

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 775**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)
A01N 37/02 (2006.01)
A01N 37/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2017 PCT/US2017/028417**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017 WO17184767**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2017 E 17786579 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2022 EP 3445354**

54 Título: **Ésteres de ácido azelaico en el tratamiento de la resistencia a la insulina**

30 Prioridad:

20.04.2016 US 201662325381 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2022

73 Titular/es:

**NEW FRONTIER LABS, LLC (100.0%)
 900 NE Loop 410, Suite D-119
 San Antonio, TX 78209-1403, US**

72 Inventor/es:

**STREEPER, ROBERT T. y
 IZBICKA, ELZBIETA**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

Observaciones:

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

ES 2 925 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ésteres de ácido azelaico en el tratamiento de la resistencia a la insulina

5 Antecedentes

La presente descripción generalmente se refiere a métodos para tratar la resistencia a la insulina. En particular, la presente descripción se refiere a métodos para tratar, prevenir y/o reducir la resistencia a la insulina en un sujeto.

10 La resistencia a la insulina generalmente se define como la falla de las células del cuerpo para responder a la insulina. La función ineficiente de la insulina afecta el músculo esquelético, el hígado y las células grasas. El páncreas normalmente libera insulina después de una comida para ayudar a transportar la glucosa a las células del cuerpo, donde la glucosa es necesaria para la producción de energía. Dado que las células deben tener glucosa para sobrevivir, el cuerpo lo compensa con la producción de más insulina cuando existe un estado de resistencia a la insulina. Esto resulta en un alto nivel de insulina en la sangre (hiperinsulinemia) y un alto nivel de glucosa en sangre (hiperglucemia) y la consiguiente sobreestimulación de algunos tejidos. Con el tiempo, la relación entre la glucosa y la insulina no está equilibrada y, sin tratamiento, puede provocar complicaciones de salud. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina afectan los niveles de lípidos del cuerpo. Los triglicéridos en sangre y las LDL (lipoproteínas de baja densidad, el "colesterol malo") aumentan, mientras que las HDL (lipoproteínas de alta densidad, el "colesterol bueno") disminuyen. Los cambios en los lípidos pueden hacer que se formen depósitos de placas de grasa en la vasculatura y provocar enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares.

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son dos términos que a menudo se usan indistintamente. El síndrome metabólico es esencialmente un subconjunto de condiciones de resistencia a la insulina, que incluyen obesidad, alteraciones en los niveles de lípidos y procesamiento anormal de glucosa.

Desde un punto de vista, la resistencia a la insulina no es una enfermedad en sí misma, ni siquiera un diagnóstico específico, sino más bien un conjunto de condiciones patológicas que reflejan este mal funcionamiento particular de las células del cuerpo. La resistencia a la insulina a menudo se asocia con la diabetes tipo II (DT2), la obesidad, el estrés, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. La mayoría de las personas con resistencia a la insulina pueden no mostrar síntomas evidentes durante muchos años. Si la producción de insulina del cuerpo no logra satisfacer la demanda, se producirá un nivel alto de azúcar en la sangre. Una vez que la glucosa en la sangre alcanza un nivel lo suficientemente alto, la DT2 está presente. La DT2 se caracteriza por niveles altos de azúcar en la sangre en el contexto de resistencia a la insulina e insulina insuficiente. El alto nivel de glucosa puede dañar los vasos sanguíneos de muchos órganos, dentro de los que se incluyen los riñones. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo para desarrollar DT2. También se postula que puede haber un vínculo entre la resistencia a la insulina y algunos tipos de cáncer.

La causa y el mecanismo de la resistencia a la insulina no se comprenden completamente. Están implicados factores genéticos, estilo de vida y vías de señalización defectuosas. No hay un único, o incluso un conjunto claramente definido de genes responsables del desarrollo de DT2. La resistencia a la insulina puede verse como una enfermedad inflamatoria con señalización inmunitaria defectuosa. Muchas citocinas y quimiocinas se asocian con esta patología. Los ejemplos incluyen la adiponectina, la leptina, el TNF alfa, las interleucinas IL-1 e IL-6, 3, 4-7 y las funciones de la familia de Receptores Tipo Toll (TLR) tales como TLR4, TLR7 y TLR9.

Actualmente se emplean varias estrategias en el manejo de la resistencia a la insulina en DT2. Las tasas de DT2 aumentaron notablemente desde 1960 en paralelo con el aumento de las tasas de obesidad. Se cree que la obesidad es la causa principal de DT2 en personas que están genéticamente predispuestas a la enfermedad, a excepción de las personas de ascendencia asiática oriental. En 2010, 285 millones de personas fueron diagnosticadas con DT2 en comparación con 30 millones en 1985. La DT2 es típicamente una enfermedad crónica asociada con una esperanza de vida 10 años más corta. Las complicaciones a largo plazo del nivel alto de azúcar en sangre incluyen enfermedades cardíacas, úlceras en la piel, accidentes cerebrovasculares, daños en la vista, insuficiencia renal y flujo sanguíneo deficiente en las extremidades que puede conducir a amputaciones.

El nivel alto de azúcar en la sangre es solo un síntoma de DT2, no una causa. Las terapias modernas suelen dirigirse a la glucosa alta como principal responsable de la enfermedad. La DT2 se maneja primero con el aumento del ejercicio físico y los cambios en la dieta. Si estas medidas no reducen suficientemente el azúcar en la sangre, se emplean fármacos. El fármaco que más se utiliza, la insulina en diversas formulaciones, se utiliza para reducir la glucosa en sangre. La metformina, un fármaco biguanida, inhibe la producción y liberación de glucosa por el hígado. Al cortar el suministro de glucosa, la metformina aumenta la sensibilidad a la insulina. Otras terapias incluyen sensibilizadores de la insulina, tales como los fármacos de tiazolidinediona Avandia y Actos, que reducen la glucosa en sangre. Se adhieren a los receptores de insulina en las células del cuerpo y hacen que las células respondan mejor a la insulina y eliminen más glucosa de la sangre. Los secretagogos de insulina aumentan la producción y liberación de insulina por el páncreas. Los fármacos relacionados con la incretina, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (GLP-1RA) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que desactivan la degradación del GLP-1, también facilitan la captación de glucosa por los tejidos. Los inhibidores del

5 cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) aumentan la eliminación de glucosa en la orina, y los inhibidores de la alfa-glucosidasa ayudan a limitar la degradación de los precursores de glucosa en el intestino. Además, Muthulakshmi y otros (Journal of Physiology and Biochemistry, 2015, 71(1): 29-42) describen el tratamiento de ratones con dieta rica en grasas con ácido azelaico y descubrieron que el ácido azelaico activa las moléculas de señalización de la insulina que conducen a la sensibilidad a la insulina.

10 Sin embargo, los tratamientos actuales no reducen la incidencia ni curan. Todos los fármacos actuales tienen efectos adversos que van desde leves hasta potencialmente mortales, y estos efectos adversos justifican con frecuencia las advertencias de la 'Caja Negra' de la FDA. Uno de los problemas más comunes con los fármacos para la DT2 es la inducción de acidosis láctica (AL). La AL ocurre cuando se acumula demasiado ácido láctico en el cuerpo y puede ser fatal. Las terapias tradicionales disponibles para pacientes con DT2 después de la falla de la metformina, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas a menudo se asocian con aumento de peso, hipoglucemia o pobre eficacia a largo plazo.

15 Ningún fármaco actual para la DT2 aborda la naturaleza progresiva de la enfermedad y la causa subyacente, la resistencia a la insulina. Se necesitan agentes con una eficacia prolongada, que modifiquen la enfermedad y mejoren la seguridad.

20 Resumen

25 La presente invención se define por las reivindicaciones. En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo a una dosis en un rango de 0,5 mg/kg/día a 2,5 mg/kg/día para el uso en un método para tratar la resistencia a la insulina. En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo en un rango de dosificación de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día para el uso en un método para tratar la resistencia a la insulina, en donde dicha composición farmacéutica es para administrar por vía oral. También se describen en la presente métodos para tratar la resistencia a la insulina que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo.

30 Además, también se describen en la presente métodos para tratar la resistencia a la insulina que comprenden la administración oral a un sujeto de una composición farmacéutica que incluye azelato de dietilo en un rango de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

35 Breve descripción de los dibujos

Varias implementaciones de la presente descripción se describirán más abajo en la presente con referencia a las figuras en donde:

40 La FIGURA 1 muestra un gráfico de datos agregados para la prueba de glucosa oral realizada con varios ésteres de azelato frente a una serie de experimentos de control.

La FIGURA 2 muestra un gráfico de datos agregados para la prueba de glucosa oral realizada con varios ésteres de ácido azelaico como en la FIGURA 1, pero sin los controles para facilitar la comparación del impacto de los diferentes azelatos.

45 La FIGURA 3 muestra un gráfico de datos agregados que comparan el cambio porcentual de la glucosa en sangre en relación con el estado de control no tratado (resistencia a la insulina inducida por etanol) para la prueba de glucosa oral realizada con varios ésteres de ácido azelaico.

La FIGURA 4 muestra un gráfico de datos agregados o la prueba de glucosa oral realizada con azelato de dietilo frente a un control.

