



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 833**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **99960293 .1**
86 Fecha de presentación : **12.11.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1135128**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2001**

54 Título: **Nuevo método de tratamiento.**

30 Prioridad: **12.11.1998 GB 9824893**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103, US

72 Inventor/es: **Benincosa, Lisa y**
Jusko, William

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo método de tratamiento.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica útil en un método para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 y condiciones asociadas con diabetes mellitus.

10 **Antecedentes de la invención**

La memoria de la Solicitud de Patente Europea con el número de publicación 0.306.228 se refiere a ciertos derivados de tiazolidinadiona descritos como poseedores de actividad antihiper glucemiante e hipolipidémica. Una tiazolidinadiona particular descrita en la memoria de la Patente EP 0306228 es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (en lo sucesivo "Compuesto (I)"). La memoria de la Patente WO94/05659 describe ciertas sales de Compuesto (I), incluyendo la sal de maleato en el ejemplo 1 de la misma.

El Compuesto (I) es un ejemplo de una clase de agentes anti-hiper glucemiantes conocidos como "sensibilizadores de insulina". En particular, el Compuesto (I) es un sensibilizador de insulina tiazolidinadiónico.

Las memorias de las Solicitudes de Patentes Europeas con los números de publicación: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; memorias de las Solicitudes de Patentes Internacionales con los números de publicación 92/18501, 93/02079, 93/22445 y memorias de las Patentes de los EE.UU. números 5104888 y 5478852 también describen ciertos sensibilizadores de insulina tiazolidinadiónicos.

Ahora se indica sorprendentemente que se pueden determinar las concentraciones plasmáticas particulares del Compuesto (I), que proporcionan control glucémico eficaz, en realidad un efecto óptimo sobre el control glucémico. Por lo tanto, esto permite una optimización del régimen de dosificación del agente anti-diabético para un intervalo de dosificación dado. Las composiciones farmacéuticas que proporcionan concentraciones plasmáticas de Compuesto (I), a estas concentraciones particulares, especialmente a lo largo de un período prolongado de tiempo, están consideradas por esta invención.

35 **Compendio de la invención**

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de dosificación unitaria y destinada a administración oral que comprende 2 a 12 mg de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, forma de dosificación que proporciona una concentración en plasma de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de una concentración plasmática umbral, que es al menos 50 ng/ml a lo largo de un período de hasta 24 horas.

Descripción detallada de la invención

La concentración plasmática umbral adecuadamente está dentro del intervalo de 50 a 200 ng/ml, incluyendo 50 a 120 ng/ml, 60 a 120 ng/ml, 90 a 110 ng/ml o 95 a 105 ng/ml.

Una concentración plasmática umbral mínima adecuada (en lo sucesivo "concentración plasmática umbral mínima") es la concentración SC₅₀ de Compuesto (I) es 50 o, más adecuadamente, 51,4 ng/ml.

Una concentración plasmática umbral preferida (aquí en lo sucesivo "concentración plasmática umbral preferida") es el doble de la concentración SC₅₀, que para el Compuesto (I) está en el intervalo de 80 a 130 ng/ml, más adecuadamente 82,2 a 123,4, por ejemplo 100 ng/ml o 102,8 ng/ml.

La invención considera particularmente composiciones útiles para los tratamientos en que la concentración plasmática del sensibilizador de insulina permanece sustancialmente dentro del intervalo de concentraciones de la concentración plasmática umbral mínima a la concentración plasmática umbral preferida, es decir para Compuesto (I) dentro del intervalo de 50 ng/ml a 100 ng/ml o 51,4 a 102,8 ng/ml.

La invención también considera particularmente composiciones útiles en tratamientos en los que la concentración plasmática del sensibilizador de insulina permanece sustancialmente dentro del intervalo de concentraciones de la concentración plasmática umbral mínima a un nivel igual o superior a la concentración plasmática umbral preferida, es decir para Compuesto (I) dentro del intervalo de 50 ng/ml a 100 ng/ml ó 51,4 ng/ml a un nivel igual o mayor que 102,8 ng/ml.

