



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 117**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03785782 .8**

96 Fecha de presentación : **09.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1572196**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54

Título: **Combinación de un inhibidor de DPP-IV y un compuesto PPAR α .**

30

Prioridad: **10.12.2002 US 432192 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

73

Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72

Inventor/es: **Wang, Pei-Ran**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 311 117 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

Combinación de un inhibidor de DPP-IV y un compuesto PPAR α .

La invención se refiere a una combinación, tal como un preparado combinado o una composición farmacéutica, respectivamente, que comprende el inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y un receptor activado por proliferador de peroxisomas α (PPAR α , por sus siglas en inglés), para uso simultáneo, separado o secuencial, especialmente en la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de estados mediados por DPP-IV, en particular diabetes, más particularmente diabetes mellitus tipo 2, estados de tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, dislipidemia y osteoporosis; el uso de tal combinación para la preparación de un preparado farmacéutico para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de tales estados; el uso de tal combinación para el tratamiento cosmético de un mamífero para efectuar una pérdida cosméticamente beneficiosa de peso corporal; un método para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de estados mediados por DPP-IV; un método para mejorar la apariencia corporal de una animal de sangre caliente.

La DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, la DPP-IV genera un antagonista de receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un estimulante principal de la secreción pancreática de insulina y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

La diabetes mellitus no insulín dependiente (diabetes mellitus tipo 2) se caracteriza tanto por resistencia a insulina periférica incrementada como por secreción anormal de insulina. Se conocen al menos tres anormalidades de la secreción de insulina: en la primera fase, la secreción de insulina se pierde y en la segunda fase la insulina tanto se retarda como es inadecuada ante niveles elevados de glucosa en circulación. Se sabe que varias entidades metabólicas, hormonales y farmacológicas estimulan la secreción de insulina, incluyendo glucosa, aminoácidos y péptidos gastrointestinales. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ha establecido que la reducción de la glucosa en sangre está asociada con disminuciones en el comienzo y el avance de complicaciones microvasculares diabéticas (véase Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., Vol. 329, pp. 977-986 (1993)). La IGT es un deterioro de la homeostasis de la glucosa estrechamente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2. Ambos estados conducen a un gran riesgo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, un enfoque terapéutico es hacia optimizar y normalizar potencialmente el control glucémico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada o IGT. Los agentes disponibles actualmente necesitan mejorarse para conseguir mejor este reto terapéutico.

La solicitud de patente WO-A-0152825 ya describió el uso de un inhibidor de DPP-IV tal como (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en combinación con agentes antidiabéticos tales como moduladores de la ruta de señalización de insulina, como inhibidores de proteína tirosina fosfatasas (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en una producción desregulada de glucosa hepática, como inhibidores de glucosa-6-fosfato (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas de receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), potenciadores de la sensibilidad a insulina, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos. También se mencionaban compuestos antidiabéticos tales como agonistas de PPAR γ de tipo glitazónico, agonistas de PPAR γ de tipo no glitazónico o agonistas de PPAR γ /PPAR α dobles, pero no se mencionaban los agentes antihiperlipidémicos agonistas de PPAR α .

La solicitud de patente WO-A-02083128 ya describió el uso de un inhibidor de DPP-IV con cualquier tipo de socios de combinación tales como compuestos antiartríticos, agentes para el sida, agentes para trasplantes, agentes anoréxicos, agentes para tratar trastornos autoinmunes, osteoporosis, enfermedad inflamatoria del intestino, infertilidad, agentes antiobesidad. Entre todos los socios de combinación listados, se han mencionado los compuestos receptores activados por proliferadores de peroxisomas.

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y un PPAR α o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Preferiblemente, el compuesto PPAR α es un fibrato seleccionado del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial, particularmente en la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de estados mediados por DPP-IV o PPAR α , en particular estados de IGT, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis, y preferiblemente diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2, IGT, obesidad y dislipidemia. Tal combinación es preferiblemente un preparado combinado o una composición farmacéutica.

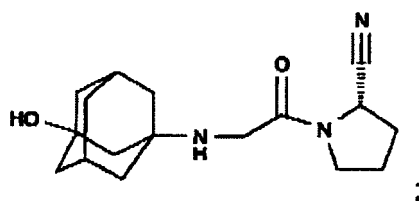
La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un

compuesto PPAR α adicional, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, obesidad y dislipidemia.

El inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237) se describe en WO01/52825.