50 La FIGURA 5 muestra perfiles de excursiones de glucosa en sangre que se obtienen de tres sujetos humanos el Día 1 (antes de la administración de azelato de dietilo).

La FIGURA 6 muestra perfiles de excursiones de glucosa en sangre que se obtienen de tres sujetos humanos el Día 21 (después de la administración de la última dosis de azelato de dietilo).

La FIGURA 7 compara los perfiles medios de glucosa en sangre que se obtienen el Día 1 y el Día 21.

55 Abreviaturas: GTT; prueba de tolerancia a la glucosa, ET; etanol, DEA; azelato de dietilo, DMA; azelato de dimetilo, DiPA; azelato de diisopropilo, DiBuA; lazelato de diisobutilo, D2PA; azelato de di-2-pentilo; DCHA; azelato de dicitohexilo.

60 Descripción detallada

65 La presente invención se define por las reivindicaciones. También se describen en la presente métodos para tratar la resistencia a la insulina que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo. Además, los métodos descritos en la presente de también abarcan el tratamiento de enfermedades asociadas con la resistencia a la insulina. También se describen en la presente métodos que abarcan el tratamiento de la resistencia a la insulina en la obesidad y la diabetes de tipo 2. Además, los métodos descritos en la presente abarcan el alivio de la resistencia a la insulina en la obesidad y la diabetes tipo 2.

"Diabetes" se refiere a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por niveles altos de azúcar en sangre (glucosa) que resultan de defectos en la secreción o acción de la insulina, o ambos.

5 "Diabetes tipo 2" o "DT2" se refiere a uno de los dos tipos principales de diabetes, el tipo en el que las células beta del páncreas producen insulina, al menos en las primeras etapas de la enfermedad, pero el cuerpo no puede usarla efectivamente porque las células del cuerpo son resistentes a la acción de la insulina. En etapas posteriores de la enfermedad, las células beta pueden dejar de producir insulina. La diabetes tipo 2 también se conoce como diabetes resistente a la insulina, diabetes no insulino dependiente y diabetes de aparición en el adulto.

10 "Prediabetes" se refiere a una o más condiciones tempranas relacionadas con la diabetes que incluyen la alteración de la utilización de glucosa, niveles de glucosa en ayunas anormales o alterados, tolerancia a la glucosa alterada, sensibilidad a la insulina alterada y resistencia a la insulina.

15 "Resistente a la insulina" se refiere a la condición en la que las células se vuelven resistentes a los efectos de la insulina, una hormona que regula la absorción de glucosa en las células, o cuando la cantidad de insulina que se produce es insuficiente para mantener un nivel de glucosa normal. Las células ven disminuida su capacidad de responder a la acción de la insulina para promover el transporte del azúcar glucosa desde la sangre a los músculos y otros tejidos (es decir, disminuye la sensibilidad a la insulina). Eventualmente, el páncreas produce mucha más insulina de lo normal y las células continúan siendo resistentes. Mientras se produzca suficiente insulina para superar esta resistencia, los niveles de glucosa en sangre se mantendrán normales. Una vez que el páncreas ya no es capaz de mantener el ritmo, la glucosa en la sangre comienza a aumentar, lo que resulta en diabetes. La resistencia a la insulina varía de normal (sensible a la insulina) a resistente a la insulina (IR).

25 "Obesidad" se refiere a una afección crónica definida por una cantidad excesiva de grasa corporal. La cantidad normal de grasa corporal (expresada como porcentaje del peso corporal) está entre 25-30 % en mujeres y 18-23 % en hombres. Las mujeres con más del 30 % de grasa corporal y los hombres con más del 25 % de grasa corporal se consideran obesos.

30 El término "enfermedad", como se usa en la presente descripción, pretende ser generalmente sinónimo y se usa indistintamente con los términos "trastorno" y "afección" (como en una afección médica), en el sentido de que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o el animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

35 El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción, pretende calificar los valores numéricos que modifica, al denotar tal valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se enumera ningún margen de error en particular, como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse como el rango que abarcaría el valor indicado y el rango que se incluiría al redondear hacia arriba o hacia abajo esa cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

40 Cuando se describen rangos numéricos de valores, dichos rangos pretenden incluir los números en sí mismos y cualquier subrango entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales.

45 El término "terapia combinada" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración puede abarcar la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una forma de dosificación única que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en formas de dosificación múltiples y separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente.

55 La frase "terapéuticamente efectiva" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos que se usan en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad logrará el objetivo de reducir el impacto de o eliminar la enfermedad o el trastorno.

60 Como se usa en la presente descripción, la referencia al "tratamiento" de un sujeto pretende incluir la profilaxis. El término "sujeto" significa todos los mamíferos, dentro de los que se incluyen los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. En implementaciones particulares, el sujeto es un ser humano.

65 Como se usa en la presente descripción, el término "que comprende" pretende significar que las composiciones y los métodos incluyen los elementos que se enumeran, pero sin excluir otros. El término "que consiste esencialmente en", según se aplica a las composiciones de la presente descripción, significa que la composición puede contener elementos adicionales siempre que los elementos adicionales no alteren materialmente la composición. El término "materialmente alterado", según se aplica a una composición, se refiere a un aumento o disminución de la

efectividad terapéutica de la composición en comparación con la efectividad de una composición que consiste en los elementos que se enumeran. En otras palabras, "que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir las composiciones, significará la exclusión de otros componentes de importancia esencial para la composición. Por lo tanto, una composición que consiste esencialmente de los componentes que se definen en la presente descripción no excluiría las trazas de contaminantes del método de aislamiento y purificación y los portadores farmacéuticamente aceptables. "Que consiste en" significará excluir más que elementos traza de otros ingredientes y etapas sustanciales del método para administrar las composiciones de esta descripción. Las implementaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta descripción.

Una cantidad "terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente descripción, es una cantidad que es suficiente para proporcionar alguna mejora o beneficio al sujeto. Dicho de forma alternativa, una cantidad "terapéuticamente efectiva" es una cantidad que proporcionará algún alivio, mitigación, disminución o estabilización en al menos un síntoma clínico en el sujeto. Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

Composiciones Farmacéuticas y Tratamientos de las Mismas

Si bien es posible que los compuestos descritos en la presente se administren como producto químico bruto, también es posible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente, en particular al menos azelato de dietilo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos. El azelato de dietilo puede encontrarse en algunos alimentos comunes (Yu 2001; Plough, Zhangxia y otros 2002; Kim y Chung 2008; Fan, Fan y otros 2015) y es un aditivo aromatizante aprobado en cantidades de gramos, en la UE (AFC 2005).

En algunas implementaciones, la composición farmacéutica incluye azelato de dietilo. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica incluye azelato de dietilo y un segundo ingrediente activo.

El segundo ingrediente activo puede incluir uno o más de un azelato de éster de alquilo C₁-C₄ (diferente del azelato de dietilo), una biguanida, una tiazolidinediona, un corticosteroide, insulina, un inhibidor de la lipasa, un agonista del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y/o miméticos, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de azelato de éster de alquilo C₁-C₄ incluyen azelato de dietilo (DMA), azelato de dimetilo (DiPA), azelato de diisopropilo (DiBuA), azelato de diisobutilo (D2PA), azelato de di-2-pentilo (DCHA), azelato de dicitohexilo. El azelato de éster de alquilo C₁-C₄ puede prepararse a partir de ácido azelaico y los respectivos alcoholes (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-, 2- y 3-pentilo y ciclohexilo) mediante el uso de la esterificación estándar catalizada por ácido. Un ácido alifático contiene un grupo alquilo unido al grupo carboxilo.

Otros segundos ingredientes activos incluyen, sin limitación, los inhibidores de alfa glucosidasa, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), los potenciadores de incretina AKA (dentro de las que se incluyen alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), las sulfonilureas y agentes relacionados (dentro de las que se incluyen glibenclamida, gliclazida, glimeprida, glipizida, tolbutamida y nateglinida, repaglinida), la acarbosa, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) y productos naturales tales como el nopal (cactus espinoso), el fenogreco, la karela (melón amargo), la gymnema, el ginseng, la tronadora, el cromo y el ácido alfa-lipoico y el ácido hidroxícitrico.

En algunas implementaciones, la biguanida comprende metformina, buformina, fenformina o combinaciones de las mismas. Cuando los compuestos han estado en desuso debido a la toxicidad u otro efecto adverso perjudicial, las dosis pueden reducirse sustancialmente en comparación con las que se aprobaron originalmente.

En algunas implementaciones, la tiazolidinediona incluye pioglitazona, rosiglitazona o combinaciones de las mismas.

En algunas implementaciones, el corticosteroide incluye prednisona.

En algunas implementaciones, la insulina se formula como una formulación de acción rápida, una formulación de acción intermedia, una formulación de acción prolongada o combinaciones de las mismas.

En algunas implementaciones, el inhibidor de lipasa incluye orlistat.

En algunas implementaciones, el agonista de GLP-1 incluye exenatida, liraglutida y combinaciones de las mismas.

En algunas implementaciones, la composición farmacéutica consiste esencialmente en azelato de dietilo como ingrediente activo. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica consiste en azelato de dietilo como ingrediente activo.

