(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 929 994**

(51) Int. CI.:

A61K 31/53 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2019 PCT/US2019/035789**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019 WO19236844**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2019 E 19739429 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022 EP 3801542**

(54) Título: **Métodos de tratamiento de sujetos que padecen diabetes con enfermedad renal crónica**

(30) Prioridad:

06.06.2018 US 201862681391 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2022

(73) Titular/es:

POXEL SA (100.0%)
Immeuble Le Sunway 259-261 Avenue Jean Jaurès
69007 Lyon, FR

(72) Inventor/es:

SYMONDS, BILL;
PISCITELLI, STEVE;
SEGAL, KAREN;
HOLDER, RUBY;
BOZEC, SOPHIE;
BOLZE, SEBASTIEN;
FOUQUERAY, PASCALE;
ARBET-ENGELS, CHRISTOPHE;
DUBOURG, JULIE;
STRUMPH, PAUL;
SWIFT, BRANDON DALE y
FLETCHER, MARGARET SMITH

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Métodos de tratamiento de sujetos que padecen diabetes con enfermedad renal crónica

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad renal crónica (ERC).

Antecedentes

Los trastornos metabólicos afectan al proceso metabólico normal de un paciente e incluyen prediabetes y diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico a largo plazo que se caracteriza por niveles altos de azúcar en la sangre, resistencia a la insulina y una insuficiencia relativa de insulina. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 está aumentando en todo el mundo con aproximadamente 451 millones de adultos afectados por la diabetes en 2017, se prevé que este número aumente a 693 millones de adultos en 2045. Esta epidemia global de diabetes impone una enorme carga individual, social y económica, especialmente en presencia de complicaciones polivalentes de la diabetes. La prediabetes es el estadio precursor previo a la diabetes mellitus en la que no están presentes todos los síntomas necesarios para diagnosticar la diabetes, y el nivel de azúcar en sangre es más alto de lo normal pero no lo suficientemente alto como para considerarse diabetes. La prediabetes se asocia con obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos altos y/o colesterol HDL bajo e hipertensión. Por lo tanto, es una diátesis o síndrome metabólico que generalmente no implica síntomas, sino solamente un nivel alto de azúcar en sangre como único signo. La diabetes tipo 1, conocida anteriormente como diabetes juvenil o diabetes insulinodependiente, es una afección crónica en la que el páncreas produce poca o nada de insulina.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección caracterizada por una pérdida gradual de la función renal con el tiempo. Se estima que entre el 30 % y el 50 % de todas las personas con diabetes padecen enfermedad renal crónica: más del 40 % de los sujetos con ERC también tienen DM2. Además, la diabetes es la causa subyacente más frecuente de ERC y enfermedad renal en estadio terminal (ERT), estando la DM2 presente en más del 50 % de los casos incidentes de ERT. Consúltese Tuttle, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [Enfermedad renal diabética: un informe de una Conferencia de Consenso de la ADA], Diabetes Care. 2014; 37 (10): 2864–2883.

La enfermedad renal diabética es una enfermedad crónica progresiva con opciones terapéuticas limitadas. El estándar de atención para esta población incluye la terapia con un inhibidor del sistema de renina angiotensina (RAS) para la protección renal y el cuidado de la diabetes, incluyendo el manejo de la hiperglucemia y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, ya que generalmente se acepta que la concomitancia de la ERC avanzada y la DM2 presenta un riesgo cardiovascular (CV) muy acelerado. Palsson R, Patel UD, Cardiovascular complications of diabetic kidney disease [Complicaciones cardiovasculares de la enfermedad renal diabética], Adv. Chronic. Kidney Dis. 2014; 21 (3): 273-80. De hecho, la mortalidad excesiva entre los pacientes con diabetes parece estar limitada en gran medida al subgrupo con enfermedad renal y se explica por su alta carga de enfermedad cardiovascular.

Está claro que el grado de anomalía glucémica predice el desarrollo de nefropatía, y el control glucémico intensivo y sostenido protege contra el desarrollo de complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, está menos claro el impacto a largo plazo del control glucémico intensivo sobre los resultados clínicos en la población de pacientes con DM2 coincidente y ERC clínicamente significativa. A pesar de la disponibilidad de más de 15 clases de fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM2, muchas de estas terapias no se recomiendan o requieren reducciones significativas de la dosis en presencia de ERC moderada o grave concomitante.

Pirags et al. (Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012, vol.14, n.º 9, págs. 852-858) y Vuylsteke et al. (Drugs in R&D, 2015, vol.15, 227-232) desvelan que la imeglimina es un nuevo agente que se está desarrollando para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Bezold et al. (Tesis Doctoral (2010), Comparing the effects of oral therapy with metformin and EMD 387008 to renal damage in the Animal Model of the Diabetic ZDF Rate [Comparación de los efectos de la terapia oral con metformina y EMD 387008 en el daño renal en el modelo animal de la tasa de ZDF diabético]) es una memoria de tesis que trata del efecto de la imeglimina y metformina en el desarrollo y progresión de los daños renales usando parámetros mofológicos y funcionales. De manera más precisa Bezold pretende evaluar los posibles efectos de la metformina e imeglimina en la aparición de la nefropatía en el modelo de la tasa de ZDF diabético.

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar mejores opciones de tratamiento para pacientes diabéticos con ERC, en particular ERC moderada o grave.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa las concentraciones plasmáticas medias geométricas de imeglimina en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal, después de 1000 mg de imeglimina una vez al día (QD), todos los días en un estudio de fase 1 (escala lineal).

La Figura 2 representa las concentraciones plasmáticas medias geométricas de imeglimina en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal, después de 1000 mg de imeglimina una vez al día, el día 1 en un estudio de fase 1 (escala semilogarítmica).

La Figura 3 representa las concentraciones plasmáticas medias geométricas de imeglimina en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal, después de 1000 mg una vez al día de imeglimina el día 8 en un estudio de fase 1 (escala semilogarítmica).

La Figura 4 representa las concentraciones plasmáticas medias geométricas de imeglimina en sujetos con función renal normal frente a insuficiencia renal grave, después de 500 mg de imeglimina dos veces al día (BID) todos los días en un estudio de fase 1 (escala lineal).

La Figura 5 representa cambios ajustados con placebo en HbA1c en tres grupos de dosis en un estudio de Fase 2b en sujetos japoneses con DM2.

La Figura 6 representa cambios ajustados con placebo en HbA1c de acuerdo con la línea base de HbA1c en tres grupos de dosis en un estudio de Fase 2b en sujetos japoneses con DM2.

Las Figuras 7A y 7B representan porcentajes de terapia de rescate y porcentajes de respondedores en un estudio de fase 2b en sujetos japoneses con DM2.

La Figura 8 representa la disminución ajustada con placebo en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) en tres grupos de dosis en un estudio de fase 2b en sujetos japoneses con DM2.

La Figura 9 representa diagramas de barras de simulaciones de AUC_{ss24} siguiendo los regímenes de dosificación de imeglimina recomendados en sujetos con diversos estadios de la función renal.

La Figura 10 representa las exposiciones diarias previstas en estado estacionario (media y DE) para un estudio de fase 1b y las exposiciones diarias reales en estado estacionario de un estudio de fase 2b anterior.

La Figura 11 representa las concentraciones máximas de imeglimina plasmática en el día 15 por tratamiento y estadio de ERC. Círculo continuo = media aritmética y X = media geométrica. El cuadro representa el primer cuartil (Q1), la media y el tercer cuartil (Q3). Los márgenes escasos representan la observación mínima dentro del límite inferior y la observación máxima dentro del límite superior. El límite inferior y superior se definen como Q1-1.5*(Q3-Q1) y Q3+1.5*(Q3-Q1), respectivamente.

La Figura 12 representa el área de imeglimina del día 15 bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo (AUC) por tratamiento y estadio de ERC. Círculo continuo = media aritmética y X = media geométrica. El cuadro representa el primer cuartil (Q1), la media y el tercer cuartil (Q3). Los márgenes escasos representan la observación mínima dentro del límite inferior y la observación máxima dentro del límite superior. El límite inferior y superior se definen como Q1-1.5*(Q3-Q1) y Q3 + 1.5*(Q3-Q1), respectivamente.

Sumario

La invención se refiere a la imeglimina para usarla como se indica en las reivindicaciones. En particular, la invención se refiere a la imeglimina para usarla en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un ser humano que tiene una afección renal crónica tal como un estadio 3A, estadio 3B o estadio 4 de la enfermedad renal crónica. En una realización particular, la imeglimina se usa para mejorar el control glucémico en dicho sujeto. Dicho sujeto puede tener una afección médica preexistente adicional, p. ej. como las que se indican en las reivindicaciones.

Descripción detallada

Las referencias a los métodos de tratamiento en los siguientes párrafos de esta descripción han de interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usarlos en un método para tratar el cuerpo humano con terapia (o para diagnóstico si es conveniente).

Para que la presente divulgación pueda entenderse con mayor facilidad, se definen ciertos términos en primera instancia. Tal como se utiliza en esta solicitud, salvo que se indique expresamente lo contrario en este documento, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se establece a continuación. Se establecen definiciones adicionales a lo largo de la solicitud.

En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "un" (o "una"), así como los términos "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en este documento. En ciertos aspectos, el término "un" o "una" significa "individual". En otros aspectos, el término "un" o "una" incluye "dos o más" o "múltiples".

Además, "y/o" debe tomarse cuando se usa en este documento como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" como se usa en una frase como "A y/o B" en este documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, el término

"y/o" como se usa en una frase como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que se refiere la presente descripción.

El término "aproximadamente" como se usa en relación con un valor numérico en toda la memoria y las reivindicaciones denota un intervalo de precisión familiar y aceptable para una persona experta en la técnica. Tal intervalo de precisión es ± 10 %.

El término "período de tratamiento" significa el período de tiempo durante el cual se administra el fármaco a un sujeto y se miden ciertos parámetros del sujeto y se comparan con los valores de la línea base. Por ejemplo, el período de tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 2 años. En algunas formas de realización, el período de tratamiento puede ser de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 24, aproximadamente 52, aproximadamente 76 o aproximadamente 104 semanas. La eficacia del fármaco se puede evaluar midiendo ciertos parámetros y calculando los cambios desde el valor de la línea base durante el período de tratamiento. Los parámetros de eficacia incluyen, pero no se limitan a, la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) una vez sustraído el placebo y la disminución de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) una vez sustraído el placebo.