En su forma preferida, la invención proporciona composiciones útiles en un tratamiento en el que la concentración plasmática del sensibilizador de insulina permanece sustancialmente igual o mayor que la concentración plasmática

ES 2 289 833 T3

umbral preferida, es decir para Compuesto (I), sustancialmente igual o mayor que 100 ng/ml, en especial sustancialmente igual o mayor que 102,8 ng/ml.

La dosis unitaria comprende adecuadamente 2 a 12, o preferiblemente 4 a 8 mg de Compuesto (I) en una forma farmacéuticamente aceptable.

Como se ha indicado anteriormente, la invención es una composición farmacéutica de Compuesto (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, destinada a proporcionar una concentración plasmática al menos igual a una concentración plasmática umbral del Compuesto (I).

El vehículo está destinado a proporcionar una concentración plasmática de Compuesto (I) al menos igual a una concentración plasmática umbral.

La invención considera particularmente composiciones destinadas a proporcionar una concentración plasmática del sensibilizador de insulina que permanece sustancialmente dentro del intervalo de concentraciones de la concentración plasmática umbral mínima a la concentración plasmática umbral preferida, es decir, para Compuesto (I) dentro del intervalo de 50 a 100 ng/ml o 51,4 a 102,8 ng/ml.

La invención también considera composiciones destinadas a proporcionar una concentración plasmática del sensibilizador de insulina que permanece sustancialmente igual o mayor que la concentración plasmática umbral preferida, es decir para Compuesto (I), sustancialmente igual o mayor que 100 ng/ml, en especial sustancialmente igual o mayor que 102,8 ng/ml.

La composición es una composición de dosis unitarias.

Adecuadamente, la concentración plasmática umbral del Compuesto (I) se mantiene o sobrepasa a lo largo de varias horas, por ejemplo 12, 16 ó 24 horas, por dosis de sensibilizador de insulina.

Adecuadamente, el tratamiento es tal que la concentración plasmática umbral del Compuesto (I) se mantiene o sobrepasa a lo largo de un período sostenido de tiempo.

Se entenderá que el Compuesto (I) se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo derivados farmacéuticamente aceptables tales como sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, según sea apropiado para el agente farmacéuticamente activo relevante. Se entenderá que todas las formas farmacéuticamente aceptables de los agentes activos *per se* están abarcadas dentro de esta invención.

Las formas de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de Compuesto (I) incluyen las descritas en las memorias de las Patentes EP 0306228 y WO94/05659. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es un maleato.

Las formas solvatadas farmacéuticamente aceptables adecuadas de Compuesto (I) incluyen las descritas en las memorias de las Patentes EP 0306228 y WO94/05659, en particular los hidratos.

El Compuesto (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar utilizando métodos conocidos, por ejemplo los descritos en las memorias de las Patentes EP 0306228 y WO94/05659. Las descripciones de las EP 0306228 y WO94/05659 se incorporan aquí como referencia.

El Compuesto (I) puede existir en una de varias formas tautómeras, todas las cuales están abarcadas por la expresión Compuesto (I) como formas tautómeras individuales o como mezclas de ellas. El Compuesto (I) contiene un átomo de carbono quiral y, por tanto, puede existir hasta en dos formas estereoisómeras, y la expresión Compuesto (I) abarca todas estas formas isómeras, ya sea como isómeros individuales o como mezclas de isómeros incluyendo racematos.

Cuando se utiliza aquí, la expresión “condiciones asociadas con diabetes” incluye las condiciones asociadas con el estado pre-diabético, condiciones asociadas con diabetes mellitus propiamente dicha y complicaciones asociadas con diabetes mellitus.

Cuando se utiliza aquí, la expresión “condiciones asociadas con el estado pre-diabético” incluye condiciones tales como resistencia a insulina, incluyendo resistencia a insulina hereditaria, tolerancia a glucosa disminuida e hiperinsulinemia.

“Condiciones asociadas con diabetes mellitus propiamente dicha” incluyen hiperglucemia, resistencia a insulina, incluyendo resistencia a insulina adquirida y obesidad. Condiciones adicionales asociadas con diabetes mellitus propiamente dicha incluyen hipertensión y enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis y condiciones asociadas con resistencia a insulina. Condiciones asociadas con resistencia a insulina incluyen síndrome ovárico poliquístico y resistencia a insulina inducida por esteroides y diabetes gestacional.