En algunas implementaciones, la composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico. La composición farmacéutica puede configurarse para la liberación inmediata, la liberación prolongada, la liberación sostenida y la liberación controlada de azelato de dietilo. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica se configura

para una liberación prolongada de azelato de dietilo. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica se configura para cualquier combinación de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación sostenida y liberación controlada de azelato de dietilo. Los diversos perfiles de liberación de las implementaciones anteriores pueden lograrse mediante cualquier método convencional conocido en la técnica. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica se administra una vez al día. En algunas implementaciones, la composición farmacéutica se administra dos o tres veces al día.

El(Los) portador(es) es (son) "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos como se entiende en la técnica, *por ejemplo*, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, tal como por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluida la subcutánea, la intradérmica, la intramuscular, la intravenosa, la intraarticular y la intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdermal, rectal y tópica (incluida la dérmica, la bucal, la sublingual, la ocular, la intranasal y la intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. En implementaciones particulares, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de mezclar azelato de dietilo y, opcionalmente, cualquier ingrediente activo coadministrado descrito en la presente, con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al mezclar uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, según sea necesario, dando forma al producto en la composición deseada.

Las composiciones farmacéuticas de azelato de dietilo, un ingrediente activo secundario opcional cualquiera, adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del(de los) ingrediente(s) activo(s); como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El(Los) ingrediente(s) activo(s) también puede(n) presentarse en forma de bolo, electuario o pasta. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como el glicerol o el sorbitol. Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, que opcionalmente se mezcla con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo que contienen.

Todas las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para ello, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los ejemplos de rellenos o diluyentes para usar en formulaciones farmacéuticas orales, tales como cápsulas y comprimidos, incluyen, sin limitarse a, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina (MCC), celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa. Los rellenos pueden tener moléculas de disolvente complejas, tal como en el caso en donde la lactosa que se usa sea monohidrato de lactosa. Los rellenos también pueden patentarse, como en el caso del relleno PROSOLV® (disponible en JRS Pharma). PROSOLV® es una celulosa microcristalina silicificada

patentada, opcionalmente de alta densidad, compuesta por un 98 % de celulosa microcristalina y un 2 % de dióxido de silicio coloidal. La silicificación de la celulosa microcristalina se logra mediante un proceso patentado, que resulta en una asociación íntima entre el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina. El PROSOLV® se presenta en diferentes grados según el tamaño de partícula, y es un polvo blanco o casi blanco, fino o granulado, prácticamente insoluble en agua, acetona, etanol, tolueno y ácidos diluidos y en una solución de hidróxido de sodio de 50 g/l.

Los ejemplos de desintegrantes para usar en composiciones farmacéuticas tales como cápsulas y comprimidos incluyen, sin limitación, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, povidona, crospovidona (polivinilpolipirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio.

Además, se pueden usar deslizantes y lubricantes en composiciones farmacéuticas orales para asegurar una mezcla uniforme de los excipientes al mezclarse. Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc. Los ejemplos de deslizantes incluyen, sin limitación, dióxido de silicio (SiO₂), talco de almidón de maíz y poloxámeros. Los poloxámeros (o LUTROL®, disponibles de BASF Corporation) son copolímeros en bloque A-B-A en los que el segmento A es un homopolímero de polietilenglicol hidrofílico y el segmento B es un homopolímero de polipropilenglicol hidrofóbico.

Los ejemplos de aglutinantes de comprimidos incluyen, sin limitación, acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolividona, metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

Métodos de tratamiento como también se describe en la presente

Se ha descubierto que los ésteres de azelato tienen un efecto beneficioso en las comunicaciones celulares anormales. En particular, se postula que el azelato de dietilo (DEA) modula de forma reversible la función inmunitaria y protege contra los efectos nocivos de varias sustancias químicas y patógenos biológicos y no es tóxico para las células de los mamíferos. Esto es significativo porque en la presente descripción se postula que la resistencia a la insulina es el resultado del mal funcionamiento del sistema inmunitario. Por lo tanto, también se describen en la presente métodos para tratar la resistencia a la insulina y/o enfermedades, afecciones o trastornos que se asocian con la resistencia a la insulina en sujetos mediante la administración de azelato de dietilo solo, u opcionalmente de conjunto con otras terapias empleadas en esta área conocidas en la técnica. Cuando se utiliza en combinación con terapias conocidas, la dosis de estos principios activos secundarios, que de otro modo serían tóxicos, puede reducirse significativamente.

La reversión de la resistencia a la insulina en roedores obesos se demostró mediante el uso de salicilatos y se atribuyó al aumento de la sensibilidad a la insulina. Se postula en la presente descripción que los ésteres de azelato pueden comportarse de manera similar a los salicilatos, lo que incluye el azelato de dietilo (DEA) en particular.

Sin estar limitado por la teoría, se postula que el azelato de dietilo es particularmente adecuado como fármaco para la resistencia a la insulina/DT2, porque modula las vías de señalización relevantes para la enfermedad, se puede formular fácilmente para uso oral y tiene un excelente perfil de seguridad. Como se describe en la presente y sin estar limitado por la teoría, se postula que los ésteres de azelato, en general, ejercen actividad *in vitro* e *in vivo* mediante la modulación de la señalización de citocinas/quimioquinas y las respuestas inmunitarias del huésped.

Algunos métodos descritos en la presente aprovechan la conexión anterior entre la modulación de la vía inmunitaria y la DT2, lo que proporciona métodos que comprenden una etapa de administración realizada por vía entérica. En algunos de estos casos, la administración entérica es oral. La administración oral puede llevarse a cabo mediante un comprimido, un elixir o similares, como se describió anteriormente en la presente. En algunos casos, la etapa de administración se realiza por vía parenteral. En algunos casos, la administración parenteral se realiza por vía intramuscular o subcutánea. En algunos casos, pueden emplearse combinaciones de administración entérica y parenteral.

Un tamaño de dosis única adecuado o efectivo es una dosis que es capaz de causar un cambio medible en la resistencia/sensibilidad a la insulina (por ejemplo, una disminución en la sensibilidad a la insulina) de un sujeto cuando se administra una o más veces durante un período de tiempo adecuado. Un tamaño de dosis única adecuado o efectiva también puede ser una dosis que sea capaz de causar un cambio medible en la resistencia a la insulina en un sujeto en comparación con la medida de resistencia a la insulina establecida antes del inicio del tratamiento, cuando se administra una o más veces durante un periodo de tiempo adecuado. Las dosis pueden variar en dependencia de la afección del sujeto a tratar, lo que incluye la severidad de la resistencia a la insulina, si

el sujeto sufre de diabetes manifiesta o no, y/o cualquier otro factor de salud relacionado o no experimentado por un paciente en particular.

5 Normalmente, el método descrito en la presente comprende la administración de una composición farmacéutica que incluye azelato de dietilo en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En algunos métodos descritos en la presente, la dosis de azelato de dietilo está en un rango de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1,5 mg/kg/día o de aproximadamente 0,8 mg/kg/día a aproximadamente 1,2 mg/kg/día. En algunos métodos descritos en la presente, el azelato de dietilo en la
10 composición farmacéutica está a aproximadamente 1 mg/kg/día. El rango de dosis para un ser humano adulto es generalmente de 3 mg a 2 g por día. La dosificación puede calcularse en base a la masa corporal del sujeto. Por ejemplo, en base a una masa corporal promedio de aproximadamente 120 a aproximadamente 180 kg, el rango de dosis para un ser humano adulto puede ser de 50 mg a 0,5 g por día; en base a una masa corporal promedio de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 kg, el rango de dosis para un ser humano adulto puede ser de 10 mg a 1 g por día, o de 5 mg a 0,15 g por día; en base a una masa corporal promedio de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 kg, el rango de dosis para un ser humano adulto puede ser de 25 mg a 0,3 g por día. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 % en peso de azelato de dietilo, en dependencia del método de administración. Cuando las composiciones farmacéuticas comprenden unidades de dosificación, cada unidad puede contener, por ejemplo, de
15 aproximadamente 10 a 2000 mg, o de aproximadamente 10 a 1000 mg del ingrediente activo, más típicamente de 5 mg a 150 mg, en dosis únicas o divididas. Los expertos en la técnica pueden reconocer la flexibilidad en la dosificación en base a las necesidades individuales del paciente y las dosificaciones pueden estar fuera de estos rangos en base a las respuestas observadas en pruebas, tal como la prueba de tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, estos rangos deben entenderse como meramente ilustrativos. En algunos métodos descritos en la presente, se
20 selecciona una dosis en base a exámenes de diagnóstico como parte de un régimen de tratamiento en curso, lo que permite el ajuste de la dosis según sea necesario para cada sujeto individual.

Los métodos descritos en la presente, pueden incluir además la administración de un segundo ingrediente activo. En algunos métodos descritos en la presente, la administración del segundo ingrediente activo es independiente de la
30 administración de la composición farmacéutica que incluye azelato de dietilo. En algunos métodos descritos en la presente, el segundo ingrediente activo se coadministra con la composición farmacéutica que incluye azelato de dietilo. En algunos métodos descritos en la presente, el segundo ingrediente activo está presente en la composición farmacéutica que incluye azelato de dietilo.

35 En algunos de estos métodos descritos en la presente, el sujeto está en ayunas antes de la etapa de administración. En otros métodos descritos en la presente, el sujeto no está en ayunas antes de la etapa de administración.