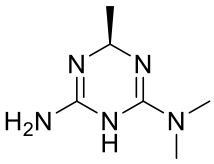
El término "AUC", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de una gráfica de concentración plasmática frente al tiempo después de la administración de un fármaco.

La presente divulgación también describe un método de uso de imeglimina para tratar sujetos con prediabetes o diabetes mellitus y ERC en estadio 3B o estadio 4. La presente divulgación describe un método de uso de imeglimina para tratar sujetos con DM2 y ERC en estadio 3B o en estadio 4. La presente divulgación también describe un método de uso de imeglimina para tratar sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y ERC en estadio 3B o estadio 4.

El manejo de la hiperglucemia representa un desafío particular en sujetos con enfermedad renal diabética. Debido a la pérdida de la función renal en estos sujetos, muchas de las clases aprobadas de terapias antihiperglucémicas que se eliminan por vía renal requieren dosis reducidas o no se recomiendan. Por lo tanto, las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de la diabetes en sujetos con enfermedad renal y ERC particularmente moderada o grave son limitadas. La insulina y los secretagogos de insulina seleccionados, como las medicaciones con sulfonilurea, se utilizan con frecuencia en esta población; sin embargo, la eliminación de insulina prolonga la duración de la acción de la misma y, por lo tanto, aumenta el riesgo de episodios de hipoglucemia, incluyendo la hipoglucemia grave. Teniendo en cuenta el riesgo sustancial de hipoglucemia del control glucémico intensivo en pacientes con ERC, las directrices clínicas recientes recomiendan un objetivo de HbA1c del 7.0 % en presencia de ERC moderada o grave. Consúltense las Normas de atención médica en diabetes de la Asociación Estadounidense de Diabetes — 2018.

La mayoría de las terapias antihiperglucémicas aprobadas pueden usarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de solo 45 ml/min/1.73 m^2 (es decir, hasta el estadio 3A de ERC). Sin embargo, la mayoría de las terapias tienen dosis reducidas o están contraindicadas en la ERC en estadios 3B y 4 (eGFR 15-44 ml/min/1.73 m^2) que afectan aproximadamente a 200.000 casos incidentes al año con una prevalencia de casi dos millones de casos en los Estados Unidos. Por ejemplo, la metformina está contraindicada en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml/minuto/1.73 m^2, y no se recomienda para pacientes con una eGFR entre 30-44 ml/minuto/1.73 m^2. Además, para muchos agentes terapéuticos que pueden usarse en pacientes diabéticos con ERC, a menudo pierden eficacia a medida que disminuye la función renal del paciente. En consecuencia, existe un conjunto limitado de opciones para pacientes que sean seguras y eficaces para el control glucémico, tomando en cuenta el número sustancial de pacientes con este grado de enfermedad renal diabética avanzada.

La imeglimina se da a conocer como 5,6-dihidro-4-dimetilamina-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina y se describe en las Patentes de los Estados Unidos N° 7,034,021, 7,452,883, 7,767,676, 7,501,511, 8,227,465, 8,791,115, 8,217,040, 8,461,331, 8,846,911, 9,035,048, 8,742,102, 8,592,370, 8,980,828, 8,742,103, 9,271,984 y 8,937,066. De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la imeglimina se puede denominar (6R)-N²,N²,6-trimetil-3,6-dihidro-1,3,5-triazina-2,4-diamina. El compuesto I se conoce además como imeglimina.



(I)

La imeglimina es la primera de una nueva clase de agentes antidiabéticos orales que contienen tetrahidrotriazina, con un mecanismo de acción único dirigido a la función y bioenergética de las mitocondrias.

La imeglimina se ha estudiado en sujetos con DM2 durante hasta 24 semanas como monoterapia y como agente

adicional a la metformina y sitagliptina. En cada estudio, la imeglimina fue bien tolerada con un perfil de seguridad comparable al del placebo y se observaron reducciones de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) una vez sustraído el placebo en el intervalo de -0.42 % a -0.72 % para la dosis de 1500 mg dos veces al día (BID).

La farmacocinética (PK) de la imeglimina se caracteriza por exposiciones inferiores a la proporcional a la dosis con dosis crecientes en el intervalo de 250 a 2000 mg, baja unión a proteínas (<8 % unida), sin metabolismo considerable en los ensayos in vitro estándar y eliminación renal como la principal vía de excreción.

Métodos de tratamiento

La presente divulgación se refiere a un método para utilizar imeglimina en el tratamiento de trastornos metabólicos en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad renal crónica.

En ciertos aspectos, los pacientes que pueden ser susceptibles al método de esta divulgación pueden tener o están en riesgo de tener una o más de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT), glucemia en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia en ayunas, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, nefropatía, microalbuminuria o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o de la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardiovasculares, isquemia tisular, pie o ulcus diabético, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad arterial periférica oclusiva, miocardiopatía (incluyendo, por ejemplo, miocardiopatía urémica), insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular, accidente cerebrovascular, lesiones por isquemia/reperfusión (renal, cardíaca, cerebral o hepática), fibrosis (renal, cardíaca, cerebral o hepática), remodelación vascular (renal, cardíaca, cerebral o hepática); una enfermedad diabética, especialmente diabetes mellitus tipo 2 (por ejemplo, como enfermedad subyacente).

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de prediabetes o diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de imeglimina, en donde el sujeto padece una enfermedad renal crónica. Es inesperado que la imeglimina proporcione seguridad y eficacia similares para pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave en comparación con pacientes con función renal normal.

En otro aspecto, la divulgación presentada proporciona un método para mejorar el control glucémico en un sujeto que tiene prediabetes o diabetes tipo 1 o tipo 2 que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de imeglimina, en donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica.

En otro aspecto, la divulgación presentada proporciona un método para mejorar el control glucémico en un sujeto que tiene prediabetes o diabetes tipo 1 o tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de imeglimina, en donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica.

En algunos aspectos, el sujeto tiene prediabetes. En algunas formas de realización, el sujeto tiene diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

En el contexto de la presente invención, el sujeto tiene diabetes mellitus tipo 2. Por consiguiente, la invención se refiere al uso de la imeglimina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un sujeto que tiene una enfermedad renal crónica.

En el contexto de la invención, se considera que un paciente tiene una enfermedad renal crónica si tiene anomalías de la función o estructura del riñón presentes durante más de 3 meses. La definición de ERC incluye a todos los individuos con marcadores de daño renal o aquellos con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de menos de 60 ml/min/1.73m^2 en al menos 2 ocasiones con 90 días de diferencia (con o sin marcadores de daño renal). Los marcadores de enfermedad renal pueden incluir: cistatina-C, albuminuria (relación albúmina/creatinina (ACR)> 3 mg/mmol), hematuria (u origen renal presunto o confirmado), anomalías electrolíticas debidas a trastornos tubulares, anomalías histológicas renales, anomalías estructurales detectadas por toma de imágenes (por ejemplo, riñones poliquísticos, nefropatía por reflujo) o antecedentes de trasplante de riñón.

En algunas formas de realización, la ERC se puede clasificar de acuerdo con la eGFR de los pacientes:

Estadios	Estadio de la función renal	eGFR
Estadio 1	función renal normal	90 o mayor
Estadio 2	pérdida leve de la función renal	60 a 89
Estadio 3A	pérdida leve a moderada de la función renal	45 a 59
Estadio 3B	pérdida moderada a grave de la función renal.	30 a 44
Estadio 4	pérdida grave de la función renal	15 a 29
Estadio 5	enfermedad renal en estadio terminal (ESRD)	Menos de 15

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene insuficiencia renal leve. En algunas formas de realización, el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 2.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene insuficiencia renal de leve a moderada. En algunas formas de realización, el sujeto tiene insuficiencia renal de moderada a grave. En algunas formas de realización, el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 3A (o estadio 3a). En algunas formas de realización, el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 3B (o estadio 3b). El estadio 3A y el estadio 3B se consideran en conjunto enfermedad renal crónica en estadio 3.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene insuficiencia renal grave. En algunas formas de realización, el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 4.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 3B o estadio 4.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene una eGFR de aproximadamente 45 ml/min/1.73 m^2 a aproximadamente 59 ml/min/1.73 m^2.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene una eGFR de aproximadamente 15 ml/min/1.73 m^2 a aproximadamente 44 ml/min/1.73 m^2.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene una eGFR de aproximadamente 15 ml/min/1.73 m^2 a aproximadamente 29 ml/min/1.73 m^2. En algunas formas de realización, el sujeto tiene una eGFR de aproximadamente 30 ml/min/1.73 m^2 a aproximadamente 44 ml/min/1.73 m^2.

En algunas formas de realización de la invención, el sujeto tiene una eGFR de aproximadamente 30 ml/min/1.73 m^2 a aproximadamente 59 ml/min/1.73 m^2.

En algunas formas de realización, la ERC se puede clasificar basándose en la relación de albúmina a creatinina (ACR) de los pacientes. La albuminuria es una excreción aumentada de albúmina en orina y un marcador de daño renal. Los individuos normales excretan cantidades muy pequeñas de proteína en la orina. La proporción de albúmina a creatinina (ACR) es un método para detectar proteínas elevadas. La ACR se calcula dividiendo la concentración de albúmina en miligramos por la concentración de creatinina en gramos. La albuminuria moderadamente aumentada, conocida como microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g), se refiere a la excreción de albúmina por encima del intervalo normal, pero por debajo del nivel de detección por las pruebas de proteína total. La albuminuria gravemente aumentada, conocida como macroalbuminuria (ACR> 300), se refiere a una mayor elevación de la albúmina asociada con una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno metabólico (por ejemplo, DM2) y enfermedad renal crónica, comprendiendo el método:

determinar la gravedad de la enfermedad renal crónica del sujeto;

determinar un régimen de dosificación eficaz de imeglimina para el sujeto en función de la gravedad de la enfermedad renal crónica; y

administrar imeglimina al sujeto de acuerdo con el régimen de dosificación.

En algunas formas de realización de la invención, el método comprende administrar oralmente a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de imeglimina. En algunas formas de realización de la invención, la imeglimina se puede administrar a un sujeto mediante una inyección, como una inyección intravenosa.