“Complicaciones asociadas con diabetes mellitus” incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con diabetes de tipo II, neuropatía y retinopatía.

ES 2 289 833 T3

Enfermedades renales asociadas con diabetes de tipo II incluyen nefropatía, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en fase terminal.

5 Como se utiliza aquí, la expresión “farmacéuticamente aceptable” abarca tanto uso humano como veterinario: por ejemplo, la expresión “farmacéuticamente aceptable” abarca un compuesto veterinariamente aceptable.

Cuando se utiliza aquí, la expresión “concentración SC₅₀” se refiere a la concentración plasmática para un compuesto dado requerida para producir un efecto semi-máximo sobre la glucosa plasmática en ayunas para ese compuesto.

10 Para evitar dudas, cuando se hace referencia aquí a cantidades escalares, incluyendo cantidades en mg, del Compuesto (I), en una forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad escalar mencionada hace referencia al compuesto activo propiamente dicho: Por ejemplo 2 mg de Compuesto (I) en forma de sal de maleato es la cantidad de sal de maleato que proporciona 2 mg de Compuesto (I).

15 La diabetes mellitus es preferiblemente diabetes de tipo II.

El control glucémico se puede caracterizar utilizando métodos convencionales, por ejemplo por medición de un índice utilizado típicamente de control glucémico, tal como la glucosa en plasma en ayunas o la hemoglobina glucosilada (Hb A1c). Estos índices se determinan utilizando metodología clásica, por ejemplo las descritas en: Tiescher
20 A, Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 y 390 y Frank P., “Monitoring the Diabetic Patient with Glycosilated Hemoglobin Measurements”, Clinical Products 1988.

Preferiblemente, el tratamiento usando la invención producirá una mejora en los niveles de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), leptina y lípidos en suero incluyendo colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol
25 incluyendo mejoras en las razones de los mismos, en particular una mejora en lípidos en suero incluyendo colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol incluyendo mejoras en las razones de los mismos.

Habitualmente las composiciones están destinadas a administración oral. Sin embargo, se pueden adaptar para otros modos de administración, por ejemplo administración parenteral, sublingual o transdérmica.

30 Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Con el fin de obtener uniformidad en la administración, una composición de la invención está en forma de una
35 dosis unitaria.

Las formas de presentación en dosificaciones unitarias para administración oral pueden estar en forma de comprimido o cápsula y, si es necesario, pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, deslizantes, disgregantes y humectantes.

40 Ejemplos de agentes aglutinantes incluyen goma arábica, ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma de guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, sorbitol, almidón, jarabe, tragacanto.

45 Ejemplos de cargas incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, azúcar prensable, azúcar de confitería, dextratos, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico dibásico, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, glicina, aceite vegetal hidrogenado de tipo 1, caolín, lactosa, almidón de maíz, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, celulosa
50 microcristalina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco, fosfato de calcio tribásico, xilitol.

Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, benzoato de sodio, cloruro de sodio, lauril-sulfato de sodio, ácido
55 esteárico, estearilfumarato sódico, talco, estearato de zinc.

Ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, celulosa en polvo, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, talco.

60 Ejemplos de disgregantes incluyen ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma de guar, silicato de aluminio y magnesio, celulosa microcristalina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polacrilina potásica, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón sódico.

65 Un ejemplo de un agente humectante farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezclado, relleno o prensado. Se pueden utilizar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo uniformemente en las composi-

ciones que emplean grandes cantidades de cargas. Por supuesto, estas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un agente de revestimiento entérico.

- 5 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; 10 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico; y si se desea agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

- 15 Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril y, dependiendo de la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el vehículo. Para preparar soluciones el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarla en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, se pueden disolver adyuvantes tales como un anestésico local, un conservante y un tampón en el vehículo. Para intensificar la estabilidad, la composición puede congelarse después de cargarla en el vial y separarse el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente 20 de la misma manera, excepto que el Compuesto (I) se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

- 25 Como se ha indicado, las composiciones están en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosis diaria relevante.