WO01/52825 describe especialmente (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilaminoacetil)-2-cianopirrolidina o (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina. LAF237 se describe específicamente en el Ejemplo 1 de WO 00/34241.

Un inhibidor de DPP-4 preferido es la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237) de fórmula



y las sales farmacéuticas de la misma.

El inhibidor de DPP-IV puede usarse solo y, de acuerdo con la presente invención, puede usarse en asociación con un portador.

Asimismo, están comprendidos los estereoisómeros correspondientes así como los poliformos correspondientes, por ejemplo modificaciones cristalinas, que se describen en los documentos de patente citados.

Por el término “tratamiento” se entiende el manejo y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, el estado o el trastorno.

El término “prevención” significa la administración profiláctica de la combinación a pacientes sanos para prevenir el comienzo de los estados mencionados en la presente memoria. Por otra parte, el término “prevención” significa la administración profiláctica de tal combinación a pacientes que están en un estadio previo de los estados, especialmente diabetes, que han de tratarse.

El término “retardo del avance” usado en la presente memoria significa la administración de la combinación, tal como un preparado combinado o una composición farmacéutica, a pacientes que están en un estadio previo del estado, especialmente diabetes, que ha de tratarse, pacientes en los cuales se diagnostica una forma previa del estado correspondiente.

La estructura de los agentes activos identificados por n° de código, nombres genéricos y comerciales puede obtenerse de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications. Cualquier experto en la técnica es totalmente capaz de identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, asimismo es capaz de fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de ensayo estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los compuestos que han de combinarse pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácidos. También pueden formarse sales de adición de ácidos correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Por ejemplo, los compuestos que han de combinarse pueden estar presentes como una sal sódica, como un maleato o como un dihidrocloruro. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en la forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

Ejemplos de compuestos PPAR α incluyen, pero preferiblemente son, fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y se denominarán posteriormente en la presente memoria SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Estos compuesto PPAR α se describen en The Merck Index, 13ª Edición, (2001), cuyo contenido es incorporado por la presente memoria mediante referencia en su totalidad como si se indicara completamente en la presente memoria.

Así, en un primer aspecto, la presente invención trata de una combinación, tal como un preparado combinado o una combinación fija, respectivamente, que comprende el inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α).

Preferiblemente, la invención trata de una combinación para uso simultáneo, separado o secuencial.

Preferiblemente, la combinación es una combinación farmacéutica que comprende el inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un compuesto PPAR α o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Preferiblemente, el inhibidor de DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina; en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y el compuesto PPAR α adicional se selecciona del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Preferiblemente, la combinación farmacéutica es un preparado combinado o una combinación fija.

Preferiblemente, la combinación farmacéutica es un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial.

Un preparado combinado que comprende el inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional y opcionalmente al menos un, es decir uno o más, por ejemplo dos, portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial es especialmente un “estuche de partes” en el sentido de que los componentes, el inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con distintas cantidades de los componentes, es decir, en diferentes puntos temporales o simultáneamente. Las partes del estuche de partes pueden administrarse entonces simultáneamente o de forma cronológicamente escalonada, esto es, en diferentes puntos temporales y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad o el estado tratado en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solo uno cualquiera de los componentes.

Así, la presente invención se refiere además a un estuche de partes que comprende

(a) una cantidad del inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de al menos un compuesto PPAR α o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la forma de dos o tres o más unidades separadas de los componentes (a) y (b).

Preferiblemente, el inhibidor de DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina; y el compuesto PPAR α adicional se selecciona del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato.

La invención se refiere además a un envase comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial.

Preferiblemente, existe al menos un efecto beneficioso, por ejemplo una potenciación mutua del efecto de un inhibidor de DPP-IV, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no eficaz de uno o cada uno de los componentes, y especialmente una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, entre un inhibidor de DPP-IV, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional.

La naturaleza de los estados mediados por DPP-IV, especialmente diabetes, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, e IGT, es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, pueden combinarse fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, solamente considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferente modo de acción pero que actúen en un campo similar no conduce necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos.

Lo más sorprendente de todo es el hallazgo experimental de que la administración combinada de un inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional da como resultado no solo un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico, sino también beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación sorprendente de la eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y efectos beneficiosos sorprendentes sobre enfermedades y estados asociados con la diabetes, por ejemplo menos ganancia de peso o menos efectos secundarios cardiovasculares.

El término “sinérgico” significará que los fármacos, cuando se toman reunidos, producen un efecto conjunto total que es mayor que la suma de los efectos de cada fármaco cuando se toma solo.