En algunas formas de realización, se tolera bien el tratamiento con imeglimina de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina, o un grupo de sujetos tratados con imeglimina, no experimentan un aumento en la frecuencia de acidosis láctica en comparación con antes de que el sujeto o grupo de sujetos iniciara el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no experimentan un aumento o elevación del lactato plasmático en comparación con el estado previo a que el sujeto o grupo de sujetos iniciaran el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no experimentan un aumento o elevación en el lactato plasmático por encima de un umbral de 3 mmol/l (27 mg/dl) en comparación con el estado previo a que el sujeto o grupo de sujetos iniciaran el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no

tienen una mayor o menor probabilidad de experimentar un aumento o elevación del lactato plasmático que los sujetos tratados con placebo o los sujetos tratados con un segundo agente farmacéutico, incluyendo los agentes antidiabéticos ejemplares descritos en este documento, en comparación con el estado previo a que el sujeto o grupo de sujetos iniciaran el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina tienen una frecuencia similar o la misma de eventos adversos emergentes del tratamiento que un sujeto o grupo de sujetos tratados con placebo.

En algunas formas de realización, el sujeto o grupo de sujetos tratados con imeglimina de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento tiene o tienen una afección médica preexistente. En algunas formas de realización, la afección médica preexistente no es una enfermedad renal crónica.

En algunas formas de realización, una o más afecciones preexistentes de un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no empeora o no empeoran en gravedad o sintomatología después del tratamiento con imeglimina en comparación con lo que se esperaría si el sujeto o grupo de sujetos tomara un segundo agente farmacéutico, incluyendo los agentes antidiabéticos ejemplares descritos en este documento.

En algunas formas de realización, un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no experimentan un aumento en uno o más síntomas de una o más afecciones médicas preexistentes del sujeto o sujetos en comparación con el estado previo a que el sujeto o los sujetos iniciaran el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización, una o más afecciones preexistentes de un sujeto tratado con imeglimina o un grupo de sujetos tratados con imeglimina no empeora o no empeoran en gravedad o sintomatología después del tratamiento con imeglimina. En algunas formas de realización, una o más afecciones preexistentes del sujeto tratado con imeglimina o del grupo de sujetos no empeora o no empeoran en gravedad o sintomatología después del tratamiento con imeglimina en comparación con el estado previo a que el sujeto o los sujetos iniciaran el tratamiento con imeglimina.

En algunas formas de realización de la invención, la afección médica preexistente adicional del paciente se selecciona entre hiperpotasemia, hipertensión, trastornos cardíacos, trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos sanguíneos y del sistema linfático (como anemia), trastornos oculares, trastornos endocrinos o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno cardíaco. En algunas formas de realización, los trastornos cardíacos se seleccionan entre enfermedad de las arterias coronarias, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno gastrointestinal. En algunas formas de realización, los trastornos gastrointestinales se seleccionan entre dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, reflujo gastroesofágico, indigestión, náuseas/vómitos o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno del sistema nervioso. En algunas formas de realización, los trastornos del sistema nervioso se seleccionan de neuropatía diabética, neuropatía periférica o combinaciones de las mismas.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno sanguíneo y del sistema linfático. En algunas formas de realización, los trastornos sanguíneos y del sistema linfático se seleccionan entre anemia, anemia perniciosa, anemia dependiente de vitamina B12, deficiencia de vitamina B12 o combinaciones de las mismas.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno ocular. En algunas formas de realización, los trastornos oculares se seleccionan entre glaucoma, cataratas o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, la afección médica preexistente es un trastorno endocrino o del metabolismo. En algunas formas de realización, los trastornos endocrinos o del metabolismo se seleccionan entre diabetes, gota, hiperuricemia, aumento de urato, hipoparatiroidismo secundario o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización de la invención, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 500 mg a 3000 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1750 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2250 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2500 mg a aproximadamente 3000 mg o de aproximadamente 2750 mg a aproximadamente 3000 mg.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 500 mg a 2750 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2250 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1750 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente

500 mg a aproximadamente 1250 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 3000 mg, o en un intervalo entre dos cualesquiera de los valores anteriores.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1250 mg, de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 1750 mg o de aproximadamente 1400 mg a aproximadamente 1600 mg.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 1000 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 1500 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de aproximadamente 2000 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de 1000 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de 1500 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra por día es de 2000 mg.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto diabético con ERC por día puede ser sustancialmente la misma que la cantidad que se administra a un sujeto diabético con función renal normal.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto diabético con ERC por día es menor que la cantidad que se administra a un sujeto diabético con función renal normal.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto diabético con ERC (por ejemplo, ERC en estadio 3B o ERC en estadio 4) por día es aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 100 % de la cantidad que se administra a un sujeto diabético con función renal normal, o en un intervalo entre dos valores precedentes cualesquiera, por ejemplo, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 % de la cantidad que se administra a un sujeto diabético con función renal normal.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto diabético con ERC (por ejemplo, ERC en estadio 3B o ERC en estadio 4) por día es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % de la cantidad que se administra a un sujeto diabético con función renal normal.

En algunas formas de realización, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto diabético con ERC (por ejemplo, ERC en estadio 3B o ERC en estadio 4) por día es de aproximadamente 750 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 2000 mg o en un intervalo entre dos valores precedentes cualesquiera.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra sin una comida o antes de una comida. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra más de dos horas antes de una comida. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra con una comida. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra más de dos horas después de una comida.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra una vez al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra dos veces al día.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 500 mg dos veces al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 750 mg dos veces al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 1000 mg dos veces al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 1500 mg dos veces al día.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 750 mg una vez al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 1000 mg una vez al día. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra a un sujeto aproximadamente 1500 mg una vez al día.

En el contexto de la invención, el sujeto es un ser humano.

En algunas formas de realización, el sujeto es un hombre. En algunas formas de realización, el sujeto es una mujer.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de aproximadamente 18 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene menos de aproximadamente 18 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18 años, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 años o entre aproximadamente 12 y aproximadamente 18 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de aproximadamente 20 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de aproximadamente 25 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de aproximadamente 30 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de aproximadamente 35 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 40 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 45 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 50 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 55 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 60 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 65 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 70 años. En algunas formas de realización, el sujeto tiene más de 75 años.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra en forma de base libre. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando la imeglimina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, la sal puede incluir sales de ácido inorgánico, sales con ácido orgánico y sales con aminoácido ácido. Ejemplos útiles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Ejemplos útiles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra en forma de sal hidrocloruro. Como se describe en el presente documento, la cantidad de imeglimina que se administra a un sujeto se refiere a la cantidad de base libre de imeglimina. Los ejemplos descritos en el presente documento pueden hacer referencia a "imeglimina" cuando se utilizó hidrocloruro de imeglimina.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de la línea base de aproximadamente 6.8 % a aproximadamente 12.0 %.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) basal de aproximadamente 7.0 %, aproximadamente 8.0 %, aproximadamente 9.0 %, aproximadamente 10.0 %, aproximadamente 11.0 % o aproximadamente 12.0 % o en un intervalo entre dos valores cualesquiera de los anteriores.

La eficacia de la imeglimina se puede evaluar midiendo el cambio en ciertos parámetros para el sujeto durante un período de tratamiento. El cambio una vez sustraído el placebo o el cambio ajustado con placebo desde el valor de la línea base se refiere a la diferencia entre el cambio para los sujetos que reciben imeglimina y el cambio para los sujetos que reciben placebo. En algunas formas de realización, el cambio desde la línea base se calcula usando medias de mínimos cuadrados (medias LS).

La evaluación primaria de la eficacia de imeglimina se basa en el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Los criterios principales son el cambio en la HbA1c desde la línea base hasta el final del período de tratamiento en comparación con el placebo.

En algunas formas de realización, el sujeto experimenta una disminución en el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento. En algunas formas de realización, la disminución en el porcentaje de HbA1c una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -0.5 % a aproximadamente -1.2 %. En algunas formas de realización, la disminución del porcentaje de HbA1c una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -0.6 % a aproximadamente -1.1 %, de aproximadamente -0.7 % a aproximadamente -1.0 %, o de aproximadamente -0.8 % a aproximadamente -0.9 %.

En algunas formas de realización, la disminución del porcentaje de HbA1c una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es aproximadamente -0.5 %, aproximadamente -0.6 %, aproximadamente -0.7 %, aproximadamente -0.8 %, aproximadamente -0.9 %, aproximadamente -1.0 %, aproximadamente -1.1 % o aproximadamente -1.2 % o en un intervalo entre dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas formas de realización, la disminución en el porcentaje de HbA1c una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es aproximadamente del -0.8 %. En algunas formas de realización, la disminución en el porcentaje de HbA1c una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -1.0 %.

En algunas formas de realización, el sujeto experimenta una disminución en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) una vez sustraído el placebo. En algunas formas de realización, la disminución de la FPG una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -20 mg/dl a aproximadamente -30 mg/dl. En algunas formas

de realización, la disminución de la FPG una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -21 mg/dl a aproximadamente -28 mg/dl, de aproximadamente -22 mg/dl a aproximadamente -27 mg/dl, de aproximadamente -23 mg/dl a aproximadamente -26 mg/dl, o de aproximadamente -24 mg/dl a aproximadamente -25 mg/dl.

