuesto de fórmula (II), o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo.

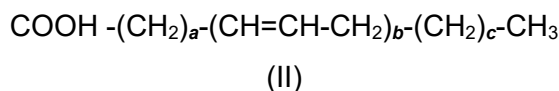
- 10 Dicho derivado del compuesto de fórmula (II) puede formarse *in vitro*, haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) comprendido en la muestra *in vitro*, con una sustancia para obtener un derivado de éste. En este caso, el método de la invención comprende determinar la cantidad de dicho derivado de fórmula (II) formado *in vitro*. Por ejemplo, algunas técnicas para la detección de ácidos grasos requieren su modificación química previa y así, es habitual, que la detección mediante cromatografía de gases requiera que la muestra de ácidos grasos (en este caso un compuesto de fórmula (II)) se transforme en su éster metílico respectivo para su detección y cuantificación.

- Por otro lado, dicho derivado del compuesto de fórmula (II) puede ser un derivado metabólico o un derivado formado *in vivo* (resultado de una reacción ocurrida *in vivo*), formado como resultado de la reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con otro lípido, proteína, enzima, nucleótido, carbohidrato, etc. Así, dicho derivado puede ser un éster de dicho compuesto de fórmula (II), como por ejemplo, un glicerofosfolípido (tal como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico o cualquiera de sus formas liso, tal como lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, etc.), un plasmalógeno (alquilo o alquenilo), un éster de colesterol, un glicerolípido tal como triacilglicerol (triglicérido) o diacilglicerol, una cardiolipina, un esfingolípido, un tio-éster con coenzima A (acil-CoA), o una acilcarnitina, entre otros. En este caso, el método de la invención comprende determinar *in vitro* la cantidad de dicho derivado metabólico (o derivado formado *in vivo*) en la muestra biológica.

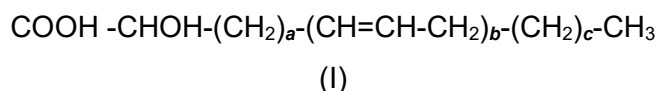
- Así, la cantidad de dicho compuesto de fórmula (II) o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, se relaciona con la presencia, eficacia y/o respuesta de un sujeto al tratamiento y/o prevención de una enfermedad o patología con el compuesto de fórmula (I), en donde los niveles de dicho compuesto de fórmula (II), o su

derivado, en comparación con un grupo control, están en relación con la presencia, eficacia y/o respuesta al tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad o patología, con el compuesto de fórmula (I) o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

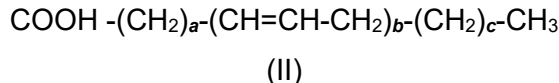
- 5 Por tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II):



- o su anión carboxilato, o un derivado del mismo, formado *in vivo* o *in vitro*, para uso en la determinación de la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



- administrado a un sujeto, así como en la cuantificación de la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* en una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):



- o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

- Preferentemente, **a**=6, **b**=1 y **c**=6. Más preferentemente se determina la presencia, eficacia y/o respuesta al tratamiento terapéutico o preventivo de dicha enfermedad o patología con una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y aún más preferentemente con la sal sódica del compuesto de fórmula (I). Dicha enfermedad o patología se selecciona entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

- Aún más preferentemente, la enfermedad o patología es un cáncer. En una realización de la invención, la muestra biológica es una muestra de sangre (incluyendo plasma o suero), una

muestra de orina, una muestra de saliva, una biopsia de un tejido, líquido cefalorraquídeo o una muestra de sudor.

EJEMPLOS

5

Los ejemplos descritos a continuación tienen carácter ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Ácidos grasos, reactivos y solventes orgánicos

10 Los compuestos lipídicos sal sódica de 2OHOA, sal sódica de OA y sal sódica de C17:1n-9 se fueron adquiridos de Medalchemistry, SL (España).

La síntesis química del C17:1n-9 se encuentra divulgada en WO1997049667. Una solución de 8Z-heptadeceno (66mg, 0.26mmol, 1 equivalente) y 2-metyl-2-butano (1.6mL, 15.1 mmol, 58 equivalentes) en tBuOH (6.5mL) a 25°C, en una atmósfera de N₂, es tratada adicionando por goteo (2.5mL) de una solución de NaClO₂ (80%, 208mg, 2.3 mmol, 9 equivalentes) y NaH₂PO₄·H₂O (250mg, 1.8 mmol, 7 equivalentes) en agua desionizada. Se dejó la mezcla de reacción agitando durante 15 minutos más, antes de concentrarla en el vacío. El residuo se trata con agua (30 mL) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3×30 mL). Las capas orgánicas se secan con (Na₂SO₄), se filtran y se concentraran en el vacío. La cromatografía (SiO₂, 2×13 cm, 10-20% EtOAc-elución de gradiente de hexano) proporcionó 27 mL (66 mg, 95%) como aceite transparente.

La síntesis de la sal sódica del C17:1n-9 de la presente invención ha sido realizada a partir del compuesto C17:1n-9. La sal se obtiene bajo una reacción ácido base, se realiza una extracción líquido-líquido con MTBE/HCl y se ajusta el pH con NaOMe para obtener la sal sódica de C17:1n-9 con buenos rendimientos.

Ejemplo 2: Ensayos *in vitro*.

30 Las concentraciones de sal sódica de 2OHOA usadas en los experimentos que se describen a continuación y la duración de los tratamientos variaron según el tipo de ensayo, siendo 200 µM o 400 µM y 24 o 72 horas. En algunas series experimentales, se utilizaron soluciones de sal sódica de C17:1n-9 a una concentración de 200 µM durante 24 o 72h horas.

Para preparar estas soluciones se partía, de una alícuota stock a 100mM. Para preparar esta alícuota de partida se disolvían los miligramos correspondientes del compuesto lipídico (en polvo) en etanol absoluto y agua destilada autoclavada (vol.1:1, normalmente se prepara una alícuota de 1ml por lo que añaden 500µl de etanol y 500µl de agua) dentro de campana de
 5 cultivos, la solución se introduce 10 min en la estufa de cultivos a 37°C para que se disuelva el compuesto lipídico y posteriormente se somete a agitación.

2.1. Incorporación y metabolización del 2OHOA células de glioma U-118 MG y no tumorales.

10 Para confirmar la incorporación del 2OHOA en las membranas de células de glioma y determinar si se producen cambios en el perfil de los ácidos grasos tras el tratamiento con 2OHOA, se analizaron los lípidos totales por cromatografía de gases en células de glioma humanas U-118 MG incubadas en ausencia (control) o presencia de 400 µM de sal sódica 2OHOA durante 24h.

15 El análisis de los niveles de ácidos grasos en células de glioma reveló una ausencia de cambios en los niveles de OA tras el tratamiento con sal sódica de 2OHOA respecto al control (Figura 2). Además, se observó la incorporación celular del 2OHOA tras 24 horas de tratamiento debido a la identificación de un pico en el cromatograma, únicamente en células
 20 tratadas, que se correspondía con su estándar. Por otro lado, cabe destacar la aparición de un nuevo pico, prácticamente en exclusiva, en el cromatograma de las células tratadas. Se detectaron elevados niveles de este nuevo pico en las células tratadas, acumulándose casi el doble (19.71 ± 0.39 nmol/mg proteína) que el 2OHOA (10.81 ± 0.34 nmol/mg proteína). Tras diferentes estudios para determinar su identidad, se confirmó que este nuevo pico
 25 correspondía al ácido graso cis-8-heptadecenoico (C17:1n-9). La formación del C17:1n-9 es consecuencia de la α oxidación del 2OHOA (Figura 1).

2.2. Análisis de la composición de ácidos grasos en diferentes células de glioma y tumorales tras el tratamiento con sal sódica de 2OHOA.

30 Se analizó la composición de ácidos grasos de las membranas lipídicas en otras líneas celulares de glioma (U-251 MG y SF-295) en comparación con células no tumorales, fibroblastos humanos (MRC-5) y cultivos primarios de astrocitos de ratón, tras su incubación en ausencia o presencia de sal sódica de sal sódica de 2OHOA (400 µM, 24 horas) mediante cromatografía de gases, No se observó ningún cambio significativo en la cantidad de OA tras
 35 el tratamiento con sal sódica de 2OHOA en ninguna de las líneas celulares analizadas (Figura

3). Sin embargo, se observó la incorporación del 2OHOA, así como la formación del metabolito C17:1n-9, tanto en otras líneas celulares de glioma como en las no tumorales, tras 24 horas de tratamiento con 2OHOA (Figura 3). La formación del metabolito C17:1n-9, a partir de la incorporación del 2OHOA, difiere entre células tumorales y no tumorales. Las células de glioma (U-251 MG y SF-295) mostraron un aumento significativo en sus niveles de C17:1n-9; acumulándose un 97.42% y un 108.03% más que el 2OHOA (19.16 ± 0.53 frente a 9.21 ± 0.41 y 18.38 ± 1.97 frente a 9.31 ± 1.44 nmol/mg nmol/mg, respectivamente) (Figura 3B y 3D, Tabla 4). Por el contrario, en las células no tumorales, los niveles detectados de 2OHOA fueron significativamente mayores que los de su metabolito C17:1n-9. Se acumuló un 46% más de 2OHOA en comparación a su metabolito C17:1n-9 en fibroblastos humanos MRC-5 (26.31 ± 4.32 respecto a 14.00 ± 1.92 nmol/mg) y un 38.27 % en astrocitos de ratón (12.28 ± 0.90 respecto a 7.58 ± 0.70 nmol/mg) (Figura 3F y 3H, Tabla 4).

	U-118MG		U-251MG		SF-295	
	Control	2OHOA	Control	2OHOA	Control	2OHOA
2OHOA	0.00 ± 0.00	10.81 ± 0.34	0.00 ± 0.00	9.31 ± 1.44	0.00 ± 0.00	9.21 ± 0.41
C17:1n-9	0.00 ± 0.57	19.71 ± 0.39	1.65 ± 0.66	18.38 ± 1.97	1.08 ± 0.59	19.16 ± 0.53

	MRC-5		ASTROCITOS	
	Control	2OHOA	Control	2OHOA
2OHOA	0.00 ± 0.00	26.31 ± 4.32	0.00 ± 0.00	12.28 ± 0.90
C17:1n-9	1.08 ± 0.46	14.00 ± 1.92	2.30 ± 0.34	7.58 ± 0.70

Tabla 4: Niveles de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 en diferentes líneas celulares de glioma y no tumorales tras el tratamiento con 2OHOA. Valores de la cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 en distintas líneas de glioma, U-118 MG, U-251 MG y SF-295 (arriba) y no tumorales, MRC-5 y astrocitos, (abajo) tras el tratamiento con 2OHOA (400 μ M durante 24 horas) determinados mediante cromatografía de gases. Los resultados corresponden a la media $\pm$ SEM de tres experimentos independientes expresados en nmoles y normalizados por mg de proteína.

2.3. Efecto del 2OHOA, C17:1n-9 sobre la viabilidad y proliferación celular de células de glioma

A fin de evaluar el efecto antiproliferativo de C17:1n-9 se determinó su IC_{50} , que corresponde a la cantidad de un compuesto necesaria para reducir la viabilidad celular *in vitro* en un 50 %, así como su efecto en la regulación de proteínas implicadas en el mecanismo de acción del

2OHOA. Para ello, se trataron las líneas celulares de glioma (U-118 MG, U-251 MG y SF-295) y las no tumorales (MRC-5 y astrocitos) con concentraciones crecientes de sal sódica C17:1n-9, OA y 2OHOA sódico durante 72 horas. Una vez finalizado el tratamiento, se determinó la IC₅₀ mediante la técnica de tinción con cristal violeta.

5

Los resultados de los ensayos de viabilidad celular mostraron como los tres compuestos, 2OHOA, OA y C17:1n-9, tuvieron un efecto antiproliferativo en todas células de glioma analizadas, de manera dependiente de la concentración, tras 72 horas de tratamiento. Por otra parte, en las células no tumorales estudiadas, MRC-5 y astrocitos, no se observó ningún efecto del 2OHOA en su viabilidad celular, pero los ácidos grasos OA y el C17:1n-9 sí produjeron un efecto antiproliferativo en las mismas células no tumorales (Figuras 4 y 5).

10

Los valores de IC₅₀ de la sal sódica del 2OHOA fueron de 432.75 ± 10.77 , 429.96 ± 9.67 y 399.14 ± 11.47 μ M en las células de glioma U-118 MG, U-251 MG y SF-295, respectivamente (Tabla 5). En las células no tumorales, MRC-5 y astrocitos, las IC₅₀ del 2OHOA fueron en ambos casos 1000 μ M. En cuanto al compuesto C17:1n-9, los valores de IC₅₀ fueron de 222.04 ± 9.09 , 220.35 ± 7.93 y 248.85 ± 6.02 μ M en las células de glioma U-118 MG, U-251 MG y SF-295, respectivamente.

15

Por tanto, el C17:1n-9 indujo un efecto antiproliferativo, de forma muy similar, tanto en células de glioma y no tumorales. Mientras que, el tratamiento con 2OHOA únicamente afectó a la viabilidad de las diferentes líneas celulares de glioma, sin afectar la viabilidad de las células no tumorales. Los valores de IC₅₀ del 2OHOA fueron 1.90, 1.95 y 1.60 veces mayores que los de su metabolito C17:1n-9 en células de glioma U-118 MG, U-251 MG y SF-295, respectivamente (Tabla 5). Además, los valores de IC₅₀ del 2OHOA fueron 1.92, 1.80 y 1.56 veces mayores que los de su análogo no hidroxilado OA. El hecho de que el C17:1n-9 haya mostrado una mayor potencia antiproliferativa puede ser debido a que posea una mayor capacidad de acumulación en las células que el 2OHOA.