- 30 Las composiciones también pueden contener otros medicamentos además de los sensibilizadores de insulina, incluyendo otros agentes anti-diabéticos, tales como secretagogos de insulina, agentes antihiper glucémicos biguanídicos y agentes antihiper glucémicos inhibidores de alfa-glucosidasa.

Los medicamentos se pueden administrar 1 a 6 veces al día, adecuadamente 1 ó 2 veces al día, preferiblemente una vez al día.

- 35 Las composiciones pueden contener 0,1% a 99% en peso, preferiblemente 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

- 40 Si se desea, la composición puede estar en forma de un envase acompañado de instrucciones de uso escritas o impresas.

El método por el que se puede determinar la concentración plasmática umbral, tal como la concentración SC_{50} , para un compuesto dado comprende:

- 45 1) primero obtener datos de concentraciones en plasma frente a tiempo para el compuesto, preferiblemente utilizando datos procedentes de seres humanos, utilizando métodos de modelación compartimental farmacocinéticos clásicos (por ejemplo para Compuesto (I), las concentraciones se ajustaron a un modelo compartimental);

- 50 2) las concentraciones predichas modélicas para el compuesto se retroalimentan después en el modelo y se utilizan para determinar el cambio en los niveles de glucosa plasmática en ayunas después de diversas dosis;

- 3) la relación entre las concentraciones plasmáticas predichas de compuesto y glucosa plasmática en ayunas se puede determinar después adecuadamente utilizando un modelo de respuesta farmacológica indirecta (modelo IV), por ejemplo el descrito en (Dayneka NL, Garg V y Jusko WJ, "Comparison of Four Basic Models of Indirect Pharmacodynamic Responses". J of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. Vol. 21, n° 4, 1993). Este modelo da estimaciones de 55 tasa de entrada de glucosa (K_{in}) y tasa de salida (K_{out}), estimulación máxima de salida de glucosa (S_{max}), el coeficiente de Hill (γ) y la concentración plasmática umbral, tal como la concentración SC_{50} (es decir, la concentración asociada con una respuesta semi-máxima), que serán determinadas para ese compuesto.

- 60 Para Compuesto (I), fue necesario tener en cuenta una demora de tiempo entre el tiempo de iniciación real de dosificación (semana 0) y el cambio observado en la glucosa plasmática en ayunas. Este factor de demora se estimó a través de la modelación para cada nivel de dosis. La demora media a través de niveles de dosis para Compuesto (I) se encontró que era 292 horas. El factor de demora se incorporó en el modelo para derivar glucosa plasmática en ayunas suponiendo que la primera dosis de fármaco ocurría sólo después del tiempo dictado por el factor de demora. Se considera que para este modelo sería necesario un factor de demora para otros sensibilizadores de insulina 65 tiazolidinadiónicos y que este factor será sustancialmente similar al encontrado para Compuesto (I). También pueden necesitarse factores de demora para otros compuestos utilizando metodología similar a la allí descrita.

Las composiciones de la invención se pueden preparar por un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, que comprende formular el Compuesto (I) y el vehículo farmacéuticamente aceptable con objeto de proporcionar una concentración plasmática del sensibilizador de insulina al menos igual a una concentración plasmática umbral del Compuesto (I).

El vehículo se adapta para que proporcione una concentración plasmática del Compuesto (I) al menos igual a la concentración plasmática umbral.

Las composiciones se preparan y formulan de acuerdo con métodos convencionales, tales como aquellos descritos en textos de referencia clásicos, por ejemplo las Farmacopeas Británicas y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo véase la 31ª edición, página 341 y las páginas citadas en ella) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

Las composiciones de liberación modificada se pueden formular de acuerdo con métodos apropiados descritos, por ejemplo, en Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, redactado por Joe R. Robinson, volumen 7, publicado por Marcel Dekker bajo el título Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Controlled Drug Delivery, 2ª edición redactado por Joe Robinson y Vince Lee, Marcel Dekker, 1987 y "Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract" redactado por J.G. Hardy, S.S. Davis y C.G. Wilson también con referencia a textos tales como las Farmacopeas Británicas y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo véase la 31ª edición, página 341 y las páginas citadas en ella) y Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