En algunas formas de realización, la disminución de FPG una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es aproximadamente -20 mg/dl, aproximadamente -21 mg/dl, aproximadamente -22 mg/dl, aproximadamente -23 mg/dl, aproximadamente -24 mg/dl, aproximadamente -25 mg/dl, aproximadamente -26 mg/dl, aproximadamente -27 mg/dl, aproximadamente -28 mg/dl, aproximadamente -29 mg/dl o aproximadamente -30 mg/dl o en un intervalo entre dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas formas de realización, la disminución en la glucosa plasmática en ayunas una vez sustraído el placebo durante un período de tratamiento es de aproximadamente -25 mg/dl.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene exposiciones diarias en estado estacionario de imeglimina ($AUC_{24,ss}$) de aproximadamente 10 µg·h/ml a aproximadamente 100 µg·h/ml. En algunas formas de realización, el sujeto tiene exposiciones diarias en estado estacionario de imeglimina ($AUC_{24,ss}$) de aproximadamente 10 µg·h/ml, aproximadamente 15 µg·h/ml, aproximadamente 20 µg·h/ml, aproximadamente 25 µg·h/ml, aproximadamente 30 µg·h/ml, aproximadamente 35 µg·h/ml, aproximadamente 40 µg·h/ml, aproximadamente 45 µg·h/ml, aproximadamente 50 µg·h/ml, aproximadamente 55 µg·h/ml, aproximadamente 60 µg·h/ml, aproximadamente 65 µg·h/ml, aproximadamente 70 µg·h/ml, aproximadamente 75 µg·h/ml, aproximadamente 80 µg·h/ml, aproximadamente 90 µg·h/ml, aproximadamente 100 µg·h/ml o en un intervalo entre dos cualesquiera de los valores anteriores.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene exposiciones diarias en estado estacionario de imeglimina ($AUC_{24,ss}$) de aproximadamente 10 µg·h/ml a aproximadamente 50 µg·h/ml, de aproximadamente 10 µg·h/ml a aproximadamente 40 µg·h/ml, de aproximadamente 10 µg·h/ml a aproximadamente 30 µg·h/ml, o de aproximadamente 10 µg·h/ml a aproximadamente 20 µg·h/ml. En algunas formas de realización, el sujeto tiene exposiciones diarias en estado estacionario de imeglimina ($AUC_{24,ss}$) de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 80 µg·h/ml, de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 70 µg·h/ml, de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 60 µg·h/ml, de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 50 µg·h/ml, de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 40 µg·h/ml, o de aproximadamente 20 µg·h/ml a aproximadamente 30 µg·h/ml.

En algunas formas de realización, el sujeto ha recibido tratamiento antidiabético previo, por ejemplo, tratamiento para diabetes mellitus tipo 2.

El tratamiento previo puede ser agentes antidiabéticos adecuados, que incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un inhibidor 1 o 2 de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α-amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de α-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPARγ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hrtiosal y compuestos descritos por Zhang, S., et al., Drug Discovery Today [Descubrimiento de fármacos en la actualidad], 12 (9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, Reservatrol), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un secreatagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la quinasa amino terminal c-jun (INK), insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2, un activador de la glucoquinasa y un inhibidor del transportador de sodio y glucosa (SGLT2 o SGLT1/2).

En algunas formas de realización, el sujeto no ha recibido tratamiento antidiabético previo, por ejemplo, un tratamiento para diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, la imeglimina se administra con un segundo agente farmacéutico. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra concomitantemente con el segundo agente farmacéutico. En algunas formas de realización, la imeglimina se administra secuencialmente con el segundo agente farmacéutico.

En algunas formas de realización, el segundo agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en una insulina, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una biguanida, un agonista de la dopamina, un inhibidor de la DPP-4, un péptido similar al glucagón, una meglitinida, un inhibidor del transportador de sodio y glucosa (SGLT2 o SGLT1/2), una sulfonilurea y una tiazolidindiona.

Los segundos agentes farmacéuticos pueden incluir agentes antidiabéticos ejemplares descritos en este documento. Los segundos agentes farmacéuticos también pueden incluir: inhibidores de alfa-glucosidasa, por ejemplo, acarbosa (Glucor®) y miglitol (Diastabol®); sensibilizantes a la insulina, por ejemplo, tiazolidindionas (TZD), tales como

pioglitazona (Actos®) y rosiglitazona (Avandia®); agentes que reducen la glucogénesis, por ejemplo, biguanidas, tales como metformina (Glucophage®, Stagid®); sulfonilureas (SU) como carbutamida (Glucidoral®), glibenclamida/gliburida (Daonil®, Euglucan®), glibomurida (Glutril®), gliclazida (Diamicron®), glimepirida (Amarel®), glipizida (Glibenese®), clorpropamida y tolazamida; meglinidas como repaglinida (NovoNorm®); agonistas de la dopamina, como bromocriptina; inhibidores de DPP-4 tales como alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina o vildagliptina; inhibidores del transportador de sodio y glucosa (SGLT2 o SGLT 1/2) como dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina.

En algunas formas de realización, el segundo agente farmacéutico es un inhibidor de DPP-4. En algunas formas de realización, el segundo agente farmacéutico es sitagliptina.

En algunas formas de realización, el segundo agente farmacéutico es metformina.

En algunas formas de realización, el tratamiento antidiabético anterior, por ejemplo, el tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, no proporciona un control adecuado o no controla adecuadamente el trastorno metabólico del sujeto. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico es diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, el tratamiento antidiabético anterior no proporciona un control adecuado o no controla adecuadamente los parámetros glucémicos del sujeto, los parámetros no glucémicos o ambos. En algunas formas de realización, el sujeto no está adecuadamente controlado por el tratamiento antidiabético previo definido por una HbA1c de no menos de aproximadamente 7.5 % o por una HbA1c de 7.5 % a 10 %.

En algunas formas de realización, el tratamiento antidiabético anterior es una monoterapia. En algunas formas de realización, la monoterapia incluye un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en una insulina, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una biguanida, un agonista de la dopamina, un inhibidor de la DPP-4, un péptido similar al glucagón, una meglitinida, un inhibidor del transportador de sodio y glucosa (SGLT2 o SGLT1/2), una sulfonilurea y una tiazolidindiona. En algunas formas de realización, la monoterapia es un agente farmacéutico que incluye los ejemplos de agentes antidiabéticos descritos en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1

Efecto comparativo de la imeglimina, metformina y fenformina sobre los riesgos de acidosis láctica en el modelo de rata con insuficiencia renal aguda (IRA)

La metformina está asociada con el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal y/o cardíaca. La acumulación plasmática de metformina en la insuficiencia renal es un factor de riesgo para el desarrollo de esta acidosis láctica. La insuficiencia renal aguda (IRA) se puede inducir en ratas con gentamicina, que produce necrosis directa de las células tubulares y también puede provocar una disminución del flujo sanguíneo renal.

Se completó un estudio que tuvo por objetivo investigar el riesgo de inducción de acidosis láctica en ratas con disfunción renal aguda después del tratamiento con imeglimina, en comparación con las biguanidas metformina y fenformina.

Las ratas desarrollaron insuficiencia renal después de la administración de gentamicina (200 mg/kg s.c.), seguida de aleatorización: Normal (creatinina < 0.6 mg/dl), Moderada (0.6 mg/dl < creatinina < 2 mg/dl) e insuficiencia renal grave (creatinina > 2 mg/dl). La gentamicina se administró por vía subcutánea (volumen de administración: 1 ml/kg de peso) una vez al día durante 4 días. Se evaluó el nivel de creatinina, correlacionado con el grado de insuficiencia renal, para cada rata 7 días después de la primera inyección de gentamicina. Después de la administración de gentamicina, la insuficiencia renal provocó el desarrollo de niveles de creatinina sérica de 1 a 3 mg/dl frente a 0.5 mg/dl en ratas normales. El nivel de creatinina se determinó en Monarch Chemistry Systems utilizando la prueba IL de creatinina en muestras de plasma de rata. Este análisis monocromático se basa en la formación de un complejo de color rojo entre la creatinina y el ácido pícrico en condiciones alcalinas.

Se administraron imeglimina, metformina o fenformina de manera intravenosa disueltas en solución salina a una velocidad constante de 8 ml/h/kg durante 180 minutos. Las dosis fueron 100 mg/h/kg (imeglimina y metformina) y 50 mg/h/kg (fenformina) para el grupo Normal, y 25, 50, 75, 100 mg/h/kg (imeglimina y metformina) y 25, 50 mg/h/kg (fenformina) para los grupos Moderado y Grave.

En ratas normales, la perfusión de imeglimina a la dosis de 100 mg/h/kg redujo significativamente la glucosa plasmática a partir de 60 minutos (6.5 ± 0.4 frente a 7.6 ± 0.4 mmol/l t basal $p < 0.001$). Se observó el mismo efecto después de la infusión de fenformina a 50 mg/h/kg o metformina a 100 mg/kg/h. Sin embargo, esta disminución de la glucosa plasmática fue más marcada en el tiempo (180 minutos) 2.9 ± 1 mmol/l después de fenformina frente a 5.4 ± 0.4 mmol/l después de imeglimina y 4 ± 0.7 mmol/l después de metformina. Este efecto hipoglucemiante se obtuvo con el mismo nivel de concentración plasmática de imeglimina (65.16 ± 15.8 µg/ml) y metformina (84.77 ± 12.27 µg/ml).

En ratas con IRA leve o alta, la disminución de la glucosa plasmática con imeglimina fue significativa y dependiente del tiempo. Sin embargo, a diferencia de la metformina y la fenformina, no se observó hipoglucemia grave con imeglimina. La fenformina y la metformina disminuyeron la glucosa plasmática gradualmente hasta 120 minutos;

posteriormente se presentó una fuerte caída en la glucosa plasmática, 1.9 ± 1 mmol/l para metformina y 2.4 ± 1.1 mmol/l para fenformina.

En ratas normales, la metformina a 100 mg/h/kg y la fenformina a 50 mg/h/kg aumentaron significativamente la lactatemia. La fenformina indujo una mayor producción de lactato que la metformina (9.4 ± 2.1 frente a 4.6 ± 0.4 mmol/l). La imeglimina no cambió el nivel de lactato plasmático. En ratas IRA, el tratamiento con metformina y fenformina aumentó significativamente el lactato plasmático. Este efecto sobre el lactato plasmático fue dependiente de la dosis, sin embargo, también dependiente del tiempo. El aumento en el nivel de lactato plasmático inducido por metformina fue de mayor magnitud en las ratas con IRA alta que en las ratas con IRA leve según se define por los niveles de creatinina como se describe anteriormente. Al contrario de estas biguanidas, la imeglimina no aumentó significativamente el lactato plasmático en este modelo de rata IRA.

En ratas IRA, la metformina y la fenformina aumentaron significativamente la concentración plasmática de H^+. Este efecto apareció 2 horas después de la perfusión y fue dependiente de la dosis. Esta modificación del pH no pareció correlacionarse con el grado de gravedad de la IRA para ninguno de los compuestos. No se observaron signos de acidosis metabólica con el tratamiento con imeglimina.

En ratas con IRA, la perfusión de fenformina y metformina disminuyó significativamente la concentración plasmática de [HCO_3^-] y este efecto dependió de la gravedad de la IRA. En los grupos con alto nivel de creatinina, la [HCO_3^-] se redujo significativamente después de 100 mg/kg de metformina, 11.8 ± 1.1 frente a 22.8 ± 0.8 mmol/l en el control p <0.001 y después de fenformina a 50 mg/kg, 17.7 ± 1.3 frente a 22.8 ± 0.8 mmol/l en el control p <0.001. La imeglimina también disminuyó significativamente la [HCO_3^-] en plasma frente al período basal, pero no frente al grupo de control. Este efecto no dependió del grado de gravedad de la IRA ni de las concentraciones de los compuestos.