En algunos métodos descritos en la presente, se proporcionan usos del azelato de dietilo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina. En métodos adicionales descritos en la presente, el
40 medicamento se prepara para administrarse en un rango de dosificación de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día.

La prueba de diabetes tipo 2 generalmente implica extraer muestras de sangre y medir los niveles de glucosa (azúcar) en la sangre. Durante una prueba aleatoria de glucosa, se puede obtener y analizar una muestra de sangre en cualquier momento. Los niveles normales aleatorios de glucosa son 70-110 mg/dl. Según la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), un nivel de glucosa aleatorio superior a 200 mg/dl es indicativo de diabetes. Durante una prueba de glucosa en ayunas, se obtiene una muestra de sangre después de un período en el que no se comió ni bebió (excepto agua) durante al menos 8 horas. Usualmente se extrae temprano en la mañana, antes del desayuno. Según la American Diabetes Association, un nivel de glucosa en sangre en ayunas superior a 125 mg/dl en dos ocasiones es indicativo de diabetes. La prueba de glucosa en sangre en ayunas es la prueba más común para diagnosticar la diabetes. Durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral, se obtiene inicialmente un nivel de azúcar en sangre en ayunas. Luego se le pide al sujeto que beba una bebida dulce azucarada, por ejemplo, Glucola (que contiene 50 % de dextrosa / 75 g de dextrosa en 150 ml de solución). Luego se obtienen los niveles de glucosa en sangre cada 30 minutos durante las siguientes 2 horas. Un nivel de glucosa en sangre por debajo de 140 mg/dl a las 2 horas se considera normal. Un nivel de glucosa en sangre superior a 200 mg/dl a las 2 horas es indicativo de diabetes. Un nivel de glucosa en sangre de 140-200 mg/dl a las 2 horas indica alguna alteración anormal en la tolerancia a la glucosa.
45
50
55

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar modalidades de la presente descripción. Estos Ejemplos pretenden ser únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción. Además, las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. Como se usa en la presente descripción, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.
60

65

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la preparación y caracterización de ésteres de ácido azelaico.

Los ésteres de ácido azelaico se sintetizaron a partir de ácido azelaico y los respectivos alcoholes (metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-, 2- y 3-pentilo y ciclohexilo) mediante el uso de la esterificación estándar catalizada por ácido seguida de destilación fraccionada para producir; azelato de dimetilo (DMA), azelato de dietilo (DEA), azelato de diisopropilo (DIPA), azelato de diisobutilo (DiBU), azelato de di-(1-pentilo) (D1PA), azelato de di-(2-pentilo) (D2PA), azelato de di-(3-pentilo) (D3PA) y azelato de dicitclohexilo (DCHA). Estos compuestos pueden denominarse además juntos como "los azelatos".

Toxicidad in Silico: se utilizó DerekTM para Windows_{11.0.0} (Lhasa Ltd, Reino Unido) para realizar la toxicidad predictiva de los azelatos para bacterias y especies de mamíferos. No se predijo toxicidad para ninguno de los azelatos.

Prueba de Genotoxicidad de Ames: La toxicidad potencial de los azelatos se examinó mediante el uso de las enzimas de activación Chromo Test S9 (EBPI, Canadá). Los azelatos se probaron al 0,0006 %-10 % correspondientes a los rangos de dosis clínicas potenciales. Los azelatos no mostraron trazas de genotoxicidad.

Los ésteres de azelato regulan ampliamente a la baja la señalización: Este experimento mediante el uso de paneles de 47 biomarcadores demostró que, contrariamente a la farmacología clásica, los azelatos individuales ejercen efectos bioquímicos únicos y diferentes que también son diferentes del compuesto original, el ácido azelaico, y por lo tanto no pueden considerarse simples profármacos.

Se expuso tejido cutáneo humano EpiDerm 3-D (MatTek) a un irritante, el aceite de crotón + los azelatos, durante 24 horas. Se midieron los niveles de 47 citocinas y otras moléculas de señalización en medios de cultivo y lisados de tejidos mediante el uso de inmunoensayos multiplex. Las diferencias porcentuales relativas en los niveles de marcadores que se seleccionan en medio y tejidos después del tratamiento con aceite de crotón más azelatos frente a aceite de crotón solo se graficaron como mapas de calor que mostraban diferencias estadísticamente significativas/casi significativas y distintos patrones de modulación de los marcadores. Los azelatos también ejercieron actividad quimioprotectora contra el daño por aceite de crotón en el examen microscópico. La actividad del azelato de dietilo, en particular, resultó ser relevante para la terapia de la DT2 porque regula a la baja múltiples citocinas relevantes para la DT2, incluidas IL-1a, IL-6, IL-8 y TNF-a.

Los azelatos modulan la señalización de amplio rango de los receptores de patrones moleculares que se asocian a patógenos (PAMP): los Receptores Tipo Toll (TLR) son una clase de receptores PAMP. Se añadieron varios agonistas de receptores PAMP (ligandos); diecinueve entidades discretas, a las células dendríticas junto con azelato de dietilo (DEA) al 0,5 % y se midieron los niveles de 34 moléculas de señalización (ATP, citocinas, quimiocinas) producidas por las células después de 24 horas. Para evaluar si el DEA afectaba la señalización del receptor PAMP, se calcularon las proporciones de los niveles de estas moléculas en células tratadas y no tratadas. Si la DEA no tuviera efecto, estas proporciones serían iguales a 1. Mediante el uso de ATP como ejemplo, quedó claro que el DEA disminuyó la señalización inducida por la mayoría de los agonistas de TLR. Se observó un efecto similar del DEA en las proporciones de otras moléculas de señalización. El DEA afectó la señalización de todos los receptores PAMP, pero el efecto fue superior para los receptores que se localizan en la superficie celular que para los del interior de la célula. Estos resultados apoyan la idea de que el DEA ejerce efectos no específicos sobre la señalización de diversos receptores PAMP, en particular los TLR implicados en la patología de la DT2.

Los azelatos redujeron significativamente la glucosa en sangre en un estado de resistencia a la insulina inducido en un autoestudio humano. Se indujo un estado de resistencia a la insulina mediante el consumo de 50 ml de etanol más azelato de dietilo a 1 mg/kg administrados por vía oral 8 horas antes de una prueba estándar de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). La OGTT se realizó con una dosis de 75 g de glucosa en una solución acuosa. La glucosa en sangre se midió a las 0, 1, 2 y 4 horas. Los resultados promedio de 10 experimentos separados, expresados como cambios porcentuales en la glucosa en sangre debido al tratamiento con azelato de dietilo, indicaron una disminución significativa de la glucosa en los valores iniciales (en ayunas) y altamente significativa ($p < 0,0001$) en el pico posprandial del punto temporal de 2 horas. Las **FIGURAS 1-3** resumen los datos de estas pruebas. La comparación de estos datos con los datos clínicos disponibles sobre la metformina indicó una ventaja clínica del azelato de dietilo sobre la metformina.

La **FIGURA 1** muestra los resultados de las mediciones de glucosa en sangre a lo largo del tiempo (en ayunas; $t = 0$ y a $t = 1, 2$ y 4 horas) en los regímenes de tratamiento examinados: sin GTT, GTT, GTT después de la resistencia a la insulina inducida por etanol (GTT + ET), efecto de azelato de dietilo sin resistencia a la insulina inducida por etanol (GTT + DEA) y efecto de azelato de dietilo con resistencia a la insulina inducida por etanol (GTT + ET + DEA). El efecto hiperglucémico del etanol y el efecto hipoglucémico del azelato de dietilo pueden observarse fácilmente.

La **FIGURA 2** destaca las diferencias entre seis azelatos diferentes en la glucosa en sangre a lo largo del tiempo. En particular, los efectos dependientes del tiempo de los seis azelatos mostraron patrones distintos y únicos en cada punto temporal (0, 1, 2 y 4 horas). Tales diferencias fueron inesperadas y no se observó una tendencia de actividad basada en las similitudes de la estructura química en la serie de azelatos que se examinaron. Por lo tanto, la noción

convencional de que los homólogos simples deberían mostrar una actividad similar no se sostiene. Sin estar limitado por la teoría, se postula que diferentes ésteres de azelato pueden tener un impacto diferencial en la plasticidad de la membrana celular, lo que resulta en efectos descendentes muy diferentes en la modulación de las vías de señalización celular. Por lo tanto, la efectividad de la modulación de cualquier vía particular en relación con el tratamiento favorable de la resistencia a la insulina no podría haberse predicho en base a la estructura química a través de las relaciones estructura-actividad (SAR) tradicionales.

La **FIGURA 3** muestra el cambio porcentual de las glucosas en sangre en relación con el estado de control no tratado (resistencia a la insulina inducida por etanol) en cada punto temporal (0, 1, 2 y 4 horas).

La **FIGURA 4** ilustra el efecto del azelato de dietilo en la hiperglucemia inducida por etanol sobre los niveles de glucosa en sangre en comparación con el estado de control no tratado (resistencia a la insulina inducida por etanol). El porcentaje de disminución de los niveles de glucosa debido al tratamiento con azelato de dietilo en ayunas (t=0) fue del 13,6 % (p=0,02; estadísticamente significativo), en t=1 hora fue del 11,4 % (estadísticamente no significativo) y en t=2 horas fue del 36,7 % (p=6x10⁻⁶, estadísticamente muy significativo). Un pequeño aumento (8,8 %) en el nivel de glucosa en t=4 horas no fue estadísticamente significativo.