20

25

	U-118MG	U-251MG	SF-295	MRC-5	Astrocitos
2OHOA	432.75 ± 10.77	429.96 ± 9.67	399.14 ± 11.47	1000	1000.00
OA	225.68 ± 7.30	236.96 ± 6.52	256.06 ± 5.79	236.31 ± 6.73	256.35 ± 5.14
C17:1n-9	222.04 ± 9.09	220.35 ± 7.93	248.85 ± 6.02	248.03 ± 7.28	231.81 ± 6.41

Tabla 5. Valores de IC₅₀ de diferentes líneas celulares tras el tratamiento con 2OHOA, OA y C17:1n-9. Resumen de las IC₅₀ de las líneas celulares de glioma (U-118 MG, U-251 MG y SF-295) y células no tumorales (MRC-5 y astrocitos), calculadas a partir de los

30

resultados obtenidos en las Figuras 6 y 7. Los valores de IC₅₀ obtenidos corresponden a la media de tres experimentos independientes y calculados mediante una ecuación dosis-respuesta utilizando el programa estadístico *GraphPad Prism* 6.0 (modelo sigmoide).

5 **2.4. Análisis del efecto de distintos ácidos grasos en marcadores de proliferación y muerte en diferentes líneas celulares**

Se analizó el efecto del metabolito C17:1n-9 en distintas vías de señalización que se ven alteradas por el efecto del 2OHOA. Para ello se trataron las diferentes líneas celulares de glioma (U-118 MG, U-251 MG y SF-295) y no tumorales (MRC-5 y astrocitos de ratón) con
10 dosis cercanas a la IC₅₀ de cada uno de los compuestos (200µM de C17:1n-9, 200µM de OA o 400µM de 2OHOA) durante 72 horas y se analizó su efecto en diferentes proteínas de señalización mediante *Western Blot*.

Los resultados mostraron como el tratamiento con 2OHOA aumentó los niveles de BIP, CHOP
15 y la fosforilación de cJun y disminuyó la fosforilación de Akt y los niveles de ciclina D3. Mientras que el tratamiento con C17:1n-9 no produjo cambios en ninguna de estas proteínas (Figura 6). Esto sugiere que la muerte inducida por el metabolito C17:1n-9 se desencadena a través de vías diferentes a las del 2OHOA.

20 **2.5. Análisis de la composición de ácidos de grasos en células de glioma U-118 MG tras la inhibición de la α-oxidación y determinación del efecto de la oxitiamina sobre la supervivencia celular de células de glioma U-118 MG**

Para confirmar la formación del ácido C17:1n-9 a partir del 2OHOA mediante la α-oxidación, se utilizó el cloruro de oxitiamina, el cual inhibe la enzima 2-hidroxitanoil-CoA liasa (HACL1, enzima clave en la α- oxidación), entre otras funciones. Para ello, primero se preincubaron las
25 células de glioma U-118 MG con 1 o 10 mM oxitiamina durante 90 minutos, seguidamente, se trataron con 400 µM de la sal sódica de 2OHOA durante 24 horas y se analizaron los ácidos grasos por cromatografía de gases. En el análisis de ciertos ácidos grasos detectados mediante cromatografía de gases, se observó una reducción significativa del C17:1n-9 en las
30 células de glioma U-118 MG preincubadas con oxitiamina y tratadas con sal sódica 2OHOA respecto a las células tratadas sólo con sal sódica de 2OHOA sin oxitiamina (Figura 7 A). Esta reducción fue de un 51.35 % tras la preincubación con 1 mM de oxitiamina (de 17.17 ± 1.07 a 8.35 ± 0.36 nmol/mg proteína); y de un 58.45 % con 10 mM de oxitiamina (7.13 ± 0.39 nmol/proteína), respecto a la cantidad de metabolito que se alcanzó en las células tratadas
35 con 2OHOA sin presencia de oxitiamina.

Por el contrario, no se detectaron diferencias significativas en las cantidades de 2OHOA entre las células tratadas con sal sódica de 2OHOA y hasta 3 mM de oxitiamina respecto a las tratadas únicamente con sal sódica de 2OHOA (Figura 7A). Sin embargo, se observa un incremento significativo de la cantidad de 2OHOA del 12.33% en células tratadas con sal sódica de 2OHOA y 4mM de oxitiamina (12.41 ± 0.75 a 15.74 ± 0.24 nmol/proteína); y del 52,94% con 10mM de oxitiamina (18.98 ± 0.42 nmol/proteína). Por lo tanto, la oxitiamina inhibió la formación de C17:1n-9 e incrementó las cantidades de 2OHOA a partir de 4 mM, debido a la inhibición de la α -oxidación, lo que confirma la ruta de metabolismo del 2OHOA a C17:1n-9.

A continuación, para determinar si la inhibición de la metabolización del 2OHOA a través de la α -oxidación del 2OHOA tiene efectos en la viabilidad celular, se estudió la supervivencia celular de células de glioma U-118 MG tras la incubación en ausencia o presencia de 2OHOA (400 mM, 72 horas), y preincubadas con oxitiamina en las dosis descritas anteriormente, mediante conteo por tinción de exclusión vital con azul tripán.

La oxitiamina indujo una disminución significativa en la supervivencia de células de glioma U-118 MG. En detalle, a 1 mM indujo un 12.16 ± 0.5 % de muerte, un 21.17 ± 1.76 % de muerte a 2 mM, hasta llegar a un máximo de inhibición de la supervivencia celular del 27.13 ± 0.41 % a 10 mM de oxitiamina (Figura 7B). Estos resultados confirman el efecto antitumoral in vitro de la oxitiamina que ya era conocido. Por otro lado, la incubación de las células con sal sódica de 2OHOA indujo un 24.71 ± 1.88 % de muerte celular; y tras la combinación con 1 mM de oxitiamina se produjo una recuperación en la viabilidad celular de un 5 % (20.94 ± 1.97 % de muerte); y de un 17.26 % (11.71 ± 1.14 % de muerte) en el caso de 2 mM de oxitiamina (Figura 7B).

En vista a las figuras 7A y B se observa que los niveles de C17:1n-9 no varían mucho entre la concentración más baja y la más alta de oxitiamina. Esto puede interpretarse en base a que, a concentraciones bajas (1, 2 mM) la oxitiamina es menos citotóxica por sí sola, pero su efecto en la disminución de la producción de C17:1n-9 son muy evidentes. A esas concentraciones vemos el efecto de la bajada de niveles de C17:1n-9, pero a mayores concentraciones de oxitiamina, empezamos a ver más citotoxicidad producida por la propia oxitiamina, efecto que parece verse potenciado con altas concentraciones de sal sódica de 2OHOA. A concentraciones altas se detecta más 2OHOA acumulado, lo que indicaría que la

administración de la sal sódica de 2OHOA también produce citotoxicidad por sí misma y que se suma al efecto citotóxico de la oxitiamina a dichas concentraciones.

2.6. Efecto del metabolito C17:1n-9 en la acción del 2OHOA

5 Para estudiar si el metabolito C17:1n-9 puede participar en la acción del 2OHOA, se estudió el efecto de la preincubación con oxitiamina sobre la supervivencia celular y proteínas reguladas por el 2OHOA. Para ello, se analizó la supervivencia celular de diferentes líneas celulares de glioma y no tumorales tratadas con 2OHOA (400 μ M, 72 horas) y preincubadas o no con 2 mM de oxitiamina (90 minutos) mediante el conteo de las células con la tinción de
10 exclusión vital con azul tripán. Además, se estudiaron las proteínas moduladas por el 2OHOA por *Western-blot*.

En células de glioma, se observó una disminución significativa en la supervivencia celular tras la incubación con 2 mM de oxitiamina durante 72 horas. La oxitiamina indujo un $18.51 \pm 0.58\%$
15 y un $17.35 \pm 0.63\%$ de muerte celular en las células U-251 MG y SF-295, respectivamente (Figura 8A y 8B). Estos resultados respaldan el efecto antitumoral *in vitro* de la oxitiamina en células de glioma. El tratamiento de las células con 2OHOA indujo un $23.22 \pm 1.32\%$ y un $23.97 \pm 1.25\%$ de muerte celular en U-251 MG y SF-295, respectivamente. Tras la combinación con 2 mM de oxitiamina, se produjo una recuperación significativa en la viabilidad
20 celular del 12% ($14.07 \pm 1.62\%$ de muerte en células U-251 MG) y de un 17.25% ($10.85 \pm 0.58\%$ de muerte) en células SF-295. Por el contrario, en las células no tumorales, ninguno de los tratamientos ensayados produjo un efecto en la supervivencia celular (Figura 8C y 8D).

En cuanto al estudio de las proteínas implicadas en distintas vías de señalización y de muerte
25 celular en células de glioma, la oxitiamina presentó un efecto en los niveles de BiP, CHOP, fosforilación de c-Jun fosforilación de Akt y ciclina D3 en células de glioma en el mismo sentido que el 2OHOA, aunque de forma más leve (Figura 9), cuando se combinaron, se inhibió la modulación inducida por el 2OHOA. Este hecho, confirma que la metabolización del 2OHOA en C17:1n-9 es necesaria para potenciar su acción antitumoral. Por el contrario, no se observó
30 ningún cambio en dichas proteínas de señalización en las líneas celulares no tumorales tras ninguno de los tratamientos (Figura 9).

Aunque el 2OHOA tiene una actividad antiproliferativa cuando su metabolización en C17:1n-9 se encuentra inhibida, la formación del metabolito C17:1n-9 tiene un gran impacto en el

mecanismo de acción del 2OHOA, potenciando su efecto antiproliferativo, y confirma que el 2OHOA es también un profármaco que da lugar a un metabolito activo 17:1n-9.

Ejemplo 3: Ensayos in vivo.

5 3.1 Análisis de la composición de ácidos grasos en plasma de ratas tras 24 horas de tratamiento con 2OHOA

Se estudió el perfil farmacocinético del 2OHOA y de su metabolito C17:1n-9 en plasma animal. En este caso, se emplearon ratas como modelo animal de experimentación. Las ratas presentan una mayor volemia que los ratones siendo el modelo más adecuado para estudiar el efecto de la administración continuada de la dosis máxima tolerada de 2OHOA (2 g/ Kg) definida en los estudios preclínicos.

Para la realización del presente estudio, se administraron 2 g de sal sódica de 2OHOA/Kg a ratas de 12-14 semanas de edad oralmente durante 15 días. Posteriormente, se extrajeron muestras de plasma a diferentes tiempos (0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24h) del día 1 (tratamiento agudo) y 15 (tratamiento crónico). Finalmente, se analizó el perfil de ácidos grasos en las muestras de plasma mediante cromatografía de gases.

Una vez analizados los cromatogramas, destacó la detección de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 en las muestras de plasma recogidas tras el tratamiento agudo (administración del primer día) (Figura 10A).

Los dos compuestos, 2OHOA y C17:1n-9, mostraron un perfil farmacocinético muy similar en el plasma de las ratas, tras el tratamiento agudo (Figura 10B). Se observó un incremento significativo en los niveles de 2OHOA y C17:1n-9, alcanzando una concentración máxima en plasma a las 2 horas de la administración con 2OHOA (26.23 ± 5.79 nmol de 2OHOA/ml de plasma y 60.47 ± 6.53 nmol de C17:1n-9/ml de plasma). Se produjo una posterior disminución de los niveles de 2OHOA y C17:1n-9 en plasma llegando unos valores mínimos a las 24 horas (2.80 ± 0.69 y 14.03 ± 2.20 nmol /ml de plasma, respectivamente). Aunque, no se alcanzaron los niveles iniciales especialmente en el caso del C17:1n-9 (1.22 ± 0.33 y 8.45 ± 2.52 nmol /ml de plasma, respectivamente).

Los niveles del metabolito C17:1n-9 tras el tratamiento crónico fueron superiores a los del 2OHOA (Figura 11B). Las diferencias entre ambos compuestos fueron significativas antes de la administración de 2OHOA (0 horas; 1.22 ± 0.33 nmol de 2OHOA/ml de plasma, respecto a

8.45 $\pm$ 2.52 nmol de C17:1n-9/plasma), tras 8 horas (7.12 $\pm$ 1.56 nmol de 2OHOA /ml de plasma, respecto a 23.31 $\pm$ 5.18 nmol de C17:1n-9/plasma) y a las 24 horas (2.80 $\pm$ 0.69 nmol de 2OHOA /ml de plasma, respecto a 14.03 $\pm$ 2.21 nmol de C17:1n-9/plasma).

5 **3.2. Análisis de la composición en ácidos grasos de tumores xenográficos de ratones inmunodeprimidos.**

A fin de estudiar los efectos de la formación del C17:1n-9, como producto de la metabolización del 2OHOA mediante la α -oxidación, en modelos animales se procedió a la detección y análisis de los niveles del metabolito C17:1n-9, en comparación con los del 2OHOA, en un
10 modelo de tumores xenográficos en ratones inmunodeprimidos. Para ello, se inyectaron en ratones inmudeprimidos células de glioblastoma U-118 MG y, una semana después, se inició el tratamiento de los ratones con vehículo o sal sódica de 2OHOA (200 mg/kg) de forma oral y diaria durante 42 días. Una vez finalizado el tratamiento, se procedió a la eutanasia de los ratones y se extrajeron los tumores, se procesaron los lípidos para detectar los ácidos grasos
15 2OHOA y C17:1n-9 por cromatografía de gases.

No se detectó el ácido graso 2OHOA en los tumores xenográficos de ratones tratados con este compuesto, ya que no se observó ningún pico en el tiempo de retención correspondiente al 2OHOA (Figura 12A). En cambio, sí se detectó el metabolito del 2OHOA, el ácido graso
20 C17:1n-9 (0.25 $\pm$ 0.04 nmol C17:1n-9/g tejido), en los tumores de ratones tratados con 2OHOA (Figura 12B).