A partir de 50 mg/kg/h, la fenformina indujo un 85 % de mortalidad, que fue dependiente de la concentración plasmática de creatinina. Este efecto apareció exclusivamente en el grupo de creatinina plasmática alta. Las principales características bioquímicas de esta mortalidad fueron hipoglucemia, hiperlactatemia, descenso del pH plasmático (<7.2) y concentración de [HCO3-]. Estas alteraciones bioquímicas son las características fisiológicas de la acidosis láctica.

En el modelo de rata IRA, se observó una acumulación en plasma de metformina e imeglimina. Este efecto pareció depender de la dosis, pero también del grado de gravedad de la IRA. Se observó una relación directa significativa entre la metformina plasmática y la concentración plasmática de lactato, r = 0.758, p <0.001. Se presentó una correlación significativa similar entre la metformina plasmática y la concentración plasmática de H^+, r = 0.611, p <0.0156. No se observó una correlación significativa entre la concentración plasmática de imeglimina y los niveles plasmáticos de lactato o H^+.

La perfusión de metformina o fenformina en este modelo de rata con insuficiencia renal aguda indujo acidosis láctica. Este efecto secundario letal se caracterizó por un aumento dependiente de la dosis de lactato y H^+ plasmáticos y una disminución de los niveles de [HCO_3^-]. Se observó una relación significativa entre el nivel de lactato y la concentración plasmática de H^+.

Ejemplo 2

Un ensayo clínico de fase 1 para investigar la farmacocinética de la imeglimina en sujetos con insuficiencia renal en comparación con sujetos con función renal normal

Se completó un estudio de dosis oral múltiple, multicéntrico, de grupo paralelo, de etiqueta abierta para investigar la farmacocinética de la imeglimina en sujetos con insuficiencia renal en comparación con sujetos con función renal normal.

En este estudio, un total de 51 sujetos recibieron imeglimina a la dosis diaria de 1000 mg, administrada como 1000 mg una vez al día o 500 mg dos veces al día (bid) durante 8 días. De 27 sujetos con insuficiencia renal crónica, 9 sujetos (5 que recibieron una vez al día y 4 que recibieron el régimen dos veces al día) presentaron una leve insuficiencia renal (eliminación de creatina (CL_{Crea}) 50-80 ml/min), 12 sujetos (6 que recibieron una vez al día y 6 que recibieron el régimen dos veces al día) presentaron una insuficiencia renal moderada (CL_{Crea} 30 a <50 ml/min) y 6 sujetos (que recibieron el régimen dos veces al día) presentaron insuficiencia renal grave (CL_{Crea} <30 ml/min). Veinticuatro sujetos de control con función renal normal se emparejaron con sujetos con insuficiencia renal leve y moderada (10 recibieron el régimen de una vez al día y 8 recibieron el régimen de dos veces al día) y con insuficiencia renal grave (6 recibieron el régimen de dos veces al día). Se calculó la medición de la relación de creatinina en orina y en plasma de usando una muestra de orina de 24 horas (CL_{Crea}).

La imeglimina se administró por la mañana durante 8 días consecutivos en el grupo de sujetos que recibieron 1000 mg una vez al día y por la mañana y por la noche durante 7 días consecutivos seguido de una administración matutina de 500 mg en el día 8 en el grupo de sujetos que recibieron 500 mg dos veces al día. Las administraciones matutinas de los días 1 y 8 se realizaron en ayunas, después de un ayuno nocturno de 10 horas y durante 4 horas después de la administración de imeglimina.

Criterios de inclusión: Para sujetos con funciones renales normales: CL_{Crea}> 80 ml/min basado en el cálculo usando un muestreo de 24 horas en el día -2. Para sujetos con insuficiencia renal: CL_{Crea} 50 a 80 ml/min para sujetos con

insuficiencia renal leve, 30 a <50 ml/min para sujetos con insuficiencia renal moderada y <30 ml/min para sujetos con insuficiencia renal grave de acuerdo con el cálculo utilizando un muestreo de 24 horas el día -2.

Los parámetros farmacocinéticos medios de imeglimina obtenidos el día 8 de tratamiento se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Los parámetros farmacocinéticos incluyeron el volumen aparente de distribución durante la fase terminal después de la administración extravascular (Vz/F), el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC_{0-t}), la concentración máxima observada ($C_{máx}$), el tiempo para alcanzar la concentración máxima ($t_{máx}$), la semivida plasmática (t½), la eliminación corporal total del fármaco del plasma tras la administración extravascular (CL/F) y otros parámetros.

Se observó una mediana de $T_{máx}$ entre 3.5 y 5 horas después de la dosis sin que se observaran diferencias en la función renal o el tiempo. El estado estacionario de la imeglimina se alcanzó el día 6 de dosis repetidas de 1000 mg una vez al día y 500 mg dos veces al día, lo que es consistente con el $T_{1/2}$ (13 a 26 horas).

La insuficiencia renal dio como resultado una acumulación de imeglimina de hasta 3.6 veces en sujetos con insuficiencia renal grave. La diferencia en la exposición entre sujetos con insuficiencia renal y sujetos normales fue hasta 1.5, 2.3 y 3.6 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, el día 8. De manera general, solo se confirmó estadísticamente el aumento de la exposición en los grupos moderado y grave en comparación con los grupos con función renal normal. En las Figuras 1-3 se muestran los perfiles plasmáticos medios observados desde el Día 1 al Día 8 en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal que recibieron 1000 mg de imeglimina una vez al día. En la Figura 4 se muestran los perfiles plasmáticos medios observados todos los días en sujetos con función renal normal e insuficiencia renal grave que recibieron 500 mg de imeglimina dos veces al día.

La eliminación corporal oral total y la eliminación renal disminuyeron con el aumento de la insuficiencia renal hasta en un 72 % y 74 %, respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos normales.

Se excretó una alta fracción de la dosis en la orina para el régimen de 500 mg dos veces al día durante el intervalo de dosificación de 12 horas, con estimaciones de 44 % a 46 % en sujetos normales, 43 % en leves, 42 % en graves y 40 % en sujetos con insuficiencia renal moderada.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal después de una dosis oral (1000 mg una vez al día) de imeglimina el día 8

Parámetro	**Función renal normal (N=10)**	**ERC estadio 2 (insuficiencia renal leve; N = 5)**	**ERC estadio 3 (insuficiencia renal moderada; N=6)**
AUC_{0-t} (ng•h/ml)	15399 (21.2)	20122 (15.7)	29100 (30.4)
$C_{máx}$ (ng/ml)	1746 (15.9)	2049 (26.3)	2573 (21.2)
C_{av} (ng/ml)	642 (21.2)	838 (15.7)	1213 (30.4)
C_{pre} (ng/ml)	136 (71.4)	181 (25.7)	382 (58.1)
$C_{mín}$ (ng/ml)	115 (84.4)	178 (22.6)	335 (68.4)
$t_{máx}$ [a] (h)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 4.00)	5.00 (4.00, 5.00)
$t_{½}$ (h)	16.4 [b] (70.0)	15.0 (74.9)	23.4 (25.9)
CL/F (ml/min)	1082 (21.2)	828 (15.7)	573 (30.4)
Vz/F (L)	1573 [b] (56.5)	1073 (58.8)	1162 (38.5)

Se presentan los datos de la media geométrica (% CV), N = Número de sujetos estudiados, [a] mediana (mínimo, máximo); [b] N = 8. QD = quaque die o una vez al día, AUC = área bajo el perfil concentración-tiempo, $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima, $t_{1/2}$ = semivida de eliminación, CL/F = eliminación oral aparente, Vz/F = volumen aparente de distribución.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal después de dosis orales (500 mg dos veces al día) de imeglimina el día 8

Parte 1			**Parte 2**		
Parámetro	**Función renal normal (N=8)**	**ERC estadio 2 (insuficiencia renal leve; N = 4)**	**ERC estadio 3 (insuficiencia renal moderada; N = 6)**	**Función renal normal (N=6)**	**ERC estadio 4 (insuficiencia renal grave; N=5)**
AUC_{0-T} (ng•h/ml)	7389 (16.8)	11056 (8.10)	17168 (44.4)	6974 (31.0)	24833 (34.1)
$C_{máx}$ (ng/ml)	1028 (11.3)	1316 (5.06)	2001 (36.0)	998 (29.7)	2857 (29.1)
C_{av} (ng/ml)	616 (16.8)	921 (8.10)	1431 (44.4)	581 (31.0)	2069 (34.1)

C_{pre} (ng/ml)	254 (68.1)	572 (9.45)	996 (48.6)	209 (41.8)	1335 (37.4)
$C_{mín}$ (ng/ml)	202 (50.5)	459 (15.0)	808 (58.3)	169 (24.6)	1211 (44.1)
$t_{máx}$[a] (h)	3.50 (3.00, 5.02)	4.00 (4.00, 5.00)	3.50 2.00, 5.00)	3.75 (3.00, 5.00)	3.50 (3.50, 5.00)
$t_{½}$ (h)	13.2 (78.8)	26.1 (20.0)	21.9 (64.6)	15.0 (53.2)	17.6 (61.8)
CL/F (ml/min)	1128 (16.8)	754 (8.10)	485 (44.4)	1195 (31.0)	336 (34.1)
Vz/F (L)	1290 (63.0)	1704 (23.0)	922 (81.8)	1548 (30.1)	511 (102)

Se presentan los datos de la media geométrica (% CV), N = Número de sujetos estudiados, [a] mediana (mínima, máxima) bid = bis in die o dos veces al día, AUC = área bajo el perfil de concentración-tiempo, Cmáx = concentración plasmática máxima, t1/2 = semivida de eliminación, CL/F = eliminación oral aparente, Vz/F = volumen aparente de distribución.

Los parámetros de excreción urinaria de imeglimina en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal después de dosis orales una vez al día o dos veces al día de imeglimina el día 8 se resumen en la Tabla 3 y la Tabla 4. Los parámetros medidos incluyen la cantidad de fármaco inalterado excretado en orina como función de tiempo (Ae_{0-t}), la eliminación renal (CL_R) y la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina durante un intervalo de dosificación ($Ae_{0-\tau}$), así como el porcentaje de la dosis administrada excretada en la orina durante un intervalo de dosificación (fe_τ).