No se esperan efectos toxicológicos adversos para las composiciones de la invención en los intervalos de dosificación mencionados anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo

Modelación farmacocinética/farmacodinámica de Compuesto (I) en pacientes con diabetes de tipo 2

Se desarrolló un modelo PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) para caracterizar el efecto de Compuesto (I) sobre concentraciones de glucosa plasmática en ayunas (GPA) en pacientes diabéticos. El modelo se desarrolló utilizando datos medios de glucosa plasmática en ayunas procedentes de un ensayo clínico en Fase III que consistía en comparar placebo y cuatro regímenes de dosificación de Compuesto (I) en un diseño de grupos paralelos de 26 semanas de duración. Los regímenes de dosificación evaluados fueron: 4 mg una vez al día y 2 mg dos veces al día, y 8 mg una vez al día y 4 mg dos veces al día.

Farmacocinética del Compuesto (I)

La farmacocinética del Compuesto (I) se describió utilizando un modelo monocompartimental con absorción oral de primer orden. Las estimaciones bayesianas individuales de aclaramiento oral y volumen en estado estacionario de distribución de Compuesto (I) se predijeron para cada paciente en el mismo ensayo clínico en Fase III utilizando las estimaciones de parámetros de población (anteriores) del análisis farmacocinético de población en Fase I. Los perfiles medios de concentración-tiempo (Cp) para cada régimen para uso en la modelación farmacodinámica fueron predichos utilizando los valores del aclaramiento oral medio *post hoc* (2,68 litros/h) y Vss/F (15,4 litros) en estos pacientes (Figura 1).

Farmacodinámica del Compuesto (I)

Se desarrolló un modelo IV de respuesta indirecta modificado (Dayneka y col. 1993) utilizando la farmacocinética del Compuesto (I) como la fuerza motriz para el cambio en glucosa plasmática en ayunas después de diversas dosis de Compuesto (I). Los ajustes modeladores se hicieron utilizando ADAPT II, Release 4 (D'Argenio y Schumitsky, 1979).

En ausencia de Compuesto (I), los niveles de glucosa plasmática están gobernados por formación (k_{in}) y utilización (k_{out}). La acción del Compuesto (I) se describió como estimulación ($S(t)$) de la utilización de glucosa plasmática (k_{out}), descrita en texto como reducción de GPA (Ec. 1). S_{max} representa la estimulación máxima, SC_{50} es la concentración de Compuesto (I) asociada con estimulación semi-máxima y γ representa un parámetro de sigmoidicidad en la función de tipo Hill (Ec. 2).

$$\frac{dFPG}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(t) \cdot FPG$$

Ec. 1.

donde

$$S(t) = 1 + \frac{S_{\max} \cdot C_p^r}{SC_{50}^r + C_p^r}$$

Ec. 2.

Los perfiles medios de glucosa plasmática en ayunas a partir de 6 semanas antes de la dosificación (tiempo 0) hasta 26 semanas de tratamiento para los 5 grupos de tratamiento se indican en la Figura 2. El modelo PK/PD acomoda la naturaleza íntegra de la respuesta de la glucosa plasmática en ayunas a lo largo de la duración del período de estudio, como lo pone en evidencia el estrecho acuerdo entre las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas predichas (Figura 2). Se incorporó en el modelo un tiempo de retardo estimado (292 horas) entre la primera dosis y el comienzo de la respuesta. El tiempo de retardo permite al modelo describir el lento comienzo de acción del Compuesto (I) observado a lo largo de las 4 primeras semanas de dosificación.

Las concentraciones de glucosa en plasma ajustadas en estado estacionario reflejan la diferencia en la respuesta a la dosis diaria total variable así como diferentes frecuencias de dosificación (es decir, una frente a dos veces diarias) (Figura 2). Los valores estimados de los parámetros farmacodinámicos se indican en la Tabla siguiente:

Parámetro	Estimación	CV%
k_{in} , mg/dl de GPA por h	0,54	4,5
k_{out} , h^{-1}	0,0023	4,5
$S_{\max}$	0,44	7,1
SC_{50}	51,4	10,7
Γ	3,1	36,6

Basándose en estos datos, la $S_{\max}$ del modelo sugiere una reducción máxima de GPA de 160 mg/dl.