Las enfermedades, los trastornos o los estados asociados con la diabetes, particularmente diabetes mellitus tipo 2, incluyen nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía diabética, degeneración macular, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, cardiomiopatía diabética, muerte celular miocárdica, enfermedades arteriales coronarias, enfermedad arterial periférica, apoplejía, isquemia de los miembros, restenosis vascular, ulceraciones de los pies, disfunción endotelial y/o aterosclerosis.

Beneficios adicionales son que pueden usarse dosis inferiores de los fármacos individuales que han de combinarse de acuerdo con la invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser menores sino también aplicarse menos frecuentemente, o pueden usarse para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y los requerimientos de los pacientes que han de ser tratados.

Puede observarse mediante modelos de ensayo establecidos y especialmente los modelos de ensayo descritos en la presente memoria que la combinación de un inhibidor de DPP-IV, especialmente (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2-il) amino]etilaminoacetil}-2-cianopirrolidina (DPP728) o (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237), y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional da como resultado una prevención o preferiblemente un tratamiento más eficaz de estados mediados por DPP-IV, en particular diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada y estados de IGT.

El experto en la técnica pertinente es totalmente capaz de seleccionar un modelo de ensayo animal apropiado para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria. La actividad farmacológica puede demostrarse, por ejemplo, siguiendo esencialmente un procedimiento de ensayo in vivo en ratones o en un estudio clínico como el que se describe posteriormente en la presente memoria.

Ensayo in vivo en ratas para el control de glucosa en sangre

Ratas Zucker fa/fa macho (Charles River, PA) alimentadas con pienso estándar para roedores se alojaron individualmente en una habitación con un ciclo de luz inverso (8:00 pm - 8:00 am). Las ratas, 9-11 semanas de edad, fueron canuladas en la vena yugular derecha 5-7 días antes del inicio de la dosificación. Los animales fueron dosificados oralmente una vez al día durante 21 días con solución de vehículo (metilcelulosa al 0,5%; n = 6), compuestos de ensayo solos [NVP-LAF237 (10 µmol/kg; n = 7) o fenofibrato micronizado (100 mg/kg; n = 8)] o la combinación (NVP-LAF237 y fenofibrato micronizado). El día 21º, se realizó el ensayo de tolerancia a la glucosa oral. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante 18 horas antes del ensayo. Los compuestos se administraron inmediatamente después de que se tomara la muestra de la línea de base 15 minutos antes de la carga de glucosa. Se dosificó oralmente a los animales glucosa en 1 mg/kg y se tomaron muestras de sangre a los 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la dosis. Las muestras de sangre se transfirieron inmediatamente a tubos refrigerados (que contenían solución de EDTA y trasilol) y se centrifugaron. Las muestras de plasma se aislaron y se almacenaron a -20°C para la determinación futura de las concentraciones de glucosa, insulina, DPP-IV, ácidos grasos y triglicéridos. Los datos se expresaron como media ± EEM para cada grupo. Se realizó análisis ANOVA bilateral. Los presentes resultados muestran claramente:

- la mejora en las fluctuaciones glucosa OGTT en animales que eran dosificados oralmente una vez al día durante 21 días con solución de vehículo (metilcelulosa al 0,5%; n = 6), compuestos de prueba solos [NVP-LAF237 (10 µmol/kg; n = 7) o fenofibrato micronizado (100 mg/kg; n = 8)] o la combinación (NVP-LAF237 y fenofibrato micronizado). El AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés) de glucosa plasmática se reduce en 18% después de la administración de LAF237 sola, 7% después de la administración de fenofibrato micronizado solo y 33% después de la administración de la combinación LAF237 y fenofibrato micronizado.
- la mejora en la sensibilidad a insulina OGTT (disminuyendo la sensibilidad a insulina) en animales que eran dosificados oralmente una vez al día durante 21 días con solución de vehículo (metilcelulosa al 0,5%; n = 6), compuestos de prueba solos [NVP-LAF237 (10 µmol/kg; n = 7) o fenofibrato micronizado (100 mg/kg; n = 8)] o la combinación (NVP-LAF237 y fenofibrato micronizado).
- la reducción en la ganancia de peso corporal en animales que eran dosificados oralmente una vez al día durante 21 días con solución de vehículo (metilcelulosa al 0,5%; n = 6), compuestos de prueba solos [NVP-LAF237 (10 µmol/kg; n = 7) o fenofibrato micronizado (100 mg/kg; n = 8)] o la combinación (NVP-LAF237 y fenofibrato micronizado).