Tabla 3. Parámetros de excreción urinaria en sujetos con insuficiencia renal, después de dosis orales (1000 mg una vez al día) de imeglimina el día 8.

Parámetro	**Función normal renal (N=10)**	**ERC estadio 2 (insuficiencia renal leve) (N=5)**	**ERC estadio 3 (insuficiencia renal moderada) (N=6)**
Ae_{0-t} (mg)	460 (22.3)	581, 650[a] (NC)	453 (43.4)
$Ae_{0-\tau}$ (mg)	386 (27.0)	480, 610[a] (NC)	345 (33.2)
fe_τ (%)	38.6 (27.0)	48.0, 61.0[a] (NC)	34.5 (33.2)
CL_R (ml/min)	418 (30.4)	388, 522[a] (NC)	197 (17.9)

Se presentan los datos de la media geométrica (% CV), N = Número de sujetos estudiados, [a] N = 2; mín, máx presentado, NC = No calculable.

Tabla 4. Parámetros de excreción urinaria en sujetos con insuficiencia renal, después de dosis orales (500 mg dos veces al día) de imeglimina el día 8

Función renal					
Parámetro	**Función renal normal (N=8)**	**ERC estadio 2 (Insuficiencia renal leve) (N=4)**	**ERC estadio 3 (Insuficiencia renal moderada) (N=6)**	**Función renal normal (N=6)**	**ERC estadio 4 (Insuficiencia renal grave) (N=5)**
Ae_{0-t} (mg)	307 (37.7)	404 (16.4)	328 (22.6)	298 (30.6)	357 (25.5)
$Ae_{0-\tau}$ (mg)	222 (22.6)	215 (11.5)	199 (29.1)	229 (25.3)	209 (15.6)
fe_τ (%)	44.4 (22.6)	42.9 (11.5)	39.8 (29.1)	45.9 (25.3)	41.8 (15.6)
CL_R (ml/min)	501 (30.7)	323 (15.0)	193 (41.0)	548 (11.5)	140 (20.7)

Se presentan los datos de la media geométrica (% CV), N = Número de sujetos estudiados; mín, máx presentado, NC = No calculable.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos de sujetos con insuficiencia renal normal y leve fueron normales en la mayoría de los casos y solo en casos individuales estuvieron fuera del intervalo normal. Todos estos casos se evaluaron como no relevantes clínicamente. Como era de esperar, los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave mostraron valores fuera del intervalo normal para varios parámetros debido a sus enfermedades subyacentes. Los valores de urea y creatinina estuvieron fuera del intervalo normal en todos los casos y se evaluaron como relevantes clínicamente. Los parámetros hematológicos estuvieron fuera del intervalo normal en casos aislados y se evaluaron como no relevantes clínicamente, sin embargo, esto era de esperar debido a sus enfermedades subyacentes. En casos aislados, el fosfato inorgánico, ALT, GLDH, CK, triglicéridos, lipasa y glucosa aumentaron en sujetos con insuficiencia renal moderada y grave y estos casos se evaluaron como clínicamente relevantes. No se observó una desviación relevante de lo normal para los niveles de sodio, potasio y cloruro. No se observó ninguna anomalía significativa en los parámetros de laboratorio clínico. Los valores medios de la presión arterial sistólica y diastólica fueron, como se esperaba, ligeramente más altos en sujetos con insuficiencia renal grave. Los signos vitales no mostraron ningún cambio clínicamente relevante tras la administración de imeglimina. Los valores medios de los intervalos PR no mostraron ningún cambio relevante durante el transcurso del tiempo de la prueba. Los intervalos QRS, QT y los intervalos QTc corregidos de acuerdo con Bazett y Fridericia no revelaron ningún cambio relevante

relacionado con la administración del fármaco del estudio.

Para la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis orales de 1000 mg de imeglimina una vez al día (es decir, una dosis total de 8000 mg de imeglimina) o 500 mg de imeglimina dos veces al día (es decir, una dosis total de 7500 mg de imeglimina), se llevaron a cabo pruebas de laboratorio (hematología, química clínica, análisis de orina), determinación de signos vitales, registros de ECG, cuestionamiento sobre EA y exámenes físicos. Todos los parámetros de seguridad no mostraron ningún cambio relevante durante el transcurso del estudio. La incidencia de EA observada durante el transcurso del estudio fue baja. En general, 31 de 51 sujetos refirieron 54 EA resultantes del tratamiento. De estos, solo 15 se consideraron probablemente relacionados con el fármaco del estudio. La mayoría (39 EA) se evaluó como que presentaba una relación poco probable. Basándose en esta baja incidencia, no se pueden demostrar diferencias claras entre los regímenes de dosis y entre los grupos de insuficiencia renal. La evaluación general de la seguridad y la tolerabilidad mostró una buena o muy buena tolerabilidad a la imeglimina. En general, se considera buena la seguridad y tolerabilidad de una dosis diaria total de 1000 mg de imeglimina administrada una vez al día o 500 mg de imeglimina dos veces al día durante 8 días.

Ejemplo 3

Un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorio, con intervalo de dosis, de la eficacia y seguridad de 3 dosis de imeglimina después de 24 semanas de tratamiento en sujetos japoneses con diabetes tipo 2

En este estudio, se administró imeglimina a un total de 299 sujetos con DM2 en una de las 3 dosis (500, 1000 y 1500 mg dos veces al día) o placebo. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la respuesta a la dosis de imeglimina a 3 dosis (500, 1000 y 1500 mg dos veces al día) en comparación con el placebo en sujetos masculinos y femeninos con DM2 después de 24 semanas de tratamiento, utilizando hemoglobina glucosilada (HbA1c) como criterio de valoración principal. Criterios de inclusión: los sujetos tienen una eGFR ≥ 50 ml/min/1.73 m² en el cribado y > = 45 en la visita previa a la aleatorización. Un total de 299 sujetos fueron asignados al azar 1:1:1:1 a una de las 4 secciones del estudio y 268 sujetos finalizaron el estudio.

El estudio alcanzó su criterio de valoración principal. Hubo una disminución dependiente de la dosis en el cambio ajustado con placebo en la HbA1c frente al valor de la línea base que alcanzó valores estadísticamente significativos para las 3 dosis (-0.52 %; -0.94 % y -1.0 %; p <0.0001, para 500 mg, 1000 mg y 1500 mg dos veces al día, respectivamente). Véanse la Tabla 5 y la Figura 5.

Tabla 5. Análisis MMRM del cambio desde la línea base en HbA1c (FAS)

FAS	**Placebo N= 75**	**Imeglimina 500 mg bid N=75**	**Imeglimina 1000 mg bid N=73**	**Imeglimina 1500 mg bid N=73**
Línea base HbA1c (%)	7.89	7.94	7.85	7.91
Diferencia LSM frente a la línea base (SEM)	0.43 (0.092)	-0.09 (0.091)	-0.51 (0.093)	-0.57 (0.094)
Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-0.52 (0.128)	-0.94 (0.129)	-1.0 (0.130)
Valor de P		<0.0001	<0.0001	<0.0001

Los cambios en la HbA1c se analizaron dependiendo de la línea base de HbA1c < 8 % o ≥ 8 %. El cambio en la HbA1c es similar a las dosis de 500 mg dos veces al día (-0.47 % y -0.58 % para el valor de la línea base < 8 % y ≥ 8 %, respectivamente) y 1000 mg dos veces al día (-0.93 % y -0.90 % para el valor de la línea base < 8 % y ≥ 8 %, respectivamente), pero es mayor a la dosis de 1500 mg dos veces al día en los pacientes con mayor HbA1c en la línea base (-0.82 % y -1.2 % para la línea base < 8 % y ≥ 8 %, respectivamente). Véase la Figura 6.

El porcentaje de respondedores se definió como el porcentaje de sujetos que alcanzaron un valor de HbA1c ≤ 7 % al final del período de tratamiento doble ciego de 24 semanas. El análisis se realizó utilizando la FAS para sujetos con un valor de HbA1c superior al 7.0 % en la línea base.

Hubo un aumento similar y estadísticamente significativo en la tasa de respuesta en las 2 dosis máximas de imeglimina (33.3 % y 32.9 % en el grupo de 1000 mg dos veces al día y 1500 mg dos veces al día de imeglimina frente al 8.2 % en el grupo de placebo). Durante el período de tratamiento doble ciego, el porcentaje de sujetos que requirieron una terapia de rescate debido a un control glucémico deficiente fue mayor en el grupo de placebo (10.7 %) en comparación con otros grupos sin sujetos que requirieran terapia de rescate en la dosis máxima de imeglimina 1500 mg dos veces al día. Véanse las Figuras 7A y 7B.

La disminución de FPG siguió el mismo perfil con un efecto similar observado en las 2 dosis máximas de 1000 y 1500 mg dos veces al día (-24.6 mg/dl o 1.37 mmol/l p < 0.001). Véanse la Tabla 6 y la Figura 8.

Tabla 6. Análisis MMRM del cambio desde la línea base en FPG (FAS)

FAS	Placebo N= 75	Imeglimina 500 mg bid N=75	Imeglimina 1000 mg bid N=73	Imeglimina 1500 mg bid N=73
Línea base FPG (mg/dl)	160.4	164.5	163.4	164.8
Diferencia LSM frente a la línea base (SEM)	16.6 (3.33)	8.0 (3.29)	-8.0 (3.34)	-8.0 (3.39)
Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-8.6 (4.40)	-24.6 (4.45)	-24.6 (4.46)
Valor de P		<0.0513	<0.0001	<0.0001

En la Tabla 7 se muestra el cambio desde el valor de la línea base en la albúmina glucosilada (FAS).

Tabla 7. Análisis de MMRM del cambio desde la línea base en FPG (FAS)

FAS	Placebo N= 75	Imeglimina 500 mg bid N=75	Imeglimina 1000 mg bid N=73	Imeglimina 1500 mg bid N=73
Línea base Alb gluc (%)	20.43 (4.05)	21.23 (3.82)	21.05 (3.89)	20.06 (4.08)
Diferencia LSM frente a la línea base (SEM)	1.98 (0.429)	-0.35 (0.421)	-2.13 (0.430)	-2.25 (0.431)
Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-2.33 (0.581)	-4.11 (0.589)	-4.23 (0.588)
Valor de P		<0.0001	<0.0001	<0.0001

La incidencia global de sujetos que se presentaron con cualquier evento adverso (EA) fue similar en los grupos que van desde el 73 % (Imeglimina 1000 mg) al 77.3 % (Imeglimina 1500 mg). La incidencia de sujetos que presentaban EA Emergentes del Tratamiento (TE) osciló entre el 62.2 % (Imeglimina 1000 mg) y el 73.3 % (Imeglimina 1500 mg).