3.3. Correlación entre el volumen de los tumores y la cantidad del metabolito C17:1n-9.

Se estudió si existía una correlación entre los niveles del metabolito C17:1n-9 presente en los
25 tumores respecto al volumen de los tumores, como indicativo de la relación entre la incorporación y metabolización del 2OHOA con la eficacia del compuesto en tumores. En las gráficas obtenidas se pudo observar una correlación negativa entre la cantidad de C17:1n-9 presente en los tumores y el volumen de estos (Figura 13). Se obtuvo un coeficiente de determinación r de -0.8248 y p -valor de 0.0001 para los tumores de ratones tratados con
30 2OHOA entre la cantidad de C17:1n-9 y el volumen de los tumores. Es decir, cuanto menor fue el volumen del tumor, más cantidad del metabolito C17:1n-9 se detectó en el mismo. Estos resultados evidencian que el metabolito C17:1n-9 tiene marcada actividad antitumoral y el 2OHOA es un profármaco efectivo de este compuesto.

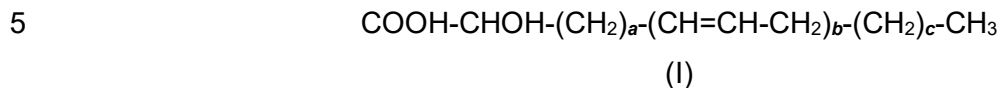
3.4. Análisis de la composición de ácidos grasos en pacientes humanos con glioma avanzado tras el tratamiento con 2OHOA

Se llevó a cabo la detección y cuantificación de los ácidos grasos 2OHOA y C17:1n-9 en muestras de plasma procedentes de 8 pacientes que respondieron, o no, al tratamiento con 12 g/día de sal sódica de 2OHOA durante, al menos, 1 ciclo de 3 semanas en la fase clínica I/IIA del 2OHOA (MIN-001-1203). Las muestras de plasma se obtuvieron a diferentes tiempos (0, 2, 4, 6, 8 horas y tras 8, 15, 21 y 28 días tras el tratamiento con 2OHOA) y, posteriormente, fueron cedidas para análisis de ácidos grasos mediante la técnica de cromatografía de gases. En los cromatogramas se detectaron el 2OHOA y su metabolito C17:1n-9 en todas las muestras de plasma de pacientes analizadas (Figura 14A). Se observó un perfil farmacocinético muy similar en todos los pacientes, tanto en los que mostraron respuesta clínica (respondedores) como en los que no (no respondedores) (Figura 14B). Ambos compuestos alcanzaron unos niveles máximos a las 4 horas de administración con 2OHOA. Analizando los resultados de todos los pacientes, respondedores y no respondedores, de forma conjunta se obtuvieron unos valores de 53.08 ± 6.52 nmol de 2OHOA /ml de plasma y 122.80 ± 10.61 nmol de C17:1n-9/ml de plasma 4 horas después de la primera toma del fármaco (Figura 14C). Posteriormente, los niveles de 2OHOA y C17:1n-9 disminuyeron paulatinamente hasta las 8 horas tras el tratamiento (25.39 ± 3.99 y 92.89 ± 9.39 nmol/ ml de plasma, respectivamente). A los 8 días de tratamiento (192 horas) se observó un aumento significativo de las cantidades de los dos compuestos en plasma, 192 horas (25.39 ± 3.99 nmol/ml de plasma de 2OHOA y 141.10 ± 16.35 nmol/ml de plasma de C17:1n-9). Los compuestos 2OHOA y C17:1n-9 se acumularon en el plasma de los pacientes a lo largo del tiempo, como se observa tras 15 días (360 horas) de tratamiento con 2OHOA (184.70 ± 25.60 y 366.9 ± 72.47 nmol/ml de plasma de 2OHOA y C17:1n.9, respectivamente) (Figura 14C).

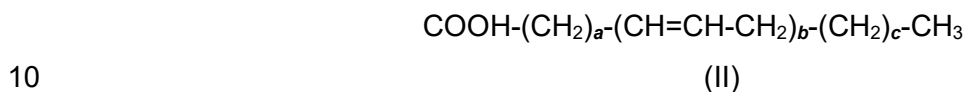
Cabe destacar que, de manera similar a lo ocurrido en células y animales, los niveles del metabolito C17:1n-9 en el plasma de todos los pacientes eran mayores a los de 2OHOA (Figura 14B), siendo significativamente superiores a partir de las 8 horas de la administración del 2OHOA (Figura 14C). Se observó que los niveles de C17:1n-9 fueron 3.66 y 2.20 veces mayores a las de 2OHOA en pacientes que habían sido tratados con 2OHOA durante 8 y 15 días, respectivamente (92.89 ± 9.39 y 311.10 ± 37.38 y nmol de C17:1n-9/ml de plasma en comparación a 25.39 ± 3.99 y 141.10 ± 16.35 nmol de 2OHOA/ml de plasma, respectivamente). Finalmente, a los 21 días de tratamiento con 2OHOA los niveles de C17:1n-9 fueron 1.90 veces mayores a las de 2OHOA (366.9 ± 72.47 nmol de C17:1n-9/ml de plasma en comparación a 184.70 ± 25.60 nmol de 2OHOA/ml de plasma, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



como profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



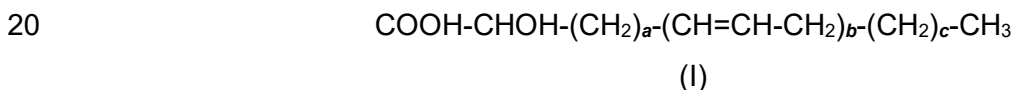
en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y **a+3b+c+3** es un número entero par.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **a=6**, **b=1** y **c=6**.

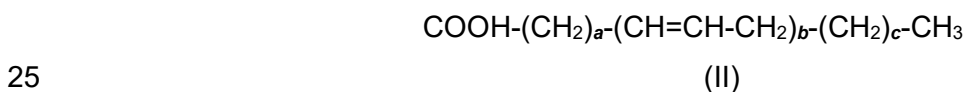
15

3. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio.

4. Profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento.

5. Profármaco para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que **a=6**, **b=1** y **c=6**.

30

6. Profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

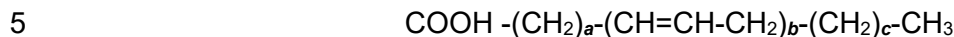
7. Profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

35



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en:

10 un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

15 8. Profármaco para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que **a**=6, **b**=1 y **c**=6.

9. Profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

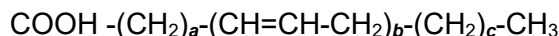
20 10. Profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el tratamiento es un tratamiento de mantenimiento.

11. Composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



30 (II)

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento.

12. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que **a**=6, **b**=1 y **c**=6.

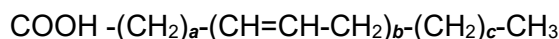
13. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

14. Composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco es un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

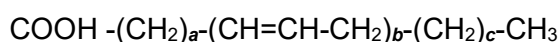
y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

15. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que **a**=6, **b**=1 y **c**=6.

16. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

17. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el tratamiento es un tratamiento de mantenimiento.

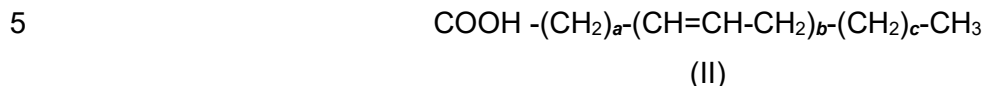
18. Un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que $a+3b+c+3$ es un número entero par.

19. Una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



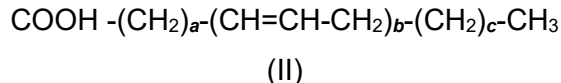
en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que $a+3b+c+3$ es un número entero par.

- 10 20. Una sal o éster de acuerdo con la reivindicación 19, en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$.

21. Una sal o éster de acuerdo con la reivindicación 19, en el que **a** y **c** son diferentes de 6.

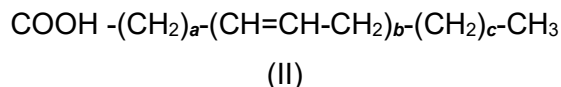
- 15 22. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que dicha sal es una sal de sodio.

23. Compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que $a+3b+c+3$ es un número entero par; para uso como medicamento.

24. Compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

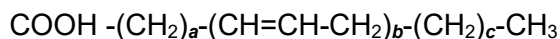


- en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que $a+3b+c+3$ es un número entero par; para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el
- 30 tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

25. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el tratamiento es un
- 35 tratamiento de mantenimiento.

26. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$.

5 27. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

10 en donde a es un número entero entre 1 y 14; b es 1 y c es un número entero entre 0 y 14; y en el que $a+3b+c+3$ es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en el que $a=6$, $b=1$ y $c=6$.

15 29. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

20 en donde a , b y c tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

30. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), son una sal de sodio.

25

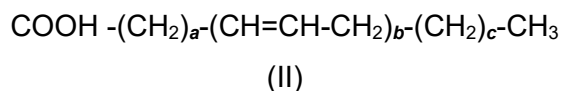
31. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, para uso como medicamento.

30 32. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

35

33. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el tratamiento es un tratamiento de mantenimiento.

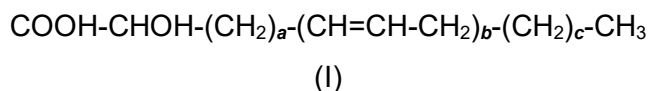
34. Composición nutracéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

35. Composición nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 34, en el que **a**=6, **b**=1 y **c**=6

36. Composición nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 o 35, caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:

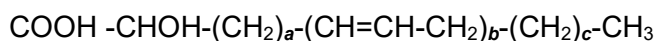


en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el compuesto de fórmula (II).

37. Composición nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), o ambos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), son una sal de sodio.

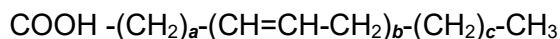
38. Composición nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37, para uso en la prevención de una enfermedad o patología seleccionada entre el grupo que consiste en: un cáncer, una neoplasia, una enfermedad cardiovascular, una patología de la piel y el tejido subcutáneo, una patología metabólica, dolor neuropático, parálisis, desórdenes del sueño, un proceso inflamatorio, una patología digestiva, una enfermedad musculoesquelética y del tejido conectivo y una patología genitourinaria.

39. Método *in vitro* para determinar la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

administrado a un sujeto, así como cuantificar la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* en una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):

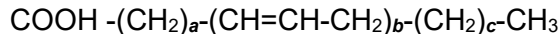


(II)

o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y 14; **b** es 1 y **c** es un número entero entre 0 y 14; y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

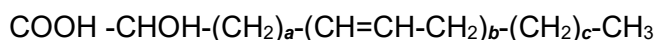
40. Método de acuerdo con la reivindicación 39, en el que **a=6**, **b=1** y **c=6**.

41. Un compuesto de fórmula (II):



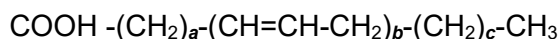
(II)

o su anión carboxilato, o un derivado del mismo formado *in vivo* o *in vitro*, para uso en la determinación de la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento terapéutico o preventivo con un compuesto de fórmula (I), o con una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

administrado a un sujeto, así como en la cuantificación de la eficacia de dicho tratamiento, en el que dicho método comprende determinar *in vitro* en una muestra biológica de dicho sujeto, al que se ha administrado al menos 1 hora antes dicho compuesto de fórmula (I), la cantidad de un compuesto de fórmula (II):



(II)

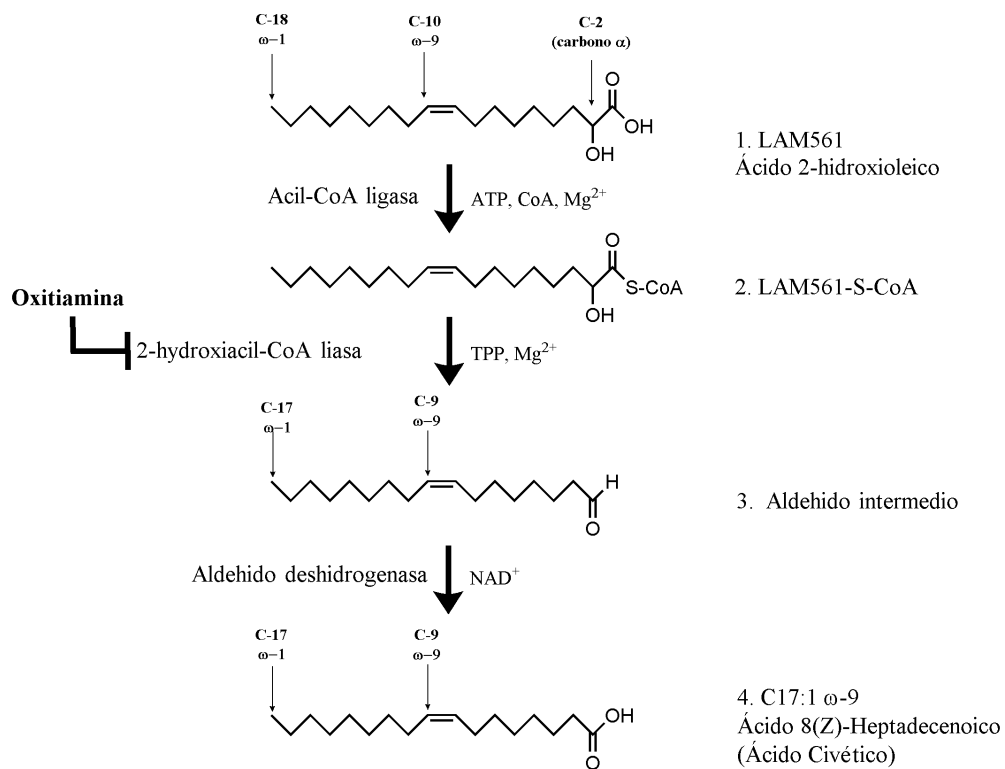
o de su anión carboxilato, o de un derivado formado a partir del mismo *in vivo* o *in vitro*, en donde dicha cantidad está relacionada con la presencia de respuesta al tratamiento, así como con la eficacia de dicho tratamiento; en donde **a** es un número entero entre 1 y

14; ***b*** es 1 y ***c*** es un número entero entre 0 y 14; y en el que $\mathbf{a+3b+c+3}$ es un número entero par.

42. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 41, en el que $\mathbf{a=6}$, $\mathbf{b=1}$ y $\mathbf{c=6}$.

FIGURA 1

Vía de α -oxidación para LAM561



Abreviaciones:

ATP: Adenosin trifosfato

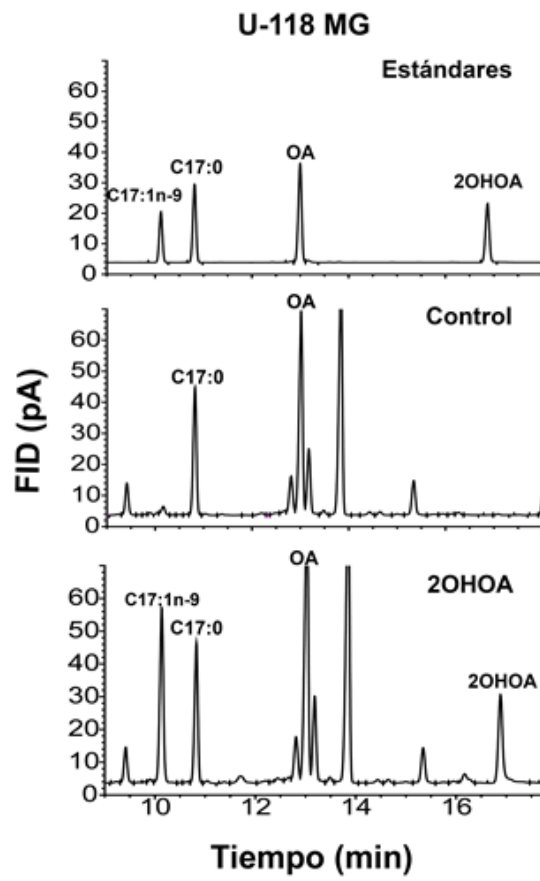
CoA: Coenzima A

TPP: Tiamina Pirofosfato

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleotido

FIGURA 2

A



B

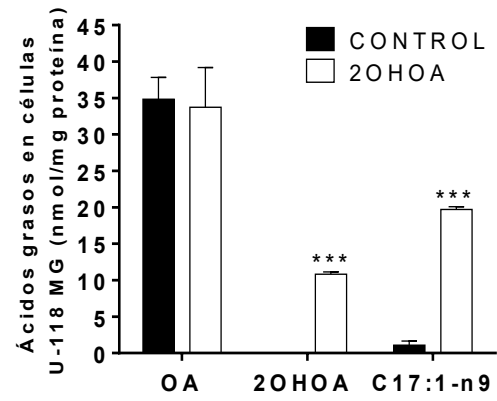


FIGURA 3

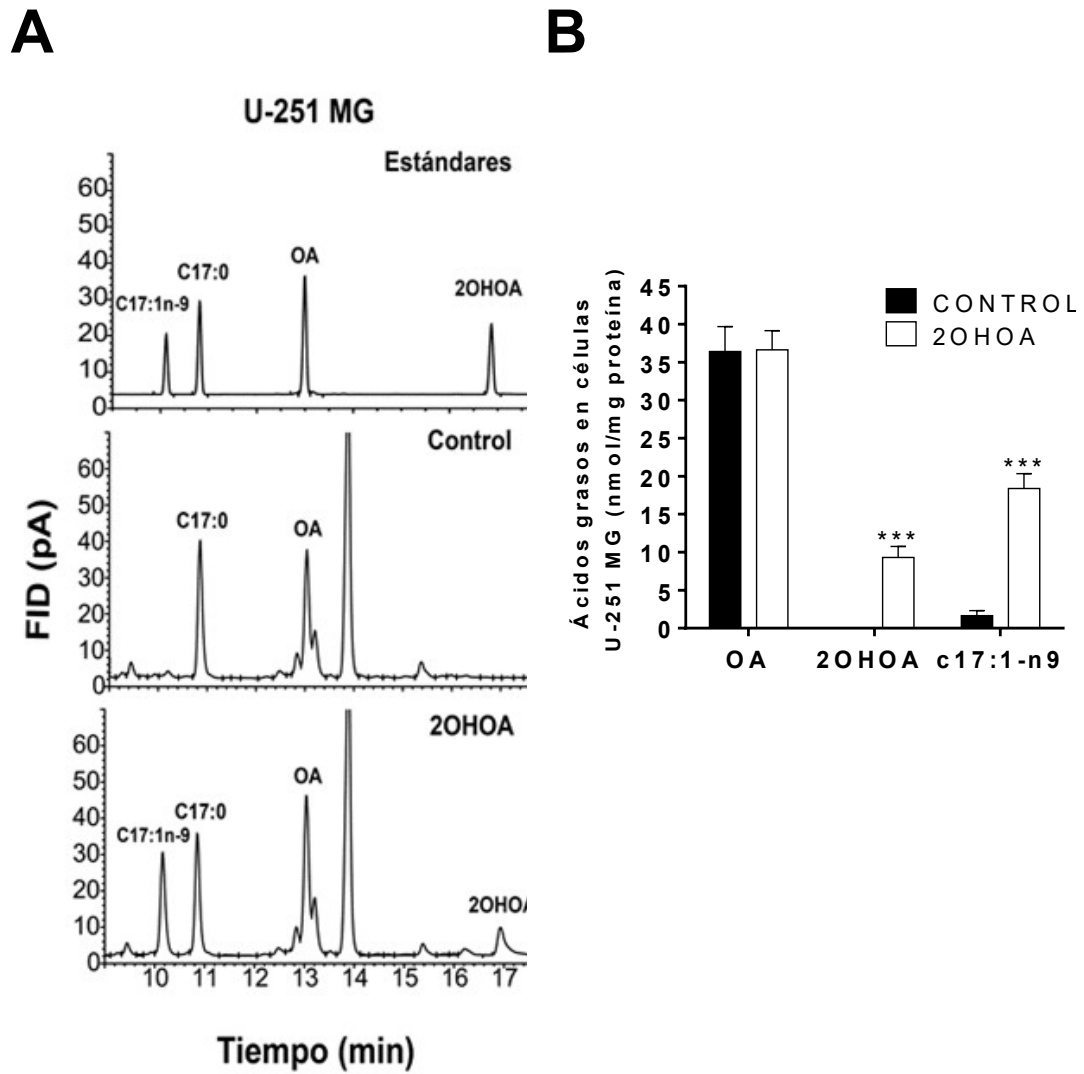
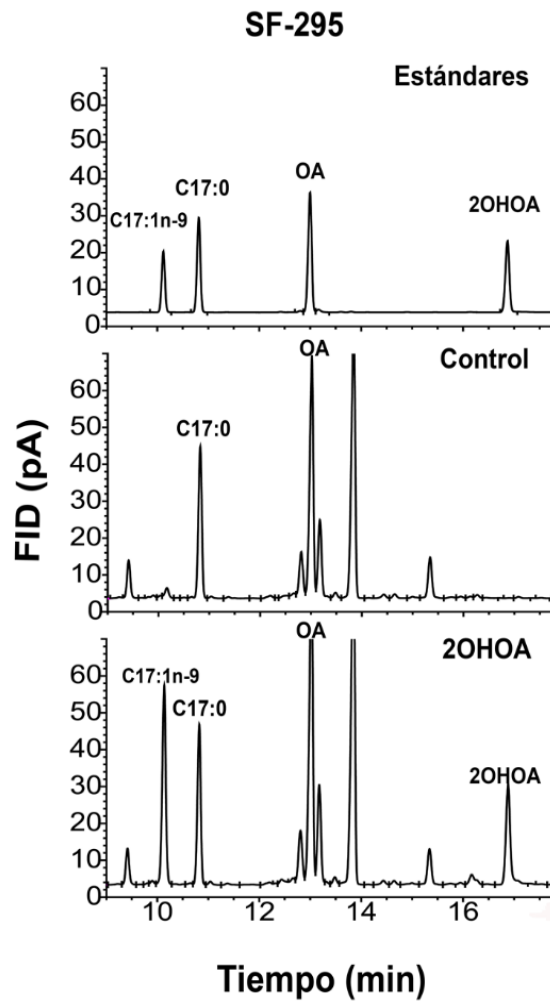


FIGURA 3 (cont.)

C



D

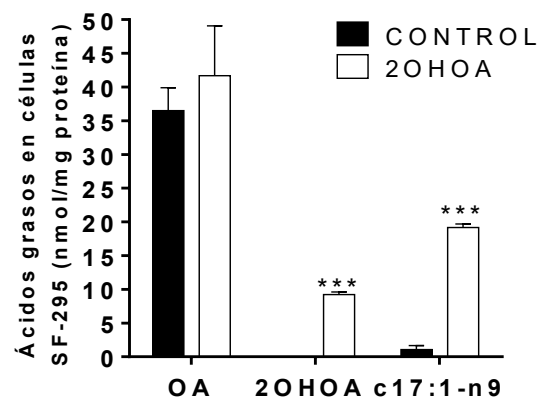
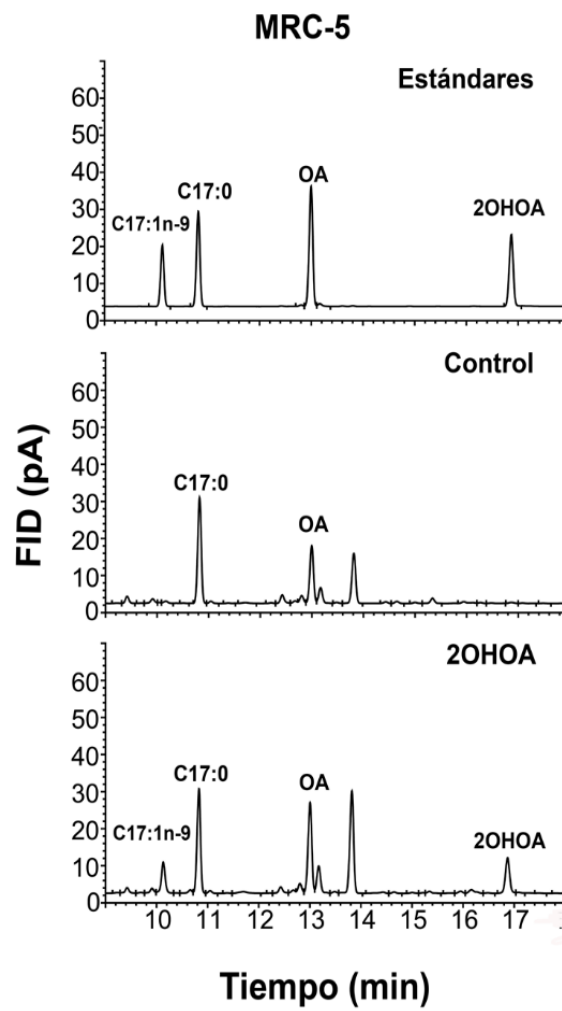


FIGURA 3 (cont.)

E



F

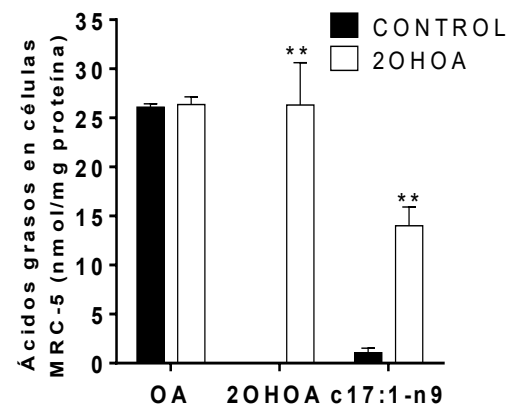
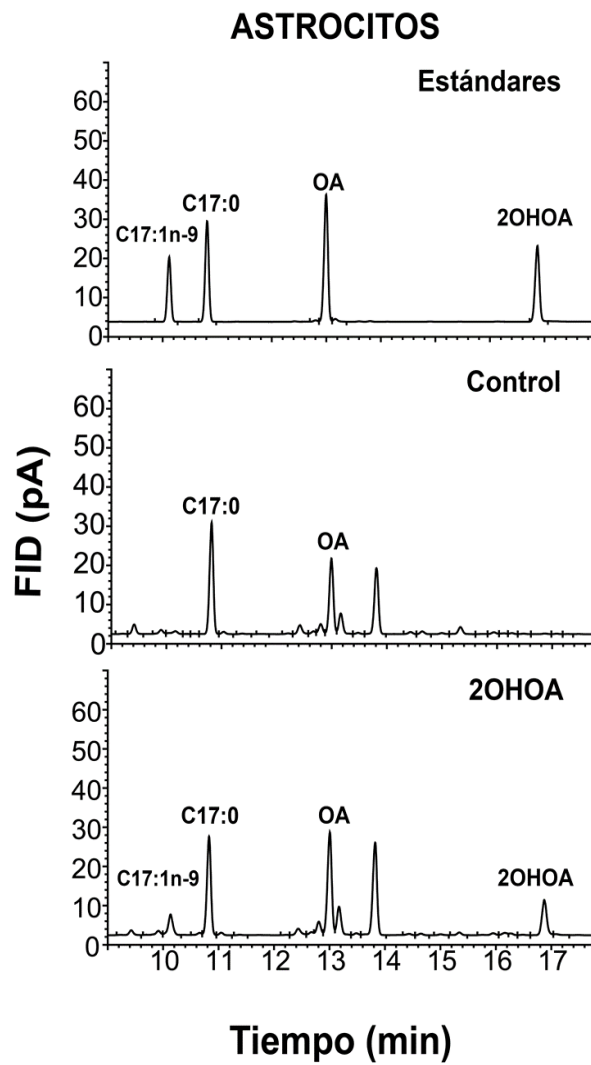


FIGURA 3 (cont.)