Ejemplo 2

Ensayo Clínico en Humanos sobre la Seguridad y Tolerabilidad del Azelato de Dietilo

Objetivo

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del azelato de dietilo (forma de liberación inmediata) cuando se administra por vía oral a voluntarios varones adultos resistentes a la insulina, y evaluar el cambio con respecto al valor inicial de biomarcadores seleccionados e índices computacionales de dismetabolismo cuando el azelato de dietilo se administra por vía oral a voluntarios varones adultos resistentes a la insulina.

Sujetos

Se examinaron un total de ocho sujetos, de los cuales cuatro sujetos cumplían todos los criterios de elegibilidad. Se inscribieron en el estudio tres voluntarios varones sanos comprendidos entre 18-50 años de edad que pesaban entre 80-120 kg. En el examen, los sujetos que eran no diabéticos resistentes a la insulina (NDIR), tenían una glucosa plasmática en ayunas superior a 75 mg/dl a inferior a 126 mg/dl, y tenían una hiperinsulinemia compensatoria con una media de dos muestras consecutivas de insulina en ayunas recogidas con un intervalo de 10 a 30 minutos de más de 12 µIU/ml. Los sujetos no tenían ninguna enfermedad clínicamente significativa que pudiera afectar el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina o que los hiciera inadecuados para su inclusión en el estudio. Los sujetos no tenían antecedentes, ni anomalías o enfermedades significativas en curso, en áreas tales como, endocrino, gastrointestinal, cardiovascular, hematológico, renal, respiratorio superior o inferior, neoplasias. Los sujetos no tenían una presión arterial no controlada superior a 160/95 mmHg durante el examen. Los sujetos tenían un nivel de HbA1c o inferior al 6,4 %. Los sujetos no usaron medicamentos antidiabéticos o antihiper-glucémicos en los últimos 6 meses. Los sujetos no usaron tabaco o productos que contenían nicotina en los últimos 3 meses. Los sujetos no estaban mental o legalmente incapacitados. Los sujetos no tenían antecedentes de trastornos psiquiátricos significativos (en los últimos 10 años) y no tenían problemas emocionales significativos en el momento del estudio. Todos los sujetos se evaluaron en cuanto a su seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recogieron según lo previsto. Todos los estudios se realizaron con la aprobación del comité de revisión institucional y el consentimiento del paciente. El Comité se constituyó y operó de acuerdo con los principios y requisitos descritos en el Code of Federal Regulations de EE. UU. (21 CFR Parte 56). El comité cumplía con la normativa ICH.

Diseño del estudio

Este fue un estudio abierto de prueba / reevaluación que midió el cambio desde el valor inicial de los biomarcadores seleccionados e índices computacionales de sensibilidad a la insulina de los voluntarios varones adultos en respuesta a múltiples dosis de azelato de dietilo. La población del estudio se restringió a participantes varones para controlar la variabilidad asociada con el ciclo menstrual en los parámetros metabólicos de interés (Sheu, Chen y otros 2003). Se evaluaron los parámetros iniciales seguido de nuevas evaluaciones a las tres semanas (21 días) después de la dosis.

Se administró azelato de dietilo (densidad de 0,973 g/ml a 25 °C o 973 mg/ml) por vía oral mediante jeringas sin aguja una vez al día a 1 mg/kg a cada sujeto durante 21 días a partir del Día 1. La dosis se calculó como se describe más abajo, con las convenciones de redondeo estándar aplicadas al 0,01 ml más cercano:

$$1 \text{ mg/kg} \times \text{Peso del Participante (kg)} \times (1 \text{ ml}/973 \text{ mg}) = X \text{ ml de Dosis}$$

Se administraron otros productos farmacéuticos que se comercializan como parte de los procedimientos del estudio o como agentes de reto asociados con la tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Estos incluyen 75 g de CHO

(carbohidrato) Glucola y pequeños volúmenes de Solución Salina Normal al 0,9 % que se administraron por vía intravenosa como complemento a la extracción de sangre.

5 Los sujetos se evaluaron con una OGTT inicial el Día 1 y una OGTT final el Día 21. Se realizaron evaluaciones de seguridad en cada sujeto durante el curso del estudio, incluido el examen clínico, registro de signos vitales, registro de ECG, monitoreo de eventos adversos (EA) y evaluación de medicación concomitante. Prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT)

10 Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) al inicio del estudio el Día 1 y el Día 21. La OGTT se realizó después de un ayuno superior a ocho horas y consistió en ocho extracciones de sangre. A los sujetos se les administró una botella de bebida Glucola (que contenía 50 % de dextrosa / 75 g de dextrosa en 150 ml de solución; disponible como GlucoCrush™) durante un curso de cinco minutos, a partir de T=0 (primer sorbo de Glucola). Se realizaron dos extracciones de sangre -30 minutos y justo antes (~0 minutos) de la administración de la Glucola. La extracción de sangre después de las comidas se realizó a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Se colectaron muestras para glucosa y PK exploratoria y biomarcadores en todos los puntos temporales asociados con la OGTT. En la Tabla 1 más abajo se muestra un programa detallado de las evaluaciones del procedimiento OGTT.

Tabla 1

Punto temporal	Glucosa en Sangre (0,5 ml YSI)	Muestras de PK exploratoria y biomarcadores
-30 minutos	X	X
-5 minutos	X	X
0 minuto	X	X
0 minuto	Comenzar a consumir 75 g de CHO Glucola	
5 minutos	Terminar de consumir 75 g de CHO Glucola	
30 minutos	X	X
60 minutos	X	X
90 minutos	X	X
120 minutos	X	X
180 minutos	X	X

Resultados

45 A los sujetos se les administró una dosis de azelato de dietilo (la cantidad de la dosis dependía del peso corporal) una vez al día durante 21 días a partir del Día 1. El Día 1, se realizó y completó la OGTT en cada sujeto antes de la primera dosis. La **Figura 5** muestra los perfiles de glucosa en sangre (niveles de glucosa en sangre en ayunas) para los tres sujetos individuales en el Día 1, que se obtienen de acuerdo con el programa de evaluaciones del procedimiento OGTT. Durante el curso del tratamiento de 3 semanas, cada sujeto tomó un total de 21 dosis de azelato de dietilo. La **Figura 6** muestra los perfiles de glucosa en sangre (niveles de glucosa en sangre en ayunas) para los tres sujetos individuales en el Día 21, que se obtienen de acuerdo con el programa de evaluaciones del procedimiento OGTT. La OGTT se realizó dentro de los 10 minutos siguientes a la administración de la última dosis de azelato de dietilo. La **Tabla 2** resume los niveles de glucosa en sangre del promedio grupal del Día 1 y el Día 21, es decir, la suma de los niveles de glucosa en sangre de tres sujetos / número de sujetos (3), y los cambios porcentuales en los niveles promedio de glucosa en sangre de estos dos grupos, es decir, (diferencia entre el nivel de glucosa en sangre del promedio del grupo del Día 1 y el promedio del grupo del Día 21 / nivel de glucosa en sangre del promedio del grupo del Día 21) x 100 %. La **Figura 7** muestra los perfiles de glucosa en sangre del promedio del grupo del Día 1 y del Día 21. Los datos muestran que el promedio de los niveles de glucosa en sangre del promedio del grupo del Día 1 (después del tratamiento) fueron significativamente inferiores que los del promedio del grupo del Día 21 (pretratamiento). Por ejemplo, después del curso de tratamiento de 3 semanas. El promedio de los niveles de glucosa en sangre de los sujetos habían caído por debajo de 150 mg/dl (en T = 30 min y 60 minutos) en comparación con el promedio de los niveles de glucosa en sangre previos al tratamiento en rangos entre 164 y 170 mg/dl.

65 Los tres sujetos que, antes del tratamiento, mostraban signos de resistencia a la insulina y/o DT2 mostraron perfiles de metabolismo de insulinas normales y saludables después de 21 días de tratamiento con DEA. Las líneas discontinuas representan los umbrales de OGTT de 1 hora (180 mg/dl) y 2 horas (140 mg/dl).

Tabla 2

Niveles de glucosa en sangre OGTT mg/dl								
	Tiempo (min.)							
	-30	-5	0	30	60	90	120	180
Promedio del Grupo del Día 1	99,8	99,9	100,6	169,5	164,7	154,8	114,2	84,5
Promedio del Grupo del Día 21	94,1	94,0	94,5	148,0	142,3	105,8	99,2	71,2
Cambio porcentual: Día 1 frente a Día 21	6,0	6,2	6,5	14,5	15,7	46,3	15,1	18,6

5

10

15

Las dosis únicas administradas por vía oral de azelato de dietilo fueron bien toleradas por los tres sujetos varones sanos. Un sujeto (*es decir*, el cuarto sujeto elegible) se suspendió del estudio por problemas de salud familiares no relacionados. El único evento adverso que se observó fue heces blandas en un sujeto. Ningún otro sujeto exhibió ningún evento adverso. No hubo cambios clínicamente significativos relacionados con el fármaco en los exámenes físicos, signos vitales o electrocardiogramas (ECG).