Aunque son evidentes unas reducciones clínicamente significativas en la glucemia con la dosificación una vez al día del Compuesto (I), la observación del estudio 024 de que la dosificación dos veces al día tendía a ser más eficaz que una vez al día, puede explicarse por diferencias en los perfiles de concentración-tiempo del Compuesto (I) a lo largo de estos regímenes de dosificación. Después de la dosificación dos veces al día de 4 mg, las concentraciones de Compuesto I permanecen por encima de SC_{50} durante aproximadamente 21 horas, comparadas con sólo 14 horas después de la dosificación una vez al día con 87 mg (Figura 1).

Conclusión

Los efectos diferenciales sobre la reducción de GPA después de la dosificación una frente a dos veces al día están bien descritos con un modelo PK/PD.

Referencias

D'Argenio, DZ y **Schumitzky**, A (1979). A Program Package for Simulation and Parameter Estimation in Pharmacokinetics. *Computer Programs in Biomedicine*. **9**: 115-1134.

Dayneka NL, **Garg** V y **Jusko** WJ (1993). Comparison of Four Basic Models of Indirect Pharmacodynamic Responses, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. **Vol 21 (Nº 4)**: 457-458.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de dosificación unitaria y destinada a administración oral que comprende 2 a 12 mg de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, dosificación que proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de al menos 50 ng/ml a lo largo de un período de hasta 24 horas.
- 10 2. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, cuya composición comprende 4 a 8 mg de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 3. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, cuya composición proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de al menos 50 ng/ml a lo largo de un período de 16 horas.
- 20 4. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, cuya composición proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de al menos 50 ng/ml a lo largo de un período de 12 horas.
- 25 5. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuya composición proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona dentro del intervalo de 50 ng/ml a 200 ng/ml.
- 30 6. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 5, cuya composición proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona dentro del intervalo de 50 ng/ml a 120 ng/ml.
- 35 7. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 5, cuya composición proporciona una concentración plasmática de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona dentro del intervalo de 90 ng/ml a 110 ng/ml.
8. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, en forma de comprimido o de cápsula.
9. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona está en forma de una sal maleato.
- 40 10. Uso de una composición farmacéutica de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de Tipo 2 y condiciones asociadas con diabetes mellitus.

Figura 1: Concentraciones en estado estacionario simuladas de Compuesto (I) (parte superior) y M10 (parte inferior) a lo largo de un intervalo de dosificación de 24 horas después de dosis diarias totales de 4 mg y 8 mg de Avandia