G



H

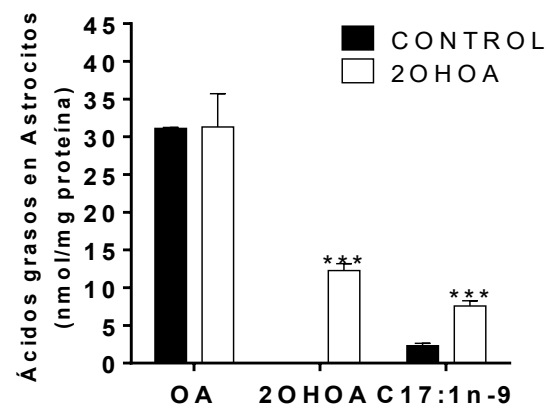
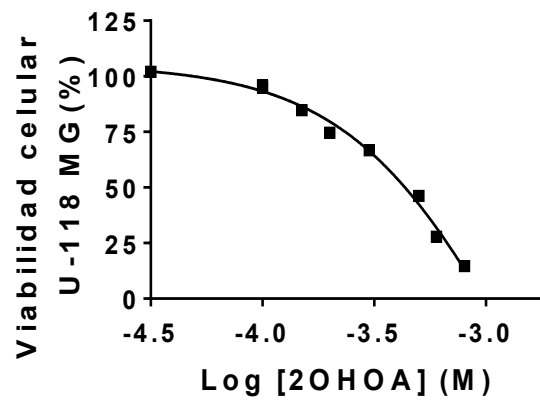
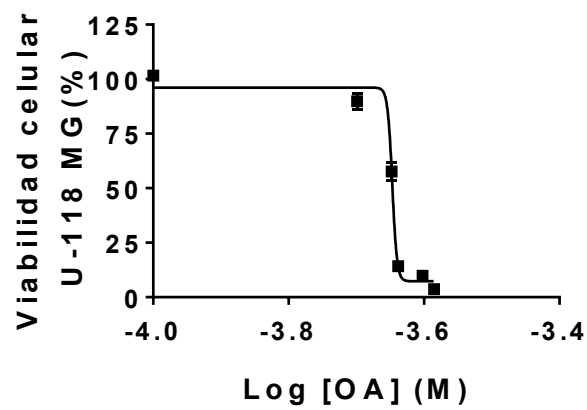


FIGURA 4

A1



A2



A3

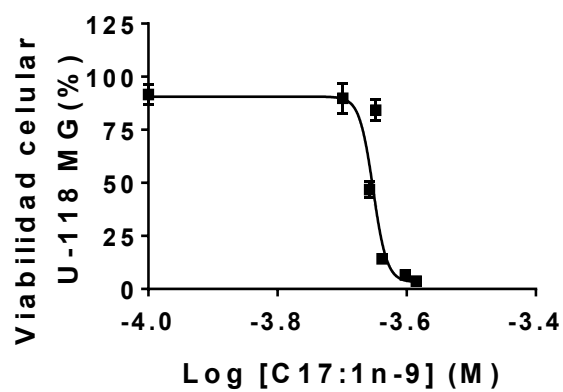
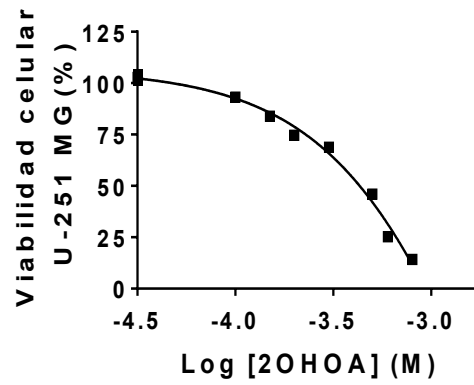
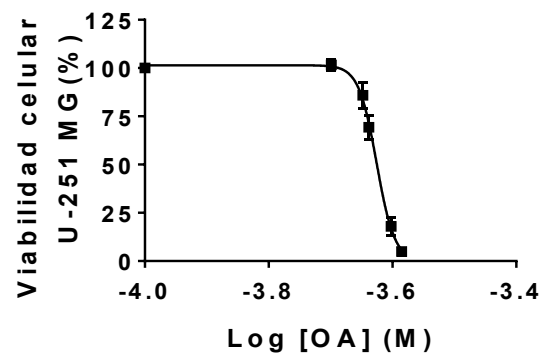


FIGURA 4 (cont.)

B1



B2



B3

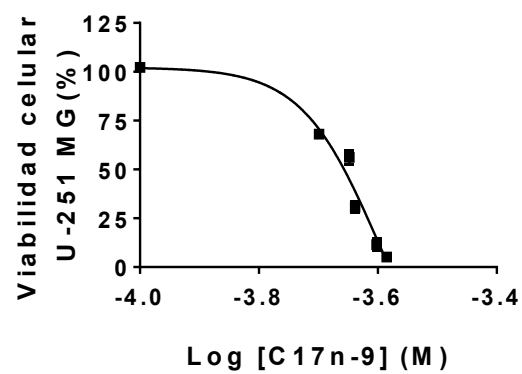
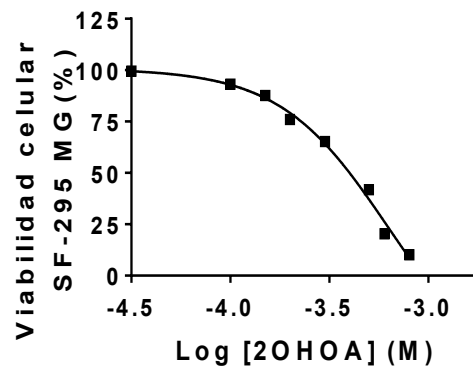
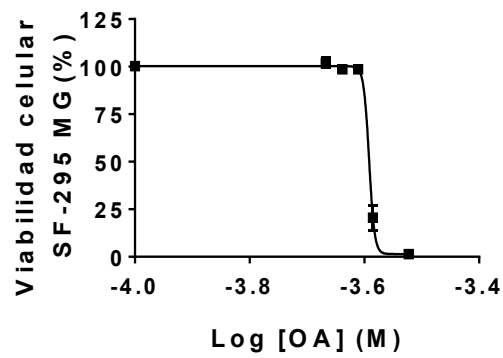


FIGURA 4 (cont.)

C1



C2



C3

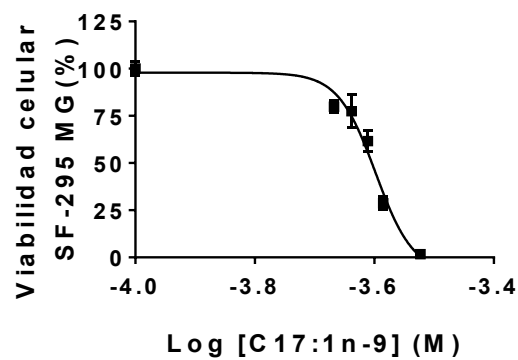
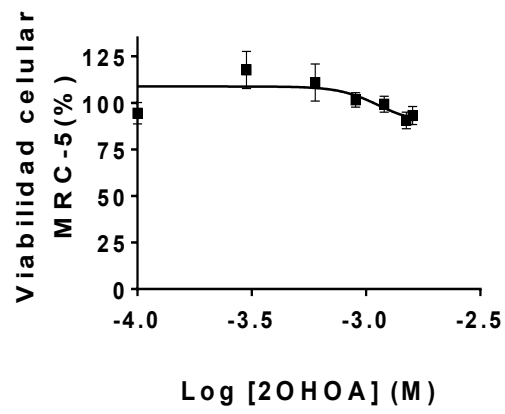
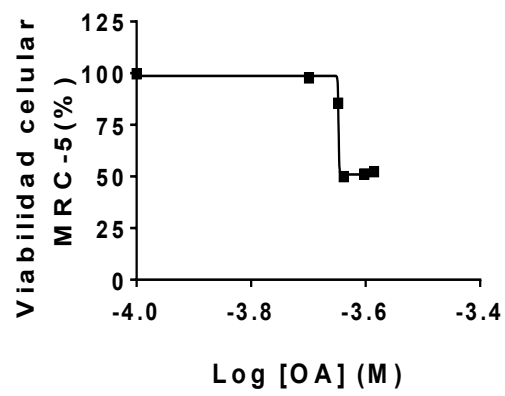


FIGURA 5

A1



A2



A3

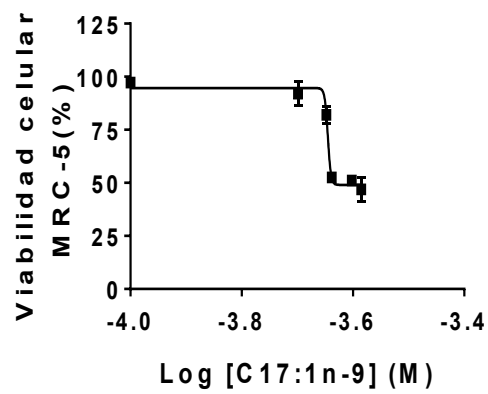
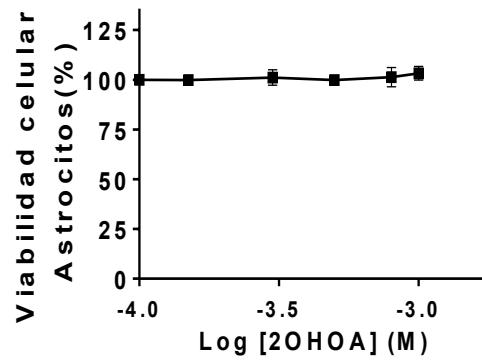
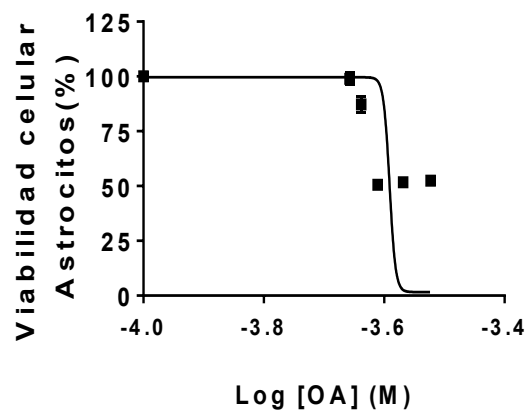


FIGURA 5 (cont.)

B1



B2



B3

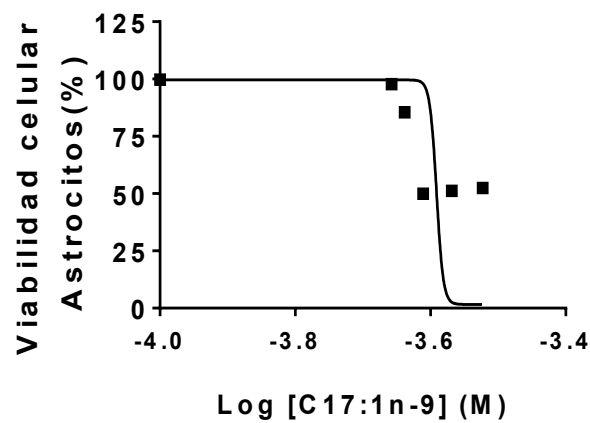
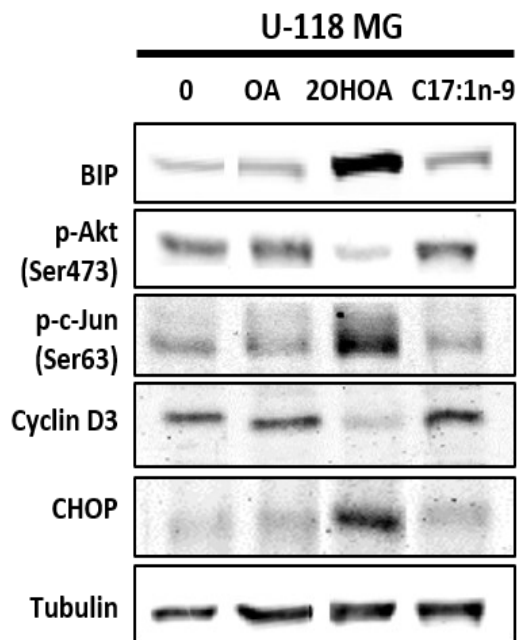
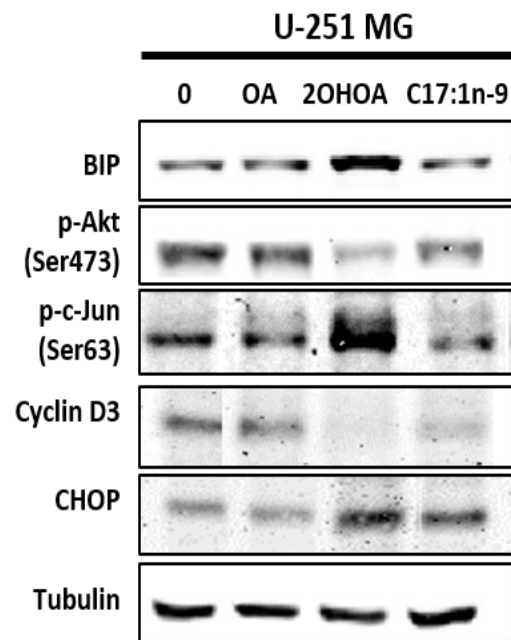


FIGURA 6

A



B



C

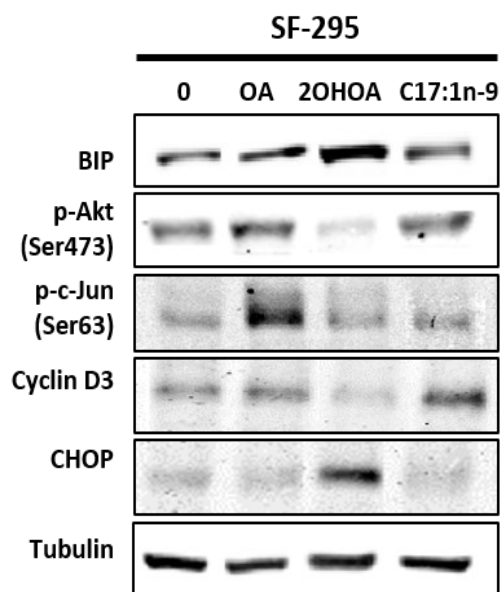
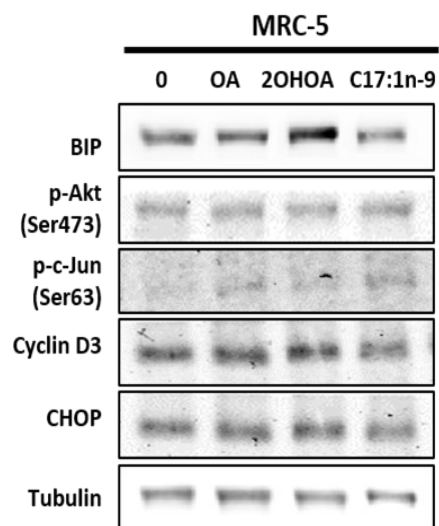


FIGURA 6 (cont.)