El tratamiento de combinación de NVP-LAF237 y fenofibrato micronizado mejoraba significativamente la glucosa OGTT, mejoraba la sensibilidad a insulina y reducía la ganancia de peso corporal en comparación con el vehículo o cualquier compuesto de ensayo solo.

Estudio clínico del grupo de Darallel, doblemente ciego, aleatorizado, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlada solo con la dieta

Este estudio prueba, en particular, los beneficios del preparado combinado o la composición farmacéutica reivindicados, respectivamente. Los efectos beneficiosos sobre estados mediados por DPP-IV, en particular diabetes mellitus tipo 2, pueden determinarse directamente a través de los resultados de este estudio o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica.

En particular, el estudio es adecuado para comparar los efectos de la monoterapia con un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION con los de una combinación de inhibidor de DPP-IV más uno de estos compuestos en el control glucémico.

Sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no han alcanzado normoglucemia aproximada (HbA1c < 6.8%) solamente con la dieta se eligen para este experimento. Los efectos sobre el control glucémico alcanzados con monoterapia con DPP-IV, monoterapia con un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION y la terapia de combinación de DPP-IV más un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION se determinan en este estudio después de 24 semanas con el control alcanzado con placebo, continuando todos los sujetos con la misma dieta que en el período anterior al tratamiento. Las medidas del control glucémico son puntos finales sustitutivos validados para el tratamiento de la diabetes. La HbA1c es la medida simple más fiable para evaluar el control glucémico (véase Goldstein *et al.*, "Tests of Glycemia in Diabetes", Diabetes Care, Vol. 18, N° 6, pp. 896-909 (1995)) y es la variable de respuesta primaria en este estudio. Puesto que la glicosilación de hemoglobina se determina mediante la concentración de glucosa en el momento en el que se forma cada glóbulo rojo, la HbA1c proporciona una estimación de la glucosa en sangre media durante los tres meses previos.

Los sujetos se separan a continuación en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doblemente ciego de 24 semanas (período II), según se representa en las Tablas 1-3 para el caso de que se elija LAF237 como el inhibidor de DPP-IV y uno de los fármacos que comprenden el fenofibrato micronizado, bezafibrato o gemfibrozil se elija como el socio de combinación.

Ejemplos para combinaciones que han de administrarse

TABLA 1

LAF237 Más Fenofibrato micronizado

10 mg de LAF237* + placebo de fenofibrato micronizado**
200 mg de fenofibrato micronizado** + placebo de LAF237*
10 mg de LAF237* + 200 mg de fenofibrato micronizado**
placebo de LAF237* + placebo de fenofibrato micronizado**

*Administrados antes del desayuno, la comida y la cena

**Administrados una vez al día con el desayuno.

TABLA 2

LAF237 Más Bezafibrato

10 mg de LAF237* + placebo de bezafibrato**
400 mg de bezafibrato** + placebo de LAF237*
10 mg de LAF237* + 400 mg de bezafibrato**
placebo de LAF237* + placebo de bezafibrato**

*Administrados antes del desayuno, la comida y la cena

**Administrados una vez al día con el desayuno.

TABLA 3

LAF237 Más Gemfibrozil

10 mg de LAF237* + placebo de gemfibrozil**

600 mg de gemfibrozil** + placebo de LAF237*

10 mg de LAF237* + 600 mg de gemfibrozil**

placebo de LAF237* + placebo de gemfibrozil**

*Administrados antes del desayuno, la comida y la cena

**Administrados una vez al día con el desayuno.

Los comprimidos de LAF237 contienen bien 10 mg del compuesto o bien placebo equiparable. Los comprimidos de fenofibrato contienen bien 200 mg o bien placebo equiparable. Comprimidos de 200 mg de fenofibrato micronizado, comprimidos de 400 mg de bezafibrato y comprimidos de 600 mg de gemfibrozil pueden adquirirse comercialmente y sobreencapsularse para equipararse a las cápsulas de placebo correspondientes. En otra realización muy preferida, los inventores tratan de combinaciones como las descritas en las tablas anteriores que contienen 50 mg de LAF237.