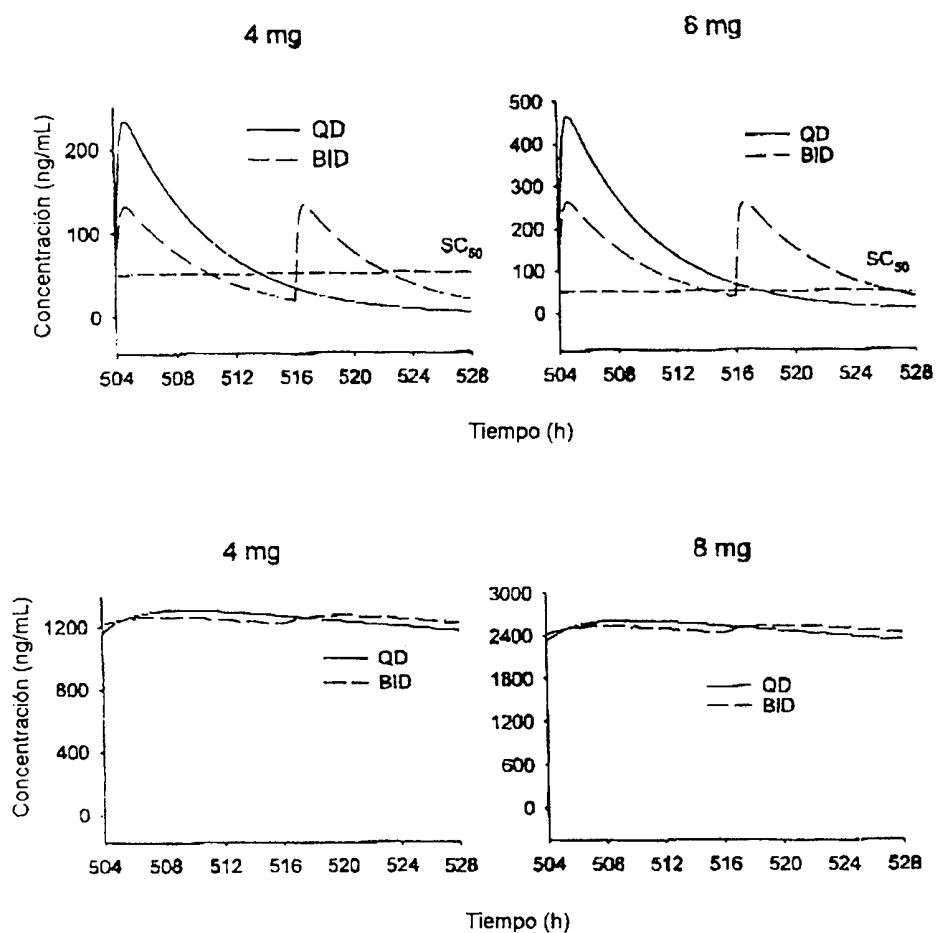
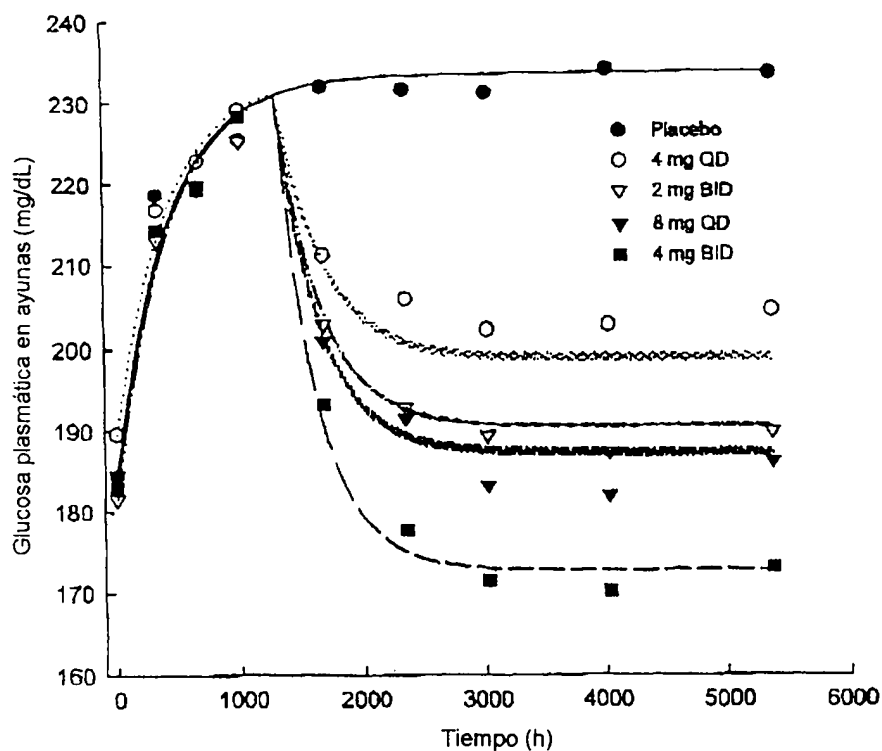


Figura 2: Concentraciones medias observadas de glucosa en ayunas y concentraciones medias predichas de glucosa plasmática en ayunas frente al tiempo, basadas en la modelación de PK/PD del efecto de concentraciones de Compuesto (I) por régimen después de la administración de Avandia



Los símbolos representan GPA observadas, las líneas representan GPA predichas.

Escala de tiempo relacionada con la definición del estudio:

0 h = - 6 semanas

1008 h = 0 semanas (iniciación de la primera dosis)

1680 h = 4 semanas