Los eventos adversos más comunes provienen de "Infecciones e infestaciones" y de "Trastornos gastrointestinales" del Sistema de clasificación de órganos (SOC). La mayoría de los TEAE fueron de intensidad leve.

Sólo un pequeño número de pacientes presentó TEAE, que se consideraron como relacionados con el fármaco del estudio, con una incidencia similar entre el placebo y las 2 primeras dosis de imeglimina, 5.3 % (imeglimina 500 mg), 5.4 % (imeglimina 1000 mg) y 8 % (placebo) y un aumento en la dosis máxima, 24 % (imeglimina 1500 mg). Esta mayor incidencia en el último grupo se debió en parte a un aumento en la incidencia de TEAE por el trastorno gastrointestinal SOC, 14.7 % (placebo e imeglimina 500 mg), 18.9 % (imeglimina 1000 mg) y 32 % (imeglimina 1500 mg).

Los TEAE que condujeron a la interrupción incluyeron tanto la hiperglucemia que requería terapia de rescate como los eventos adversos de otros SOC y aumentaron en los grupos de dosis de placebo (13.3 %) frente a los de imeglimina (2.7 % en 500 mg, 6.8 % en 1000 mg y 6.7 % en 1500 mg). No hubo tendencias reales entre los eventos adversos no hiperglucémicos que llevaran a la abstinencia.

Se produjeron seis TEAE graves durante el transcurso del estudio (5.4 % en los grupos de imeglimina 1000 mg dos veces al día, 1.3 % en los grupos de imeglimina 1500 mg dos veces al día y placebo, ninguno en los grupos de imeglimina 500 mg dos veces al día, respectivamente). Ninguno de ellos estaba relacionado con el fármaco del estudio. No hubo tendencias reales en los TEAE graves no relacionados. Un TEAE grave provocó la muerte en el grupo de 1500 mg (cáncer de páncreas metastásico descubierto durante el transcurso del estudio).

En conclusión, el estudio alcanzó su criterio de valoración principal mostrando una disminución dependiente de la dosis en el cambio de HbA1c ajustada con placebo desde el valor de la línea base, con la dosis de 1000 mg y 1500 mg dos veces al día mostrando un efecto similar y máximo.

En un análisis post-hoc, se investigó el perfil de eficacia y seguridad/tolerabilidad en pacientes en función de su función renal (ERC 1 = eGFR ≥ 90 ml/min/1.73 m^2, ERC2 = 60 ≤ eGFR <90 ml/min/1.73 m^2, ERC3A = 45 ≤ eGFR <60 ml/min/1.73 m^2). Se aleatorizaron 299 pacientes. El 74 % de los pacientes presentaba ERC2, el 14 % ERC1 y el 12 % ERC3A, respectivamente. El criterio de valoración principal se cumplió con una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c una vez sustraído el placebo dependiente de la dosis en las 3 dosis, alcanzando las 2 dosis

máximas de 1.000 y 1.500 mg dos veces al día una disminución de la HbA1c de -0.94 % y -1.00 % respectivamente (Tabla 5). La imeglimina demostró una mejora en la reducción de HbA1c en comparación con el placebo. No hubo diferencias importantes en la incidencia de EA, SAE o EA que llevaran a la interrupción del tratamiento. En el subgrupo ERC3a no se observaron SAE o EA que llevaran a la interrupción del tratamiento.

En sujetos con T2D y ERC en estadio 2, las reducciones en HbA1c frente al placebo fueron -0.60, -1.03 y -1.11 para 500 mg dos veces al día, 1000 mg dos veces al día y 1500 mg dos veces al día de imeglimina, respectivamente a las 24 semanas. Además, las reducciones en HbA1c versus placebo en los sujetos con DM2 y ERC en estadio 3a fueron de -0.54, -0.44 y -1.07 para 500 mg dos veces al día, 1000 mg dos veces al día y 1500 mg dos veces al día de imeglimina, respectivamente a las 24 semanas (Tabla 8). A diferencia de la eficacia reducida de la HbA1c observada con SGLT2i en la ERC, el predominio de estos datos sugiere que la mayor eficacia de la HbA1c con imeglimina en sujetos con ERC es independiente de la función renal y no disminuye con la ERC.

El cambio medio en la HbA1c (%) desde la línea base hasta la semana 24 (final del tratamiento) para la imeglimina en sujetos desglosados por categoría de eGFR se enumera en la Tabla 8.

Tabla 8

			Imeglimina		
Subcategoría eGFR		**Placebo**	**500 mg BID**	**1000 mg BID**	**1500 mg BID**
eGFR Normal (eGFR > 90 ml/min/1.73 m²)	N	9	9	9	14
	Semana 24 promedio LS (SEM)	0.05 (0.213)	0.04 (0.221)	-0.8 (0.213)	-0.42 (0.175)
	LSM 95 % CI	-0.38, 0.48	-0.41, 0.48	-1.23, -0.37	-0.77, -0.06
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-0.01 (0.290)	-0.85 (0.283)	-0.47 (0.260)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-0.60, 0.58	-1.43, -0.28	-0.99, 0.06
ERC estadio 2 (eGFR = 60-90 ml/min/1.73 m²)	N	55	56	57	51
	Semana 24 promedio LS (SEM)	0.52 (0.112)	-0.08 (0.109)	-0.51 (0.110)	-0.58 (0.117)
	LSM 95 % CI	0.30, 0.74	-0.29, 0.14	-0.72, -0.29	-0.81, -0.35
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-0.60 (0.154)	-1.03 (0.155)	-1.11 (0.160)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-0.91, -0.30	-1.33, -0.72	-1.42, -0.79
ERC estadio 3a (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)	N	11	10	7	8
	Semana 24 promedio LS (SEM)	0.22 (0.239)	-0.32 (0.240)	-0.22 (0.282)	-0.86 (0.265)
	LSM 95 % CI	-0.27, 0.71	-0.81, 0.17	-0.80, 0.36	-1.40, -0.31
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-0.54 (0.336)	-0.44 (0.368)	-1.07 (0.353)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-1.23, 0.15	-1.19, 0.32	-1.80, -0.35
eGFR = tasa de filtración glomerular estimada; LSM = media de mínimos cuadrados; SEM = error estándar de medias; IC del 95 % = intervalo de confianza del 95 %					

La glucosa plasmática en ayunas (FPG) disminuyó de manera consistente en sujetos con ERC en los estadios 2 y 3a (Tabla 9). A diferencia de la eficacia reducida de la FPG en la ERC observada con SGLT2i, el predominio de estos datos sugiere una mayor eficacia de la FPG con imeglimina en sujetos con ERC en comparación con sujetos con función renal normal.

El cambio medio en la FPG (mg/dl) desde la línea base hasta la semana 24 (final del tratamiento) para la imeglimina en sujetos desglosados por categoría de eGFR se enumera en la Tabla 9.

Tabla 9

			Imeglimina		
Subcategoría eGFR		**Placebo**	**500 mg BID**	**1000 mg BID**	**1500 mg BID**
eGFR Normal (eGFR > 90 ml/min/1.73 m²)	N	9	9	9	14
	Semana 24 promedio LS (SEM)	1.5 (8.80)	15.9 (9.26)	-26.6 (8.84)	6.6 (7.44)
	LSM 95 % CI	-16.3, 19.2	-2.7, 34.6	-44.4, -8.8	-8.4, 21.6
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		14.5 (10.97)	-28.1 (10.68)	5.1 (9.94)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-7.8, 36.8	-49.8, -6.4	-15.1, 25.3
ERC estadio 2 (eGFR = 60-90 ml/min/1.73 m²)	N	55	56	57	51
	Semana 24 promedio LS (SEM)	20.0 (4.02)	5.8 (3.93)	-6.5 (3.95)	-12.9 (4.21)
	LSM 95 % CI	12.1, 28.0	-1.9, 13.6	-14.3, 1.3	-21.2, -4.6
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-14.2 (5.30)	-26.5 (5.34)	-33.0 (5.50)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-24.7, -3.8	-37.0, -16.0	-43.8, -22.1
ERC estadio 3a (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)	N	11	10	7	8
	Semana 24 promedio LS (SEM)	8.4 (5.68)	1.7 (6.03)	-2.8 (6.30)	-12.2 (6.57)
	LSM 95 % CI	-3.1, 19.9	-10.6, 13.9	-15.7, 10.1	-25.6, 1.2
	Diferencia LSM frente al placebo (SEM)		-6.7 (7.77)	-11.2 (8.07)	-20.6 (7.71)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-22.6, 9.1	-27.7, 5.3	-36.4, -4.8
eGFR = tasa de filtración glomerular estimada; LSM = media de mínimos cuadrados; SEM = error estándar de medias; IC del 95 % = intervalo de confianza del 95 %					

Ejemplo 4

Un estudio de modelo de farmacocinética poblacional (popPK) para imeglimina en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en sujetos sanos

Se desarrolló un modelo de farmacocinética poblacional (popPK) para la monoterapia con imeglimina después de la administración oral repetida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en sujetos sanos para apoyar el ajuste de dosis necesario en sujetos con enfermedad renal crónica (ERC). El modelo popPK se construyó utilizando conjuntos de datos de PK de un estudio de fase 1 en sujetos japoneses y caucásicos sanos, un estudio de fase 1 en sujetos caucásicos sanos excepto por presentar insuficiencia renal, estudios de fase 2a y estudios de fase 2b. El modelo popPK se utilizó para simular la exposición al plasma en estado estacionario siguiendo diferentes regímenes de dosificación y de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. Las simulaciones se realizaron para respaldar la selección del régimen de dosificación en sujetos con enfermedad renal crónica ERC2 (insuficiencia renal leve), ERC3 (insuficiencia renal moderada, incluyendo 3A y 3B) y ERC4 (insuficiencia renal grave). Los regímenes de dosificación se definieron basándose en las dosis eficaces observadas en sujetos con DM2. Las simulaciones y los datos de tolerabilidad y seguridad obtenidos en los estudios de fase 2b apoyan el siguiente ajuste de dosis en sujetos con ERC: 1000 mg/1500 mg dos veces al día en sujetos con función renal normal y ERC2; 1000 mg dos veces al día en sujetos con ERC3; 750 mg una vez al día en sujetos con ERC4, como se muestra en la Figura 9.