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo para su uso en un método para tratar la resistencia a la insulina a una dosis en un rango de 0,5 mg/kg/día a 2,5 mg/kg/día.
2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la etapa de administración se debe realizar por vía entérica.
- 10 3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 2, donde la administración entérica es oral.
4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la etapa de administración se debe realizar por vía parenteral.
- 15 5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, en donde la administración parenteral se debe realizar por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa o combinaciones de las mismas.
6. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde se debe administrar un segundo ingrediente activo.
- 20 7. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el segundo ingrediente activo comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en
 - 25 (a) un azelato de éster de alquilo C₁-C₄ diferente del azelato de dietilo;
 - (b) una biguanida, en donde la biguanida comprende preferentemente metformina, buformina, fenformina o combinaciones de las mismas;
 - (c) una tiazolidinediona, en donde la tiazolidinediona comprende preferentemente pioglitazona, rosiglitazona o combinaciones de las mismas;
 - (d) un corticosteroide, en donde el corticosteroide comprende preferentemente prednisona;
 - 30 (e) insulina, en donde la insulina se formula preferentemente como una formulación de acción rápida, una formulación de acción intermedia, una formulación de acción prolongada o combinaciones de las mismas;
 - (f) un inhibidor de lipasa, en donde el inhibidor de lipasa comprende preferentemente orlistat;
 - (g) un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), en donde el agonista del GLP-1 comprende preferentemente exenatida, liraglutida y combinaciones de las mismas; y
 - 35 (h) combinaciones de los mismos.
8. Una composición farmacéutica que comprende azelato de dietilo para el uso en un método para tratar la resistencia a la insulina a una dosis en un rango de 0,5 mg/kg/día a 2,5 mg/kg/día, en donde dicha composición farmacéutica se debe administrar por vía oral.
- 40 9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica está recubierta entéricamente.
10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8 o 9, en donde la composición farmacéutica se configura para la liberación inmediata de azelato de dietilo.
- 45 11. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la composición farmacéutica se configura para la liberación prolongada de azelato de dietilo.
12. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la composición farmacéutica se configura para la liberación tanto inmediata como prolongada de azelato de dietilo.
- 50 13. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde la composición farmacéutica se debe administrar una, dos o tres veces al día.
- 55