D



E

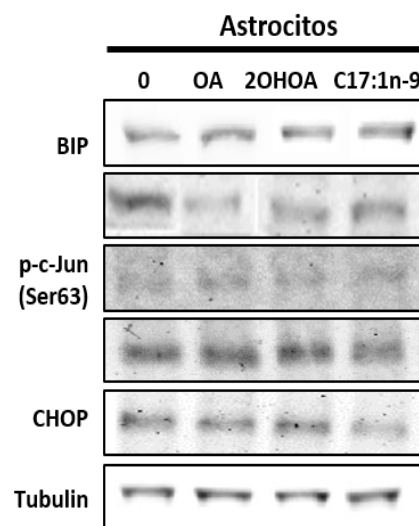
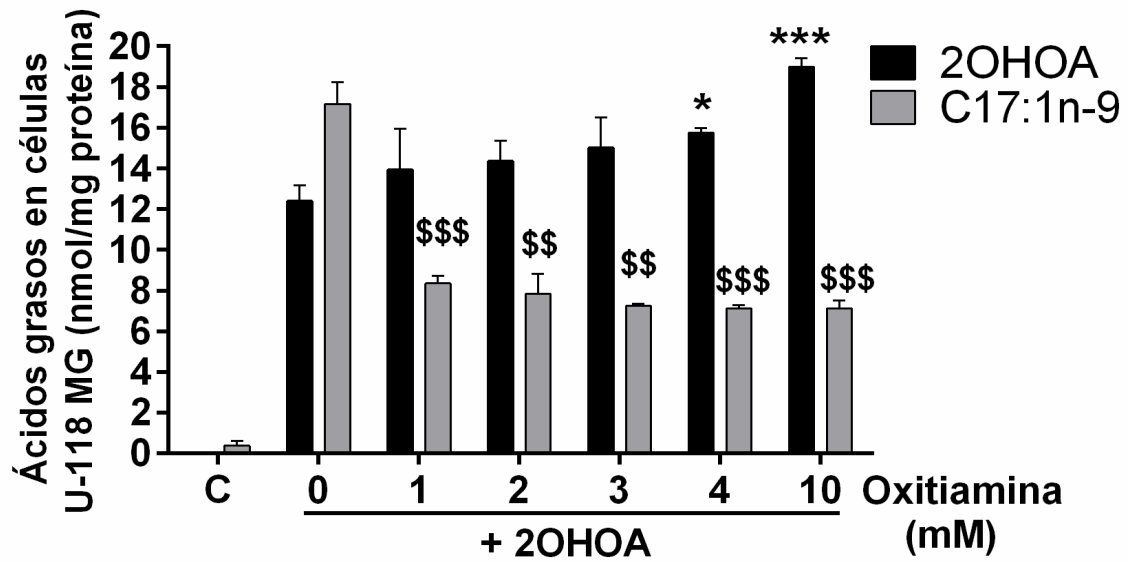


FIGURA 7

A



B

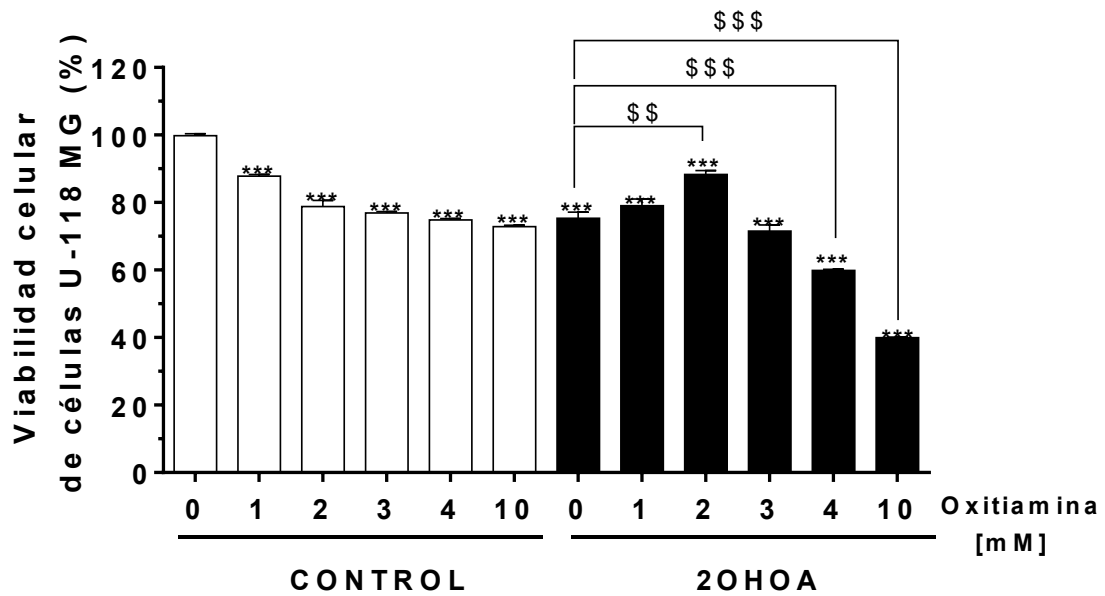
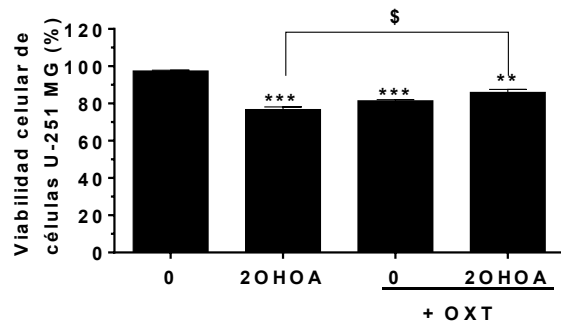
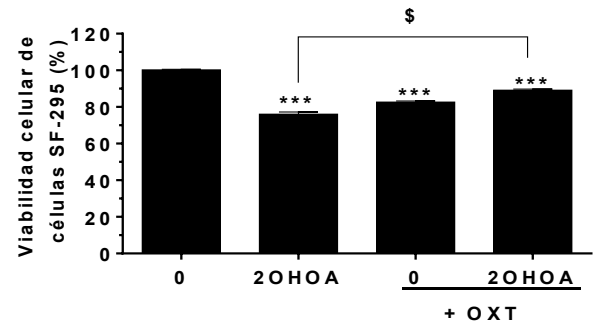


FIGURA 8

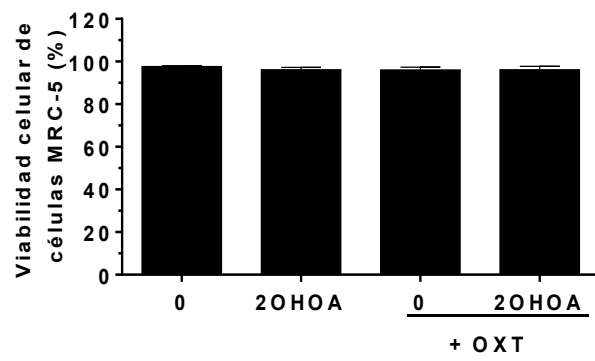
A



B



C



D

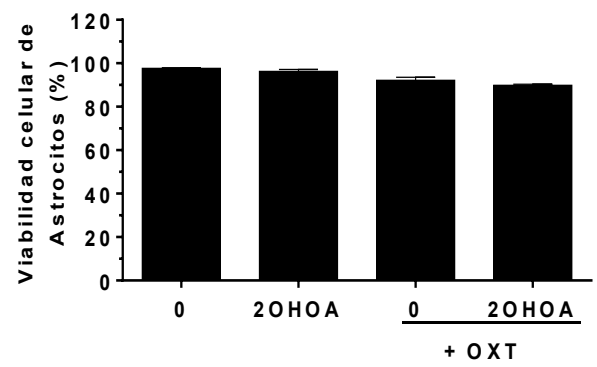


FIGURA 9

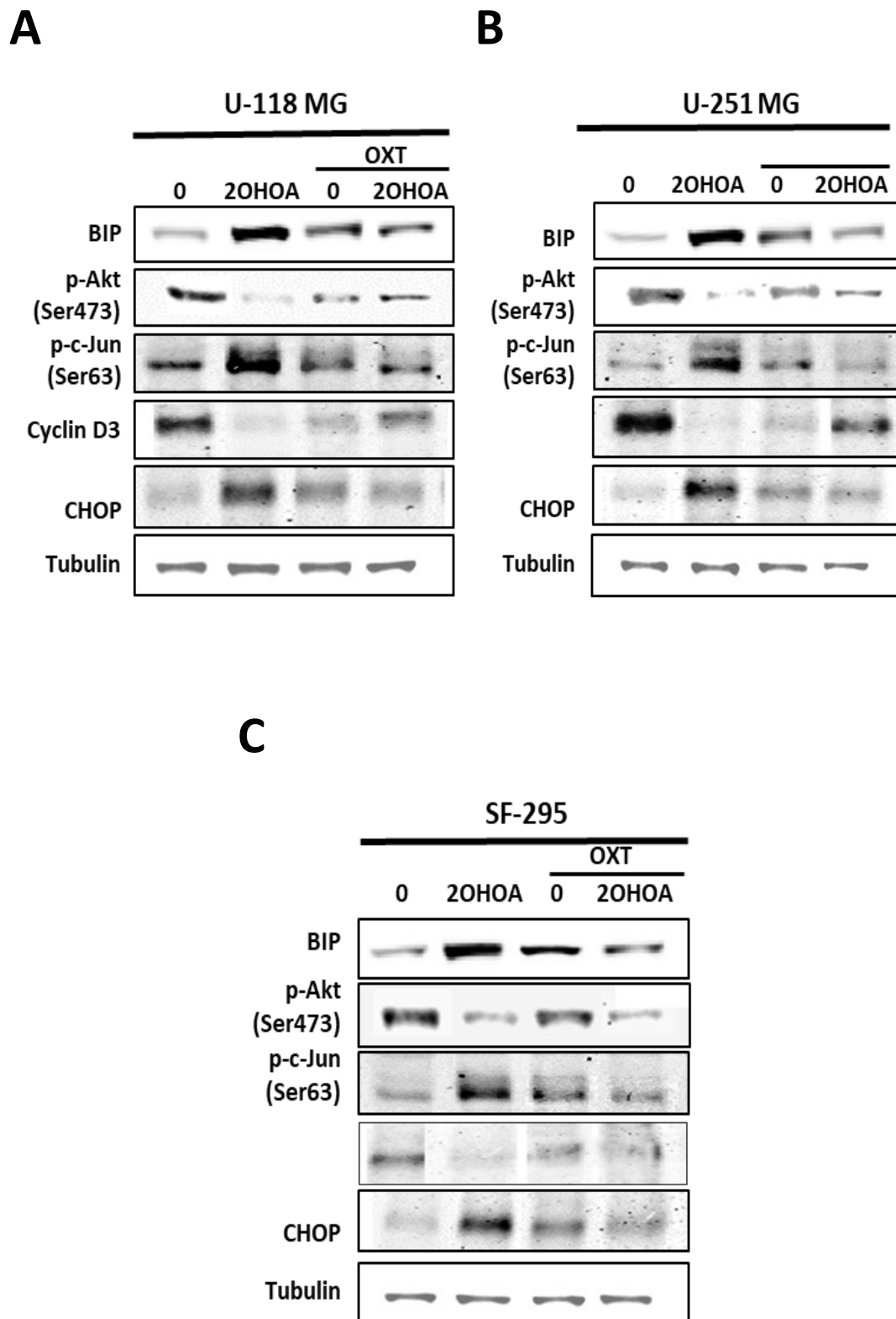


FIGURA 9 (cont.)