Además, las exposiciones diarias previstas en estado estacionario ($AUC_{24,ss}$) para dosis de 500 mg dos veces al día, 1500 mg una vez al día y 1000 mg dos veces al día en sujetos con DM2 con ERC en estadio 3B o 4 en un estudio de fase 1b se estimaron usando parámetros del modelo PK poblacional; los valores medios de $AUC_{24,ss}$ y las desviaciones estándar se muestran en la Figura 10. También se incluyen en la Figura 10 la media de $AUC_{24,ss}$ y la desviación estándar de un estudio clínico de Fase 2b a manera de referencia; el $AUC_{24,ss}$ medio en la sección de tratamiento de 1500 mg dos veces al día en ese estudio fue de 36.5 µg·h/ml (el intervalo de $AUC_{24,ss}$ fue de 10.1 a 169.3 µg·h/ml).

En cada uno de los tres niveles de dosis, se predijo una superposición significativa en la exposición entre sujetos con DM2 con ERC3B y sujetos con DM2 con ERC4, como lo demuestra la superposición de las barras de desviación estándar entre los sujetos con ERC3B y ERC4 en cada nivel de dosis.

Los regímenes de dosificación de las simulaciones se pueden usar para tratar sujetos diabéticos con diversos estadios de ERC.

Ejemplo 5

Un estudio abierto de sección paralela para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la imeglimina en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica moderada a grave (ERC)

Este estudio de fase 1b tiene como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de la imeglimina en sujetos con DM2 y ERC en estadio 3B o 4.

Las dosis incluidas en este estudio son 500 mg dos veces al día (BID), 1500 mg una vez al día (QD) y 1000 mg dos veces al día (BID) administradas a sujetos con diabetes tipo 2 y ERC en estadio 3B o 4 como se refleja en eGFR media, calculada mediante la ecuación MDRD, de entre 15 y 29 (ERC4) o 30 y 44 (ERC3B) ml/min/1.73 m^2, incluso para un período de tratamiento de 28 días. Los sujetos serán asignados al azar para recibir uno de tres tratamientos o placebo.

Criterios de inclusión

1) Sujetos de sexo masculino o femenino > de 40 y < de 75 años.

2) Sujetos diagnosticados con DM2 al menos 2 años antes del cribado y que reciben cualquier régimen de base de medicamentos antihiperglucémicos aprobados, con la excepción de metformina, en dosis estables durante al menos 12 semanas antes del inicio del cribado. También se pueden incluir sujetos que reciben únicamente un control no farmacológico de la diabetes (dieta y ejercicio).

3) Se incluyen los sujetos con diabetes tipo 2 y ERC en estadio 3B o 4 como se refleja en la eGFR media, en función de dos valores de eGFR tomados durante el período de cribado con un mínimo de 3 días de diferencia, calculados mediante la ecuación MDRD de entre 15 y 29 (ERC4) o 30 y 44 (ERC3B) ml/min/1.73 m^2.

4) Los sujetos deben recibir tratamiento estándar para su nefropatía diabética con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) en una dosis estable y terapéuticamente apropiada durante al menos 12 semanas antes del inicio del cribado. Las dosis que están por debajo de las dosis mínimas que son aceptables si se mantienen estables durante 12 semanas antes del cribado de acuerdo con la información de prescripción. Se pueden incluir sujetos con intolerancia a la terapia con IECA o ARB documentada en el historial médico.

5) Se incluyen HbA1c entre 6.8 % y 12.0 % en el cribado.

Medidas primarias de resultado

Pueden calcularse el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 a 12 horas después de la dosis (AUC_{0-12}), la concentración máxima ($C_{máx}$) y el tiempo hasta la concentración máxima ($t_{máx}$) el día 15 de cada una de las tres secciones de dosificación. También se pueden medir los cambios desde el valor de la línea base en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), la albúmina glucosilada y la hemoglobina glucosilada (HbA1c).

La seguridad se puede evaluar mediante la evaluación de pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos, mediciones de signos vitales y lecturas de ECG en varios puntos de tiempo durante el estudio, así como mediante la documentación de EA.

El texto literal de EA se codificará y clasificará por sistema corporal y término preferido (codificado) utilizando la clase de órganos del sistema (SOC) y el término preferido (PT) de MedDRA.

La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se resumirá por tratamiento. Los análisis de TEAE incluirán los siguientes resúmenes:

1) Resumen de eventos adversos para sujetos con al menos 1 EA en cualquiera de las siguientes categorías: EA, SAE, EA con resultado de muerte y EA que conducen a la discontinuación del producto en investigación;

2) Todos los TEAE por SOC y PT;

3) Todos los TEAE por término preferido y evaluación de causalidad del investigador (relacionado vs. no relacionado) e intensidad máxima;

4) Todos los SAE por SOC y PT;

5) TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento;

6) Todos los Eventos Adversos de Intereses Especiales (AESI).

Los valores de química clínica, hematología y análisis de orina se enumerarán para cada sujeto y se marcarán como altos o bajos en relación con el intervalo normal cuando sea apropiado. Todos los parámetros continuos de laboratorio se resumirán de forma descriptiva por valor absoluto en cada visita por grupo de tratamiento, junto con los cambios correspondientes desde la línea base. Se crearán estadísticas resumidas descriptivas por tratamiento y visita.

La función renal es un parámetro de seguridad en este estudio evaluado por eGFR derivado de creatinina sérica usando la ecuación MDRD. Se proporcionará un resumen descriptivo de la eGFR, la creatinina sérica, la albúmina en orina, la creatinina y la relación entre albúmina en orina y creatinina calculada (ACR) de una muestra puntual de orina por tratamiento y visita.

El lactato plasmático se resumirá de forma descriptiva por valor absoluto en cada visita por grupo de tratamiento, junto con los cambios correspondientes desde el valor de la línea base.

Los signos vitales y el examen físico se resumirán de forma descriptiva por tratamiento y visita. Los detalles se proporcionarán en el SAP.

Los datos de farmacocinética (PK) se pueden resumir descriptivamente por grupo de tratamiento. Los parámetros PK se determinarán utilizando métodos no compartimentales. Algunos resúmenes de farmacocinética también se pueden mostrar por grupos de estadio de la ERC de referencia. El estado estacionario se puede evaluar utilizando los datos de concentración mínima.

Los resúmenes descriptivos de farmacodinámica (PD) se pueden presentar para valor absoluto por grupo de tratamiento, junto con los cambios correspondientes desde el valor de la línea base para FPG, albúmina glucosilada y HbA1c.

Tras la finalización del estudio de Fase 1b anterior para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de imeglimina en sujetos con DMT2 y ERC en estadio 3B o 4, los datos del estudio apoyan la seguridad y tolerabilidad de la imeglimina en sujetos que tienen un estadio de ERC 3B o 4.

Los pacientes con ERC tienen otras comorbilidades que provocan su ERC y contribuyen al riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Los pacientes con ERC moderada a grave tienen una mayor prevalencia de estas comorbilidades, como lo evidencian los sujetos con ERC en los estadios 3B y 4 incluidos en este estudio, de los cuales hubo un 100 % con DM2, 100 % con hipertensión, 41 % con trastornos cardíacos, 63 % con anemia, 41 % con trastornos endocrinos y 53 % con trastornos oculares (Tabla 10). A pesar de las condiciones subyacentes importantes en esta población de pacientes, la imeglimina fue bien tolerada a medida que aumentaba la gravedad de la ERC (hasta el estadio 4) sin incidencia de eventos adversos graves, sin acidosis láctica y sin casos de elevaciones confirmadas de lactato plasmático. Los eventos adversos generales emergentes del tratamiento (TEAE), relacionados o no con el fármaco del estudio, fueron todos leves o moderados y de frecuencia similar para los sujetos tratados con imeglimina en comparación con el placebo para los estadios 3B y 4 de la ERC (Tabla 11). Los TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron casi todos leves y de frecuencia similar entre la imeglimina y el placebo para los estadios 3B y 4 de la ERC. Los trastornos gastrointestinales, que son los eventos adversos más comunes, fueron similares para los sujetos tratados con imeglimina y los tratados con placebo. Estos datos sugieren una mejor tolerancia gastrointestinal en comparación con el placebo que la referida para la metformina y sin un mayor riesgo de acidosis láctica.

El día 15 se tomaron una gran cantidad de muestras de sangre para el análisis farmacocinético. Después de la dosis matutina de imeglimina el día 15, las concentraciones máximas observadas ($C_{máx}$) aumentaron de una manera dependiente de la dosis (Figura 11). El área bajo los perfiles (AUC) de concentración-tiempo (AUC) fue similar entre el grupo de tratamiento de 500 mg dos veces al día y 1500 mg dos veces al día, pero aumentó en el grupo de tratamiento de 1000 mg dos veces al día (Figura 12). El AUC aumentó en la DM2 con ERC en estadio 4 en comparación con la ERC3B en los grupos de tratamiento de 1500 mg una vez al día y 1000 mg dos veces al día (Figura 12). Es probable que esto se deba a la reducción de la tasa de filtración renal en estos sujetos. A pesar del aumento significativo de la exposición sistémica (AUC) en el grupo de ERC en estadio 4 al que se administraron 1000 mg dos veces al día de imeglimina, la incidencia de eventos adversos no aumentó en comparación con otros grupos de tratamiento (Tabla 11). De manera sorprendente, la tasa de eventos gastrointestinales tiende a una tasa más baja en el grupo de tratamiento de 1000 mg dos veces al día en comparación con el grupo de tratamiento de 1500 mg una vez al día, a pesar de las exposiciones sistémicas más altas a imeglimina en el primer grupo (Tabla 11).

Tabla 10. Historial médico preexistente por sistema de clasificación de órganos y término preferido por tratamiento en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica moderada a grave (ERC) incluidos en un estudio de 28 días con Imeglimina

	Placebo (N=11)	**Imeglimina 500 mg BID (N=13)**	**Imeglimina 1500 mg QD (N=12)**	**Imeglimina 1000 mg BID