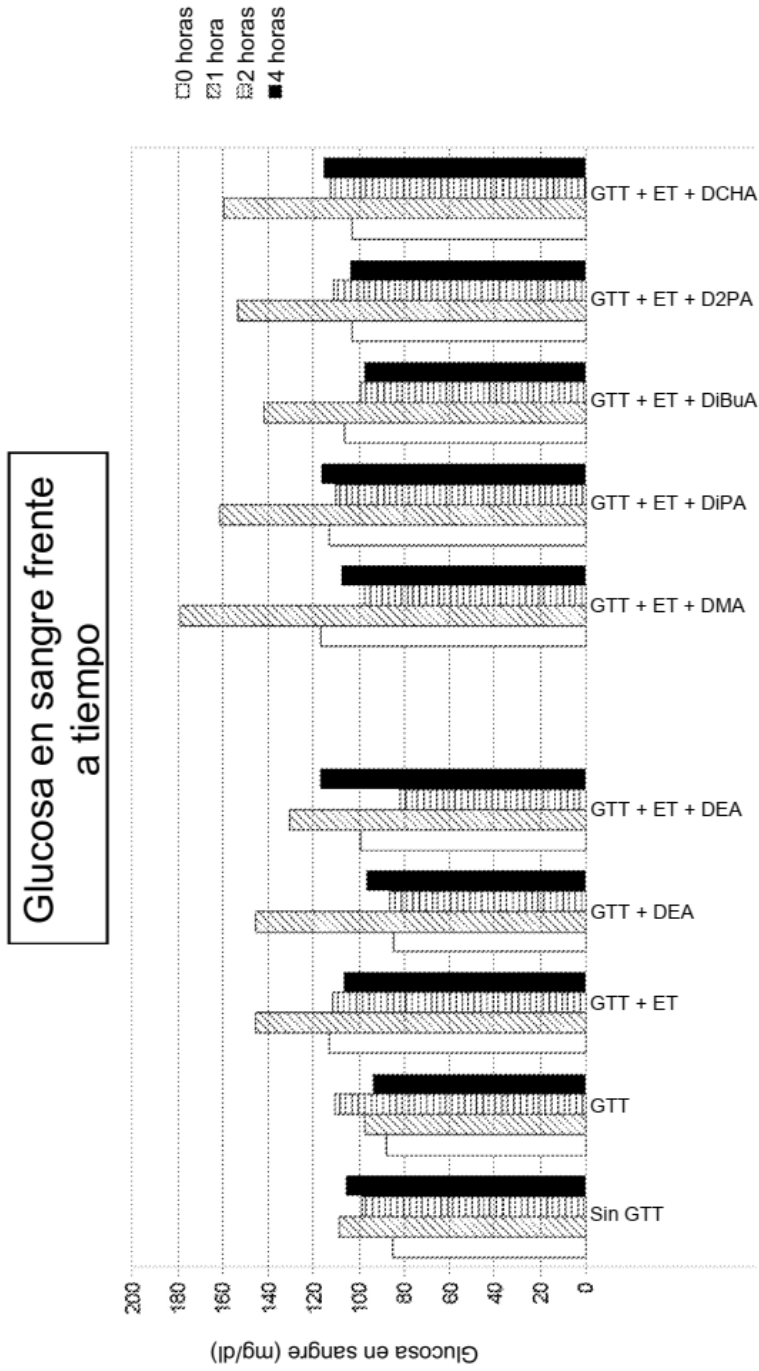


Figura 1

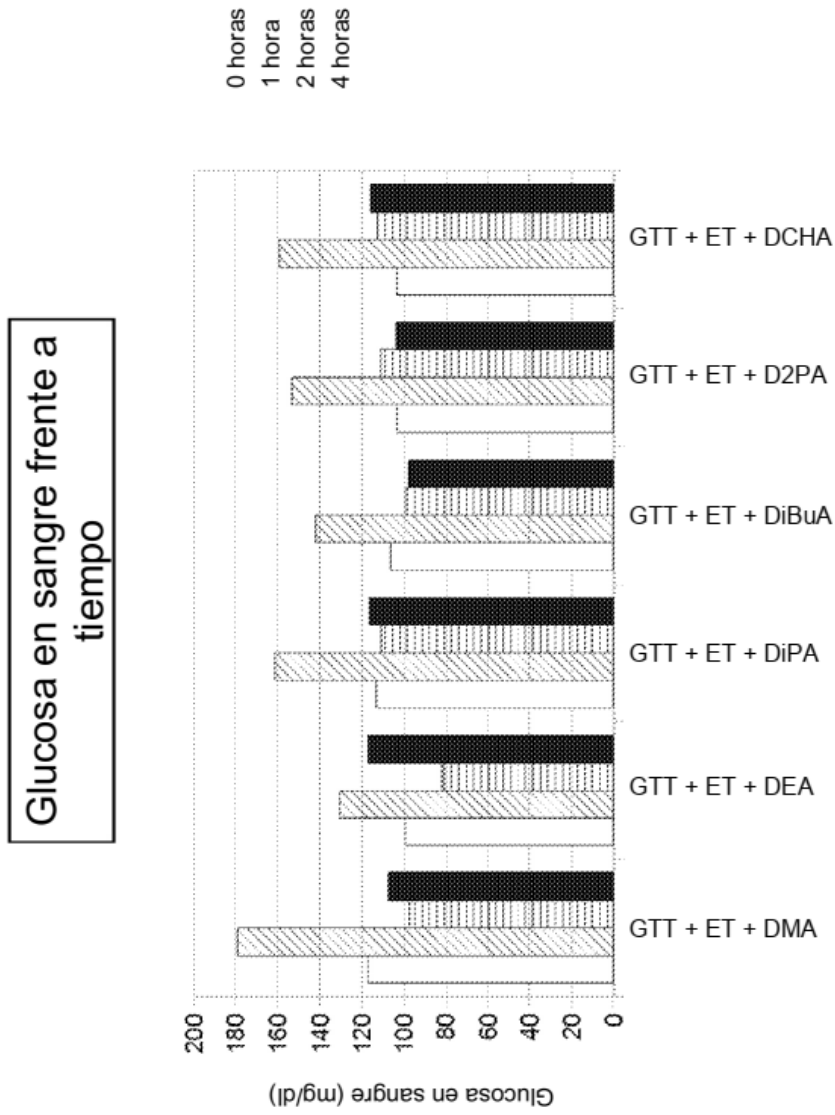


Figura 2

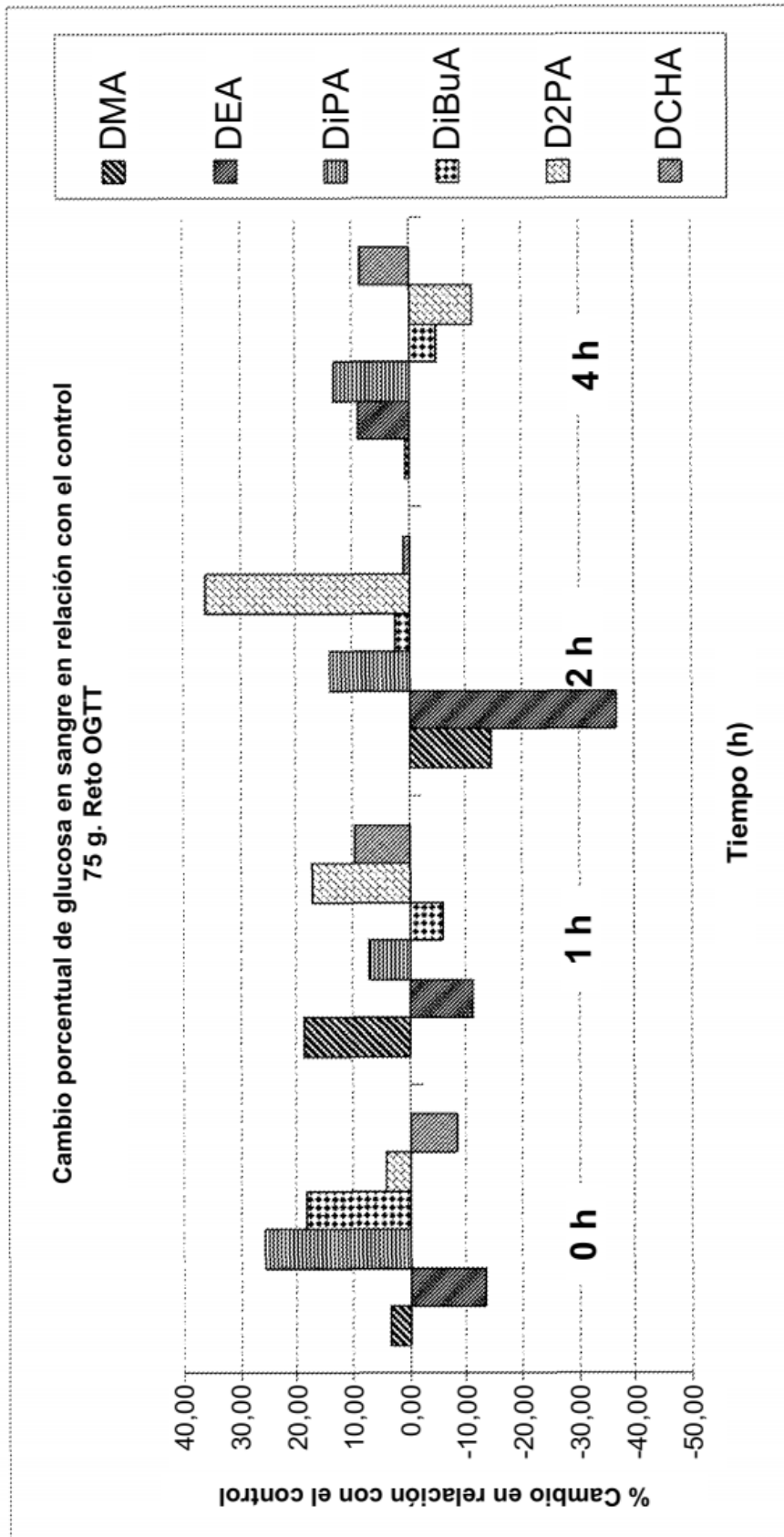


Figura 3

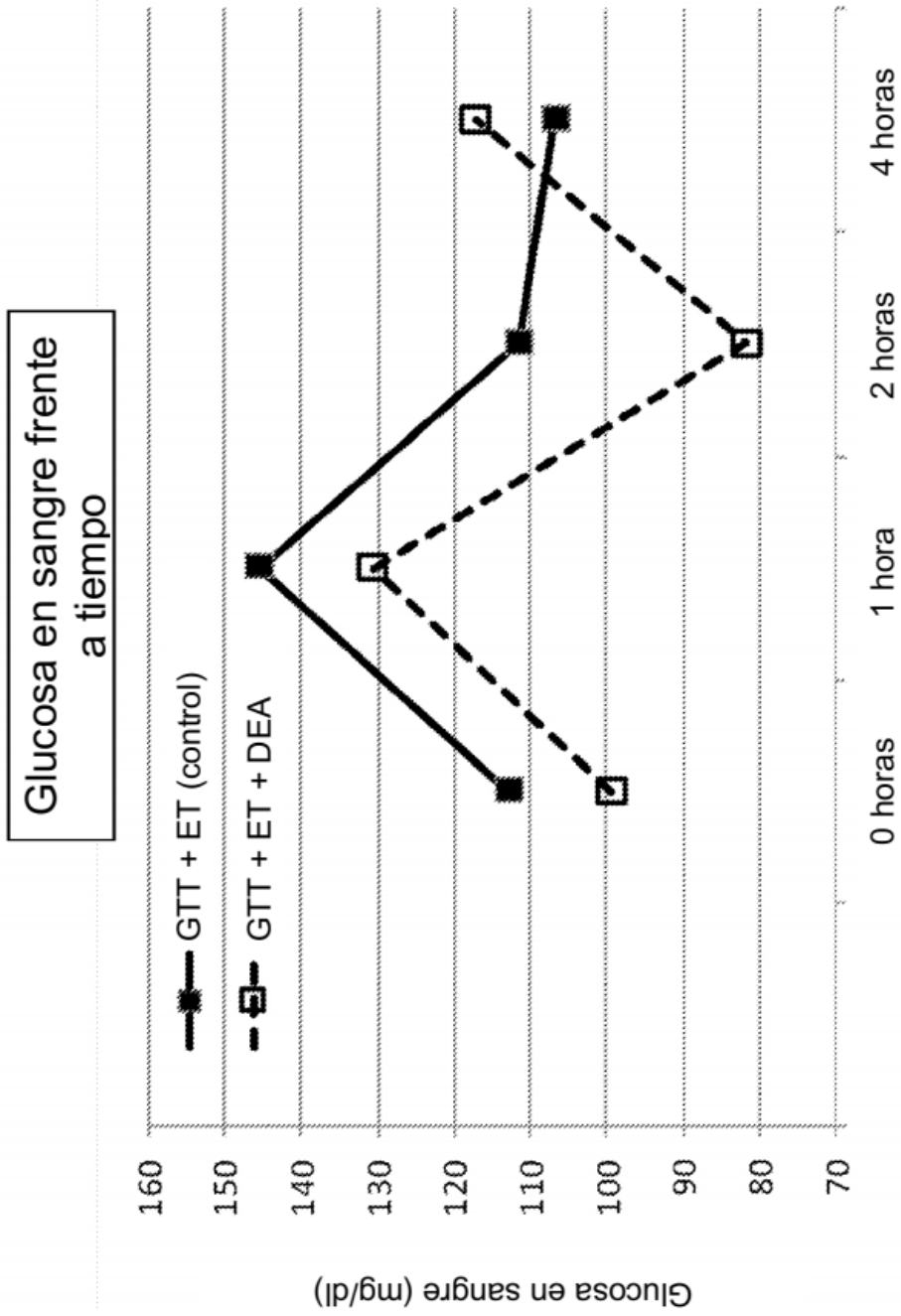
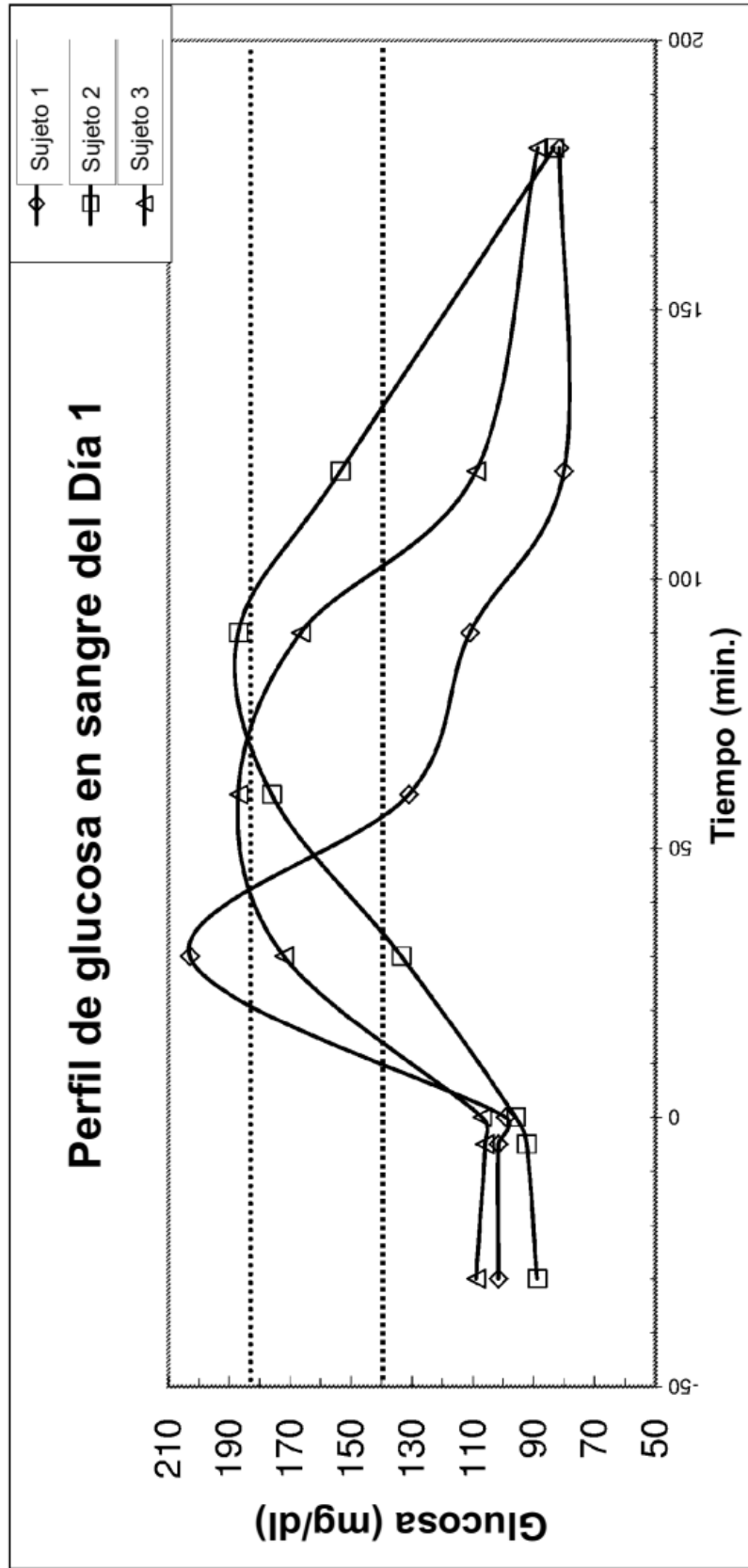
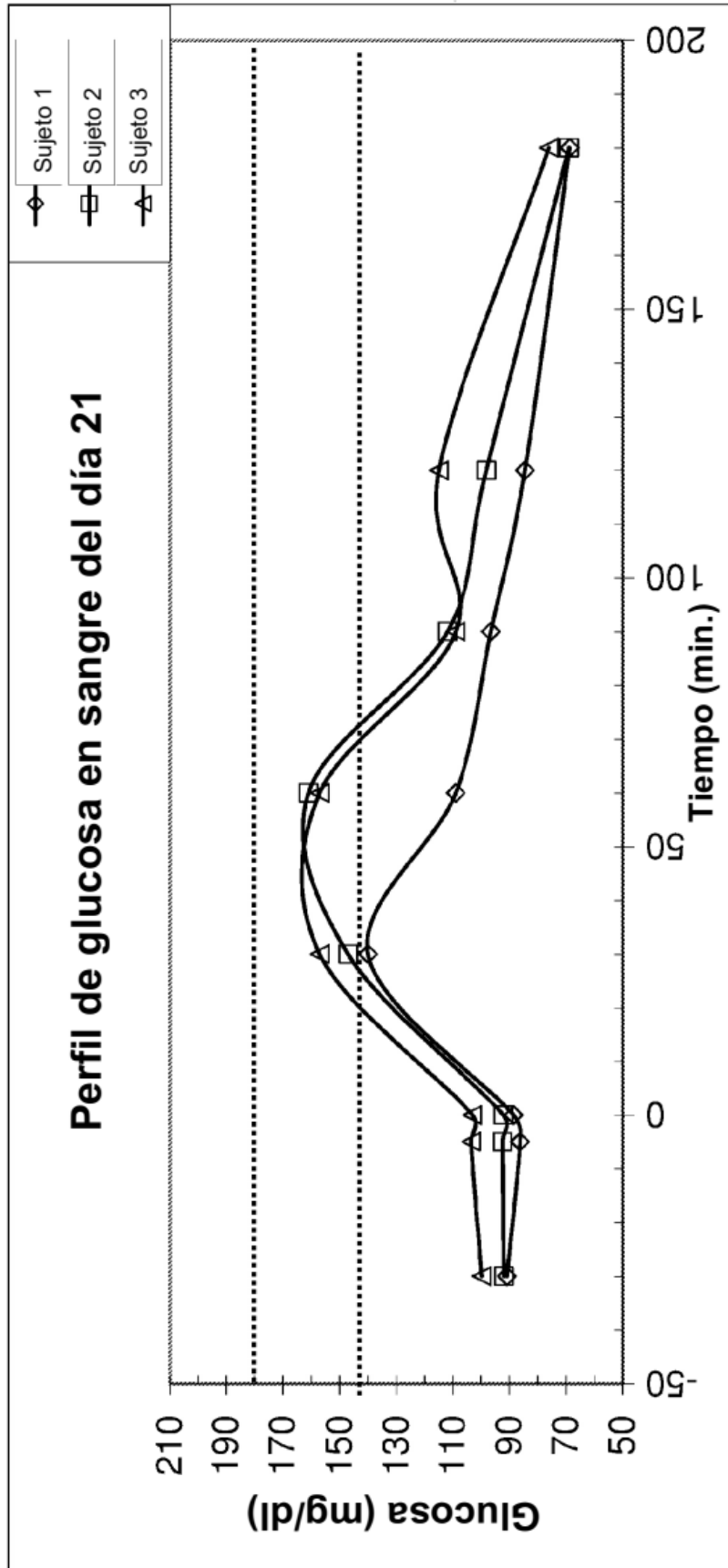


Figura 4



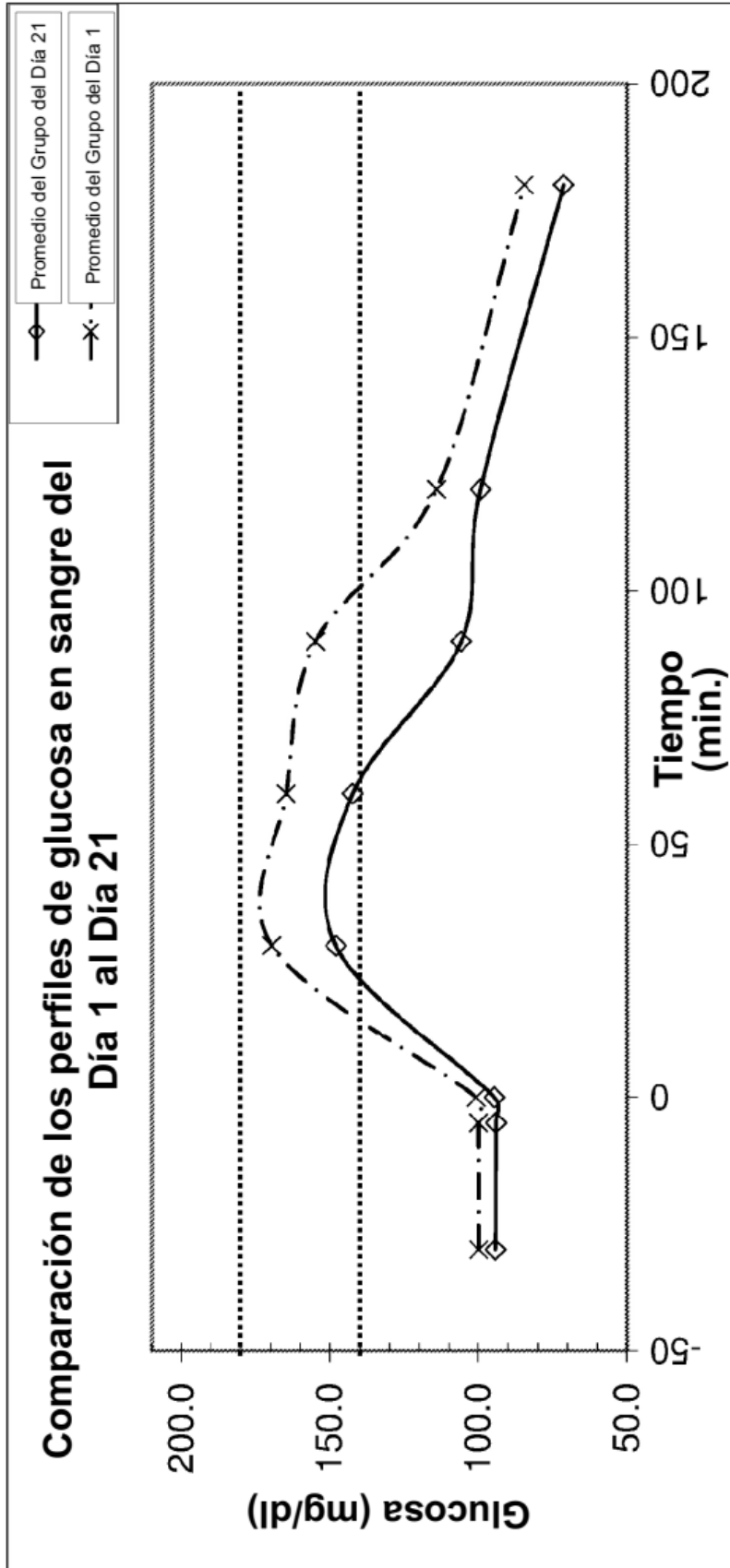
** Las líneas discontinuas representan los umbrales de OGTT de 1 hora (180 mg/dl) y 2 horas (140 mg/dl)

Figura 5



** Las líneas discontinuas representan los umbrales de OGTT de 1 hora (180 mg/dl) y 2 horas (140 mg/dl)

Figura 6



** Las líneas discontinuas representan los umbrales de OGTT de 1 hora (180 mg/dl) y 2 horas (140 ma/dl)

Figura 7