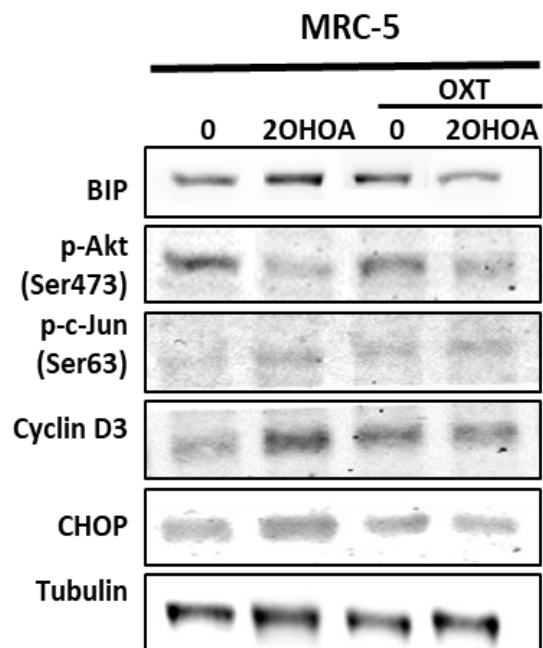
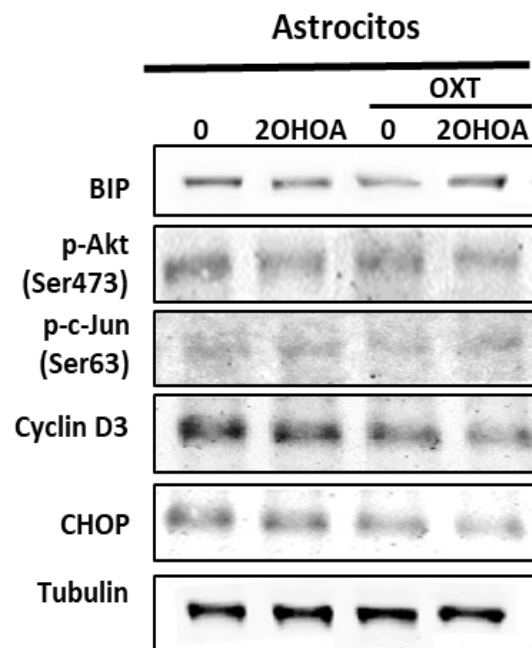
D**E**

FIGURA 10

A

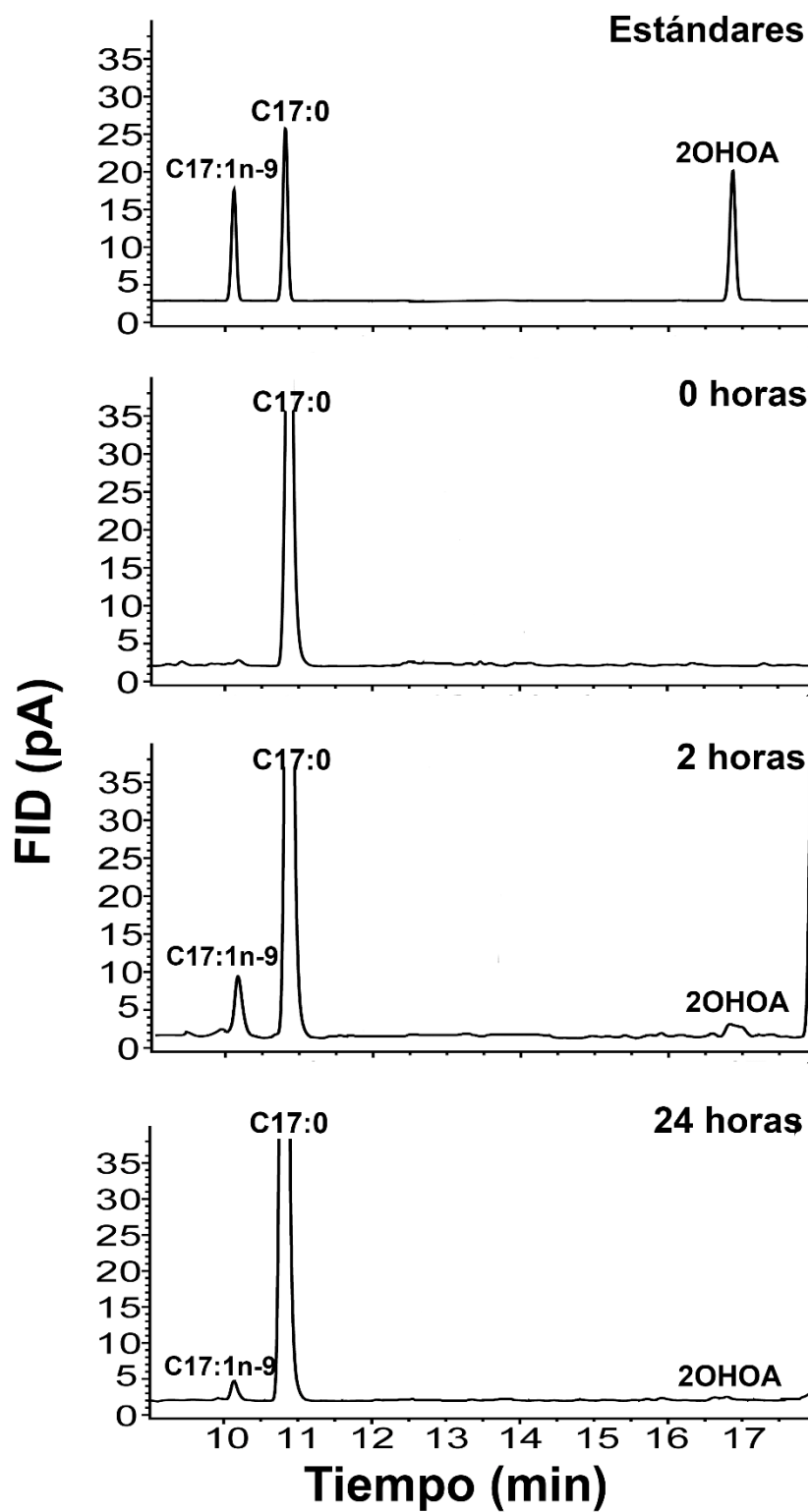


FIGURA 10 (cont.)

B

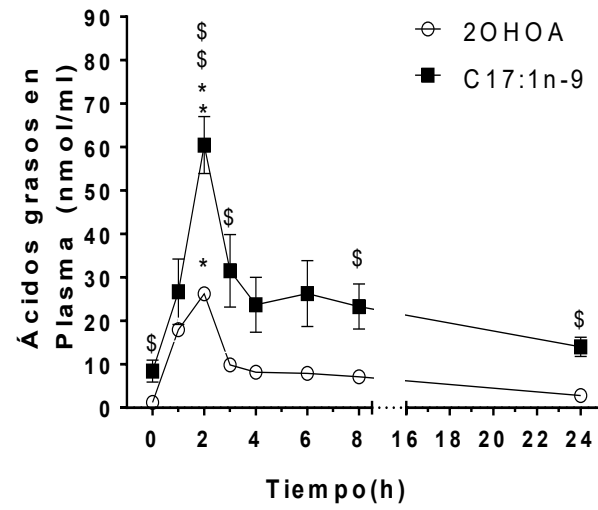


FIGURA 11

A

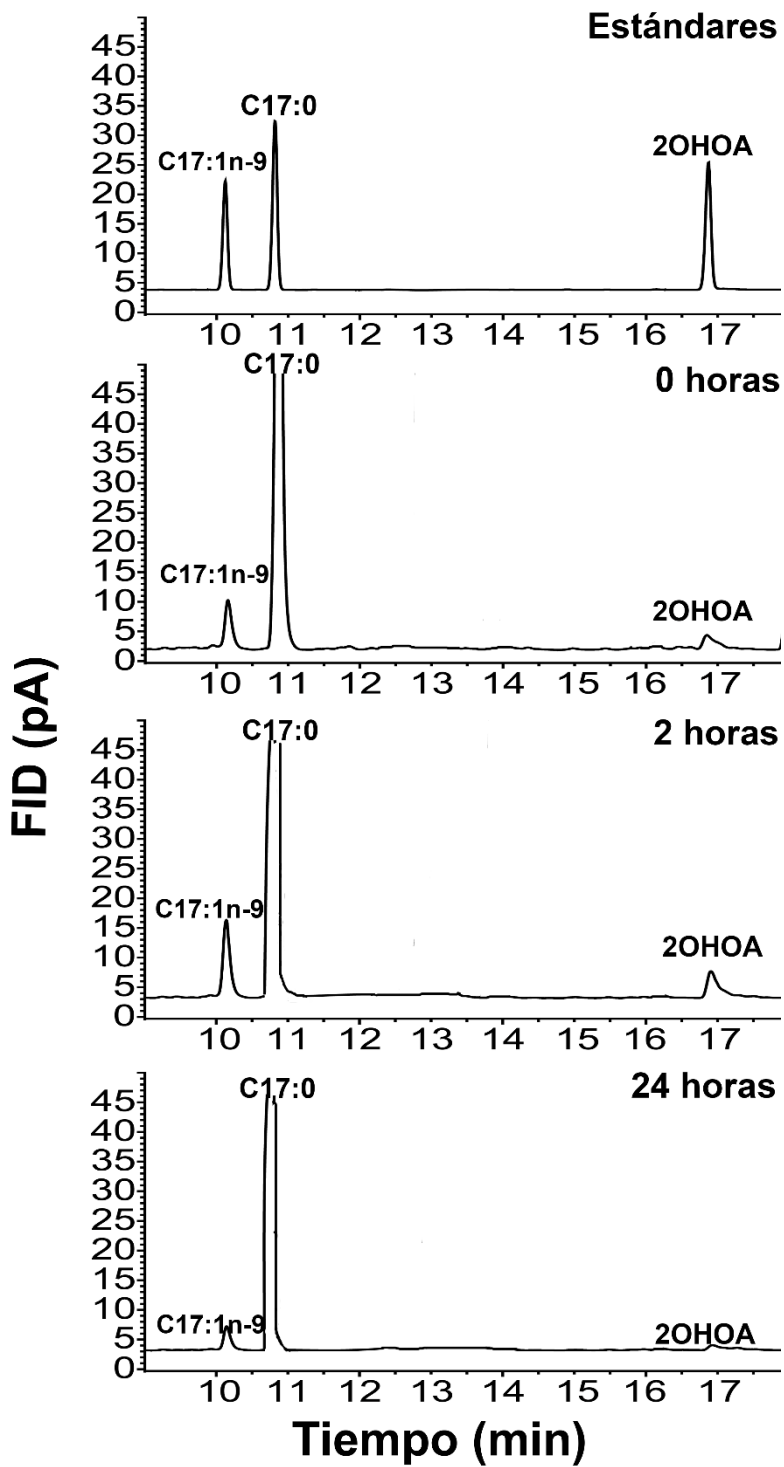


FIGURA 11 (cont.)

B

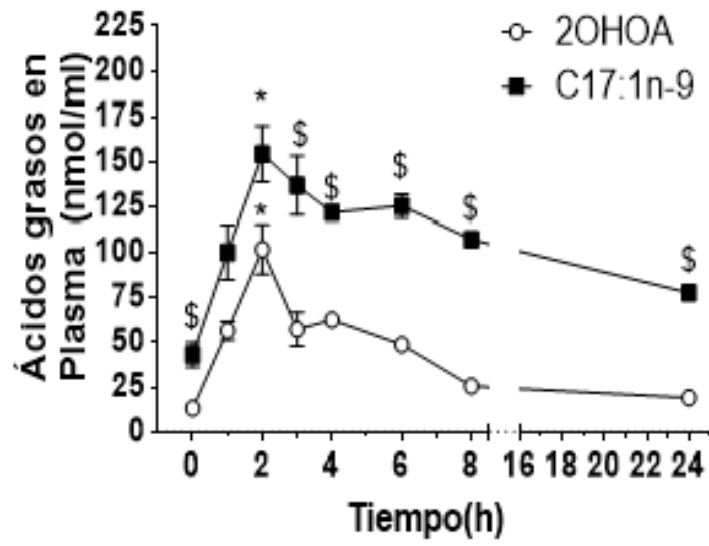


FIGURA 12

A

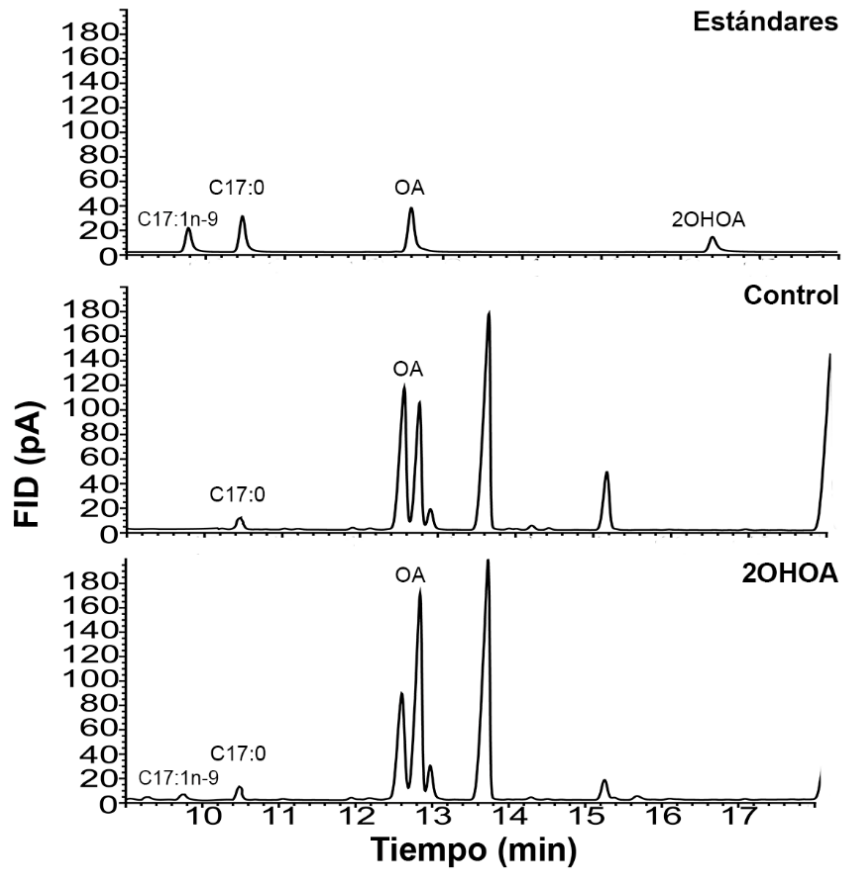


FIGURA 12 (cont.)