Los sujetos se separan a continuación en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doblemente ciego de 24 semanas (período II) según se representa en la Tabla 1. Aproximadamente 170 sujetos se aleatorizan por grupo de tratamiento. La duración total del estudio incluyendo el período de habituación para cada sujeto es de 28 semanas. El análisis estadístico puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Se advierte al sujeto de que no tome la dosis matinal de la medicación de estudio o desayune el día de una visita de estudio programada. La dosis matinal es administrada por personal local después de la recogida de todas las muestras de laboratorio en ayunas y la terminación de todos los procedimientos de estudio. Las visitas se programan para realizarse a intervalos de 2 semanas durante el período I e intervalos de 4-8 semanas durante el período II. Los sujetos han ayunado durante al menos 7 horas en el momento de cada visita. Todas las muestras de sangre para evaluaciones de laboratorio se extrajeron entre 7:00 AM y 10:00 AM. Todos los ensayos se efectuaron de acuerdo con los principios de Good Laboratory Practice siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.

La HbA1c se mide mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) usando el método de intercambio iónico en un analizador Bio-Rad Diamat. Se usa un método de afinidad de reserva si se observan variantes de hemoglobina o picos de degradación de hemoglobina.

Parámetros adicionales que han de determinarse son la glucosa plasmática en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés), lípidos en ayunas (colesterol total, de lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) y de lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y triglicéridos) y peso corporal. La FPG se medirá usando el método de la hexoquinasa y el colesterol de LDL se calculará usando la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son < 400 mg/dl (4,5 mmol/l).

Diversos parámetros del estudio descrito anteriormente pueden modificarse, por ejemplo, para optimizar la dosificación para las enfermedades o indicaciones especiales mencionadas en la presente memoria, para hacer frente a problemas de tolerabilidad durante el estudio o para obtener resultados idénticos o similares con menos esfuerzos. Por ejemplo, puede incluirse una población de sujetos diferente en tal experimento clínico, por ejemplo sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que han alcanzado normoglucemia aproximada (HbA1c < 6.8%) solo con la dieta, sujetos con enfermedades diferentes a la diabetes mellitus, por ejemplo, otros trastornos metabólicos, o sujetos seleccionados por otros criterios, tales como la edad o el sexo; puede disminuirse el número de sujetos, por ejemplo hasta un número de entre 70 y 150, especialmente 100 ó 120, sujetos por grupo de tratamiento; pueden suprimirse grupos de tratamiento (listados ejemplarmente en la Tabla 1), es decir, por ejemplo, para llevar a cabo un estudio con una comparación de la combinación de un inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional frente a un inhibidor de DPP-IV solo; puede cambiarse la duración del período de habituación al placebo (período I), es decir, puede prolongarse, acortarse o suprimirse; puede prolongarse el programa de visitas, por ejemplo, a cada 10, 12 ó 14 semanas; pueden cambiarse las instrucciones de las visitas, por ejemplo la instrucción de que las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio tengan que extraerse entre 7:00 AM y 10:00 AM; la HbA1c puede determinarse por otros medios; o puede suprimirse uno o más de los parámetros que han de determinarse durante el estudio mencionado anteriormente, por ejemplo, FPG o lípidos en ayunas, o puede añadirse la determinación de parámetros adicionales (véase posteriormente).

Pueden determinarse parámetros adicionales en el transcurso del estudio, por ejemplo mediante ensayos adicionales. Tales ensayos adicionales pueden comprender el análisis de fluidos corporales para determinar cantidades o números para los parámetros, tales como los listados posteriormente, y pueden servir, por ejemplo, al propósito de determinar la tolerabilidad de los ingredientes activos administrados:

- determinación de hematocrito y hemoglobina, conteo de plaquetas, conteo de eritrocitos, conteo total y diferencial de leucocitos, por ejemplo, basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, neutrófilos segmentados y neutrófilos totales;
- determinación de albúmina, fosfatasa alcalina, alanina amino transferasa, por ejemplo, transaminasa glutámico-pirúvica sérica, aspartato amino transferasa, por ejemplo, transaminasa glutámico-oxaloacética sérica, nitrógeno de urea o urea en sangre, bicarbonato, cloruro cálcico, creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés) total, isoenzima de la fracción muscular-cerebral de creatina fosfoquinasa (si la CPK es elevada), bilirrubina directa, creatinina, γ -glutamyl transferasa, lactato deshidrogenasa, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total y ácido úrico en la sangre;
- determinación de bilirrubina, glucosa, cetonas, pH, proteína y peso específico en la orina de los sujetos; y
- determinación del peso corporal, la presión sanguínea, por ejemplo sistólica y diastólica, después de 3 minutos sentado, y el pulso radial (después de 3 minutos sentado).

Los resultados de los estudios muestran que la combinación de acuerdo con la presente invención puede usarse para la prevención y preferiblemente el tratamiento de estados mediados por DPP-IV o PPAR α , en particular diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. La combinación de la presente invención también puede usarse para la prevención y preferiblemente el tratamiento de otro estado mediado por DPP-IV o PPAR α .

Por otra parte, en un número de combinaciones como las descritas en la presente memoria, los efectos secundarios observados con uno de los componentes sorprendentemente no se acumulan durante la aplicación de la combinación.

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente del inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y compuesto PPAR α se administran simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija.

El estado mediado por DPP-IV o PPAR α se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en diabetes, glucosa plasmática en ayunas deteriorada, tolerancia deteriorada a la glucosa, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, dislipidemia y osteoporosis.

Muy preferiblemente, el estado mediado por DPP-IV es diabetes mellitus tipo 2 y el estado mediado por PPAR α es dislipidemia.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz conjuntamente contra estados mediados por DPP-IV o PPAR α , en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada y estados de IGT, del inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina: (i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse de una manera conocida de por sí y son las adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

Los nuevos preparados farmacéuticos contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, por ejemplo, 80% o 90%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, del ingrediente activo. Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellos en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y también ampollas. Estos se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcladura, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización. Así, los preparados farmacéuticos para uso oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea granulando una mezcla obtenida, y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados para dar comprimidos o núcleos de comprimidos revestidos con azúcar.

En esta composición, los componentes (i) y (ii) pueden administrarse conjuntamente, uno después de otro o separadamente en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. En

una realización preferida de la invención, la forma de dosificación unitaria es una combinación fija. En una combinación fija, los componentes (i) y (ii) se administran en la forma de una sola formulación galénica, por ejemplo un solo comprimido o una sola infusión.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un preparado farmacéutico para la prevención o el tratamiento de estados mediados por DPP-IV o PPAR α , en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, dislipidemia y estados de IGT.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la invención puede comprender: (i) la administración del inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) la administración de al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las relaciones descritas en la presente memoria.

El ingrediente activo correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en la forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

La invención se refiere en particular a un envase comercial que comprende cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente del inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional junto con instrucciones para el uso de los mismos en el tratamiento de estados mediados por DPP-IV o PPAR α , en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, dislipidemia y estados de IGT.

La presente invención trata además de:

- 1) Una combinación de acuerdo con la presente invención para el uso como un medicamento.
- 2) El uso del inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por DPP-IV o PPAR α , que se selecciona de diabetes mellitus tipo 2, estados de IGT, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, obesidad y dislipidemia.
- 3) El uso del inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un compuesto PPAR α adicional seleccionado del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por DPP-IV o PPAR α , en particular diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, obesidad y dislipidemia.
- 4) El uso de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina o una forma de sal farmacéuticamente aceptable en combinación con al menos un compuesto PPAR α adicional seleccionado del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por DPP-IV o PPAR α , que se selecciona de diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, obesidad y dislipidemia.
- 5) Uso de una combinación de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por DPP-IV o PPAR α , que se selecciona de diabetes mellitus tipo 2, estados de IGT, estados de glucosa plasmática en ayunas deteriorada, obesidad y dislipidemia.

El intervalo de dosificación de la combinación de un inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional que ha de emplearse depende de factores conocidos por el experto en la técnica, incluyendo la especie de animal de sangre caliente, el peso corporal y la edad, la naturaleza y la gravedad del estado que ha de tratarse, el modo de administración y la sustancia particular que ha de emplearse. A no ser que se indique otra cosa en la presente memoria, el inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional preferiblemente se dividen y se administran de una a cuatro veces al día.

ES 2 311 117 T3

La relación en peso de las dosis diarias de LAF237 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional puede variar dentro de amplios límites, dependiendo en particular de las necesidades del animal de sangre caliente tratado.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un compuesto PPAR α adicional, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, obesidad y dislipidemia.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de la diabetes tipo 2.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de la dislipidemia.

4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto PPAR α adicional se selecciona del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

5. Una combinación, que comprende el inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y al menos un compuesto PPAR α adicional o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

6. Una combinación farmacéutica que comprende el inhibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido; y al menos un compuesto PPAR α adicional o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que es un preparado combinado.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que es una combinación fija.

9. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que el compuesto PPAR α adicional se selecciona del grupo que consiste en fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

10. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, para el uso como un medicamento.