B

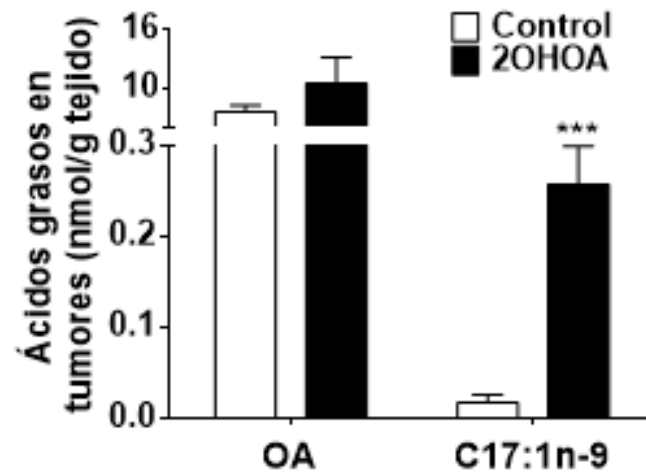


FIGURA 13

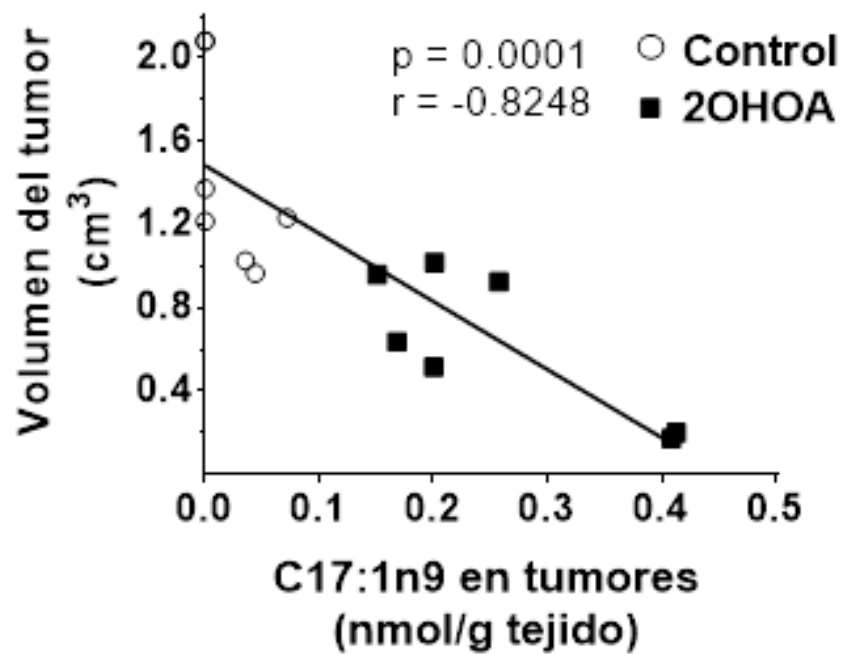


FIGURA 14

A

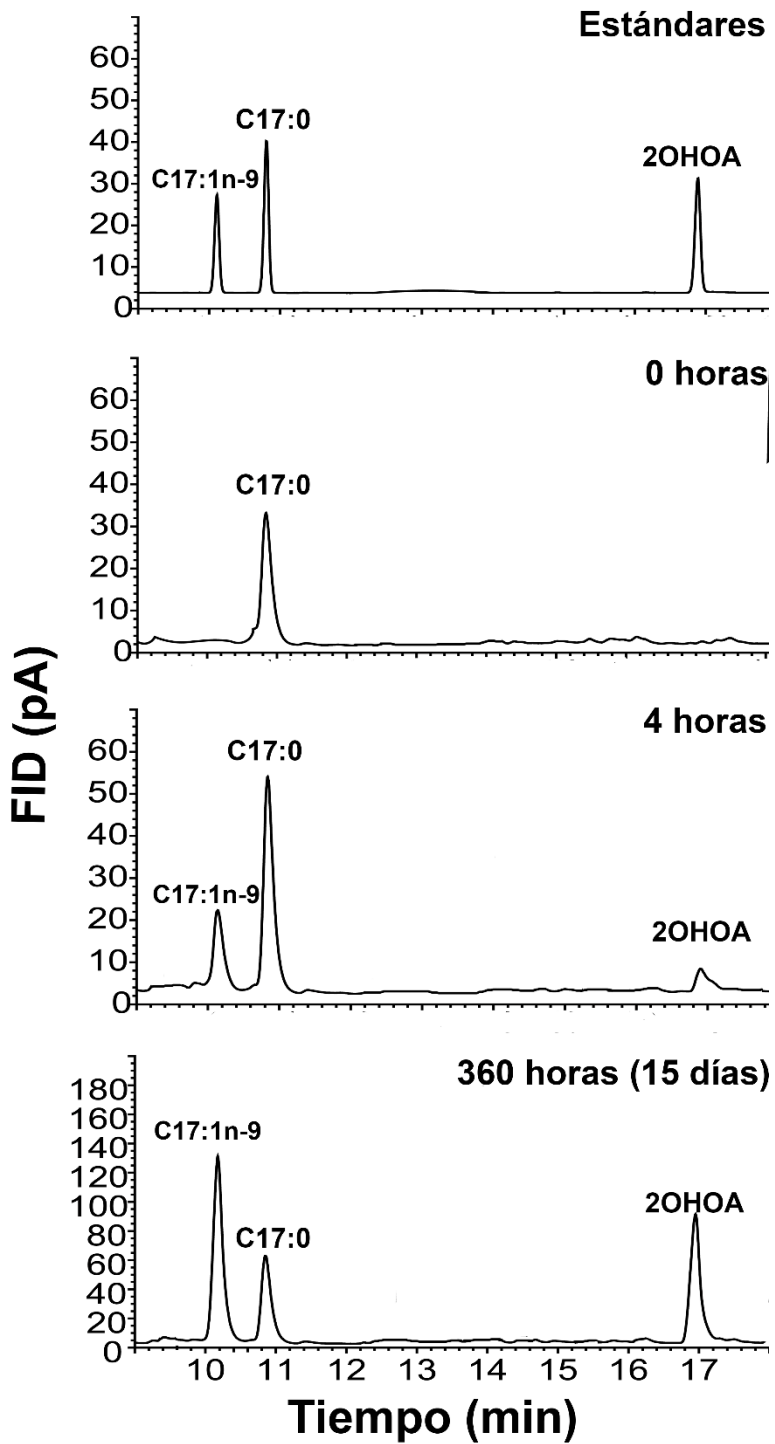
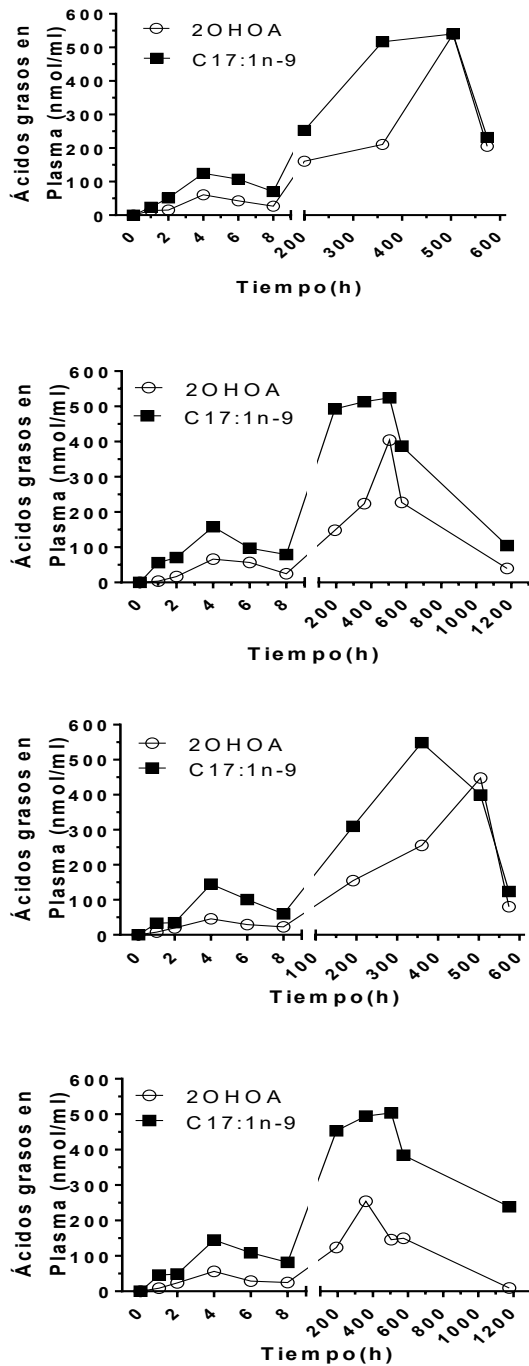


FIGURA 14 (cont.)

B

Respondedores



No respondedores

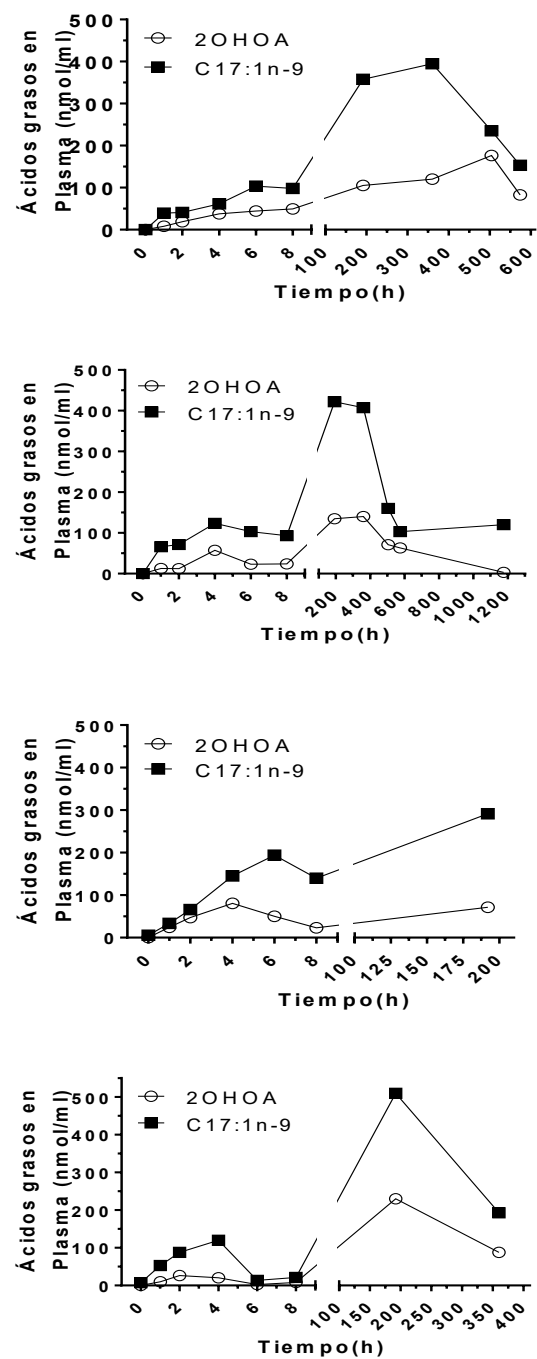
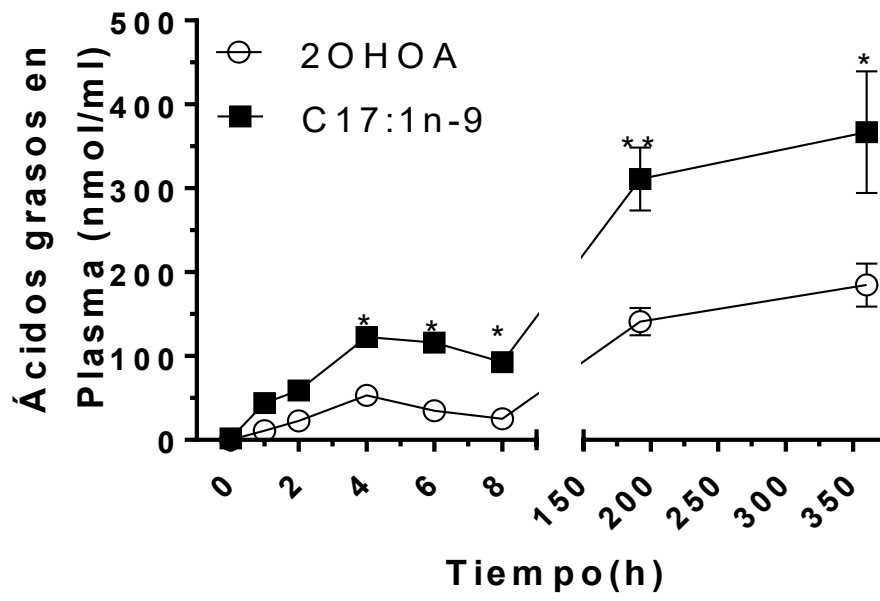


FIGURA 14 (cont.)

C





- ②① N.º solicitud: 202031155
②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.11.2020
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 2774910 A1 (UNIV ILLES BALEARS) 10/09/2014, ver párrafos 29-36, ejemplos 5-8	1-42
X	ALEMANY REGINA et al. 2-hydroxyoleic acid: a new hypotensive molecule.. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979) United States Feb 2004. , 31/01/2004, Vol. 43, Páginas 249 - 254, ISSN 1524-4563 (Electronic), <DOI: pubmed:14662651>. figura 1 y pagina 250, resultados	1-42
X	WO 2013132092 A1 (PENSIEVE INTERNAT PLC) 12/09/2013, ejemplos	1-42
X	US 2018193297 A1 (ESCRIBA RUIZ PABLO VICENTE et al.) 12/07/2018, ejemplos, párrafo 23, tabla I	1-42
X	WO 2011089265 A1 (BRIDGE BIORES PLC et al.) 28/07/2011, reivindicaciones 1, 4, 13	1-42
X	US 2014377387 A1 (NEWMAN ROBERT A et al.) 25/12/2014, párrafos 44, 103, 123 y tabla IV	18-38

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
15.07.2021

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C59/40 (2006.01)

C07C59/42 (2006.01)

A61K31/201 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P

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

INVENES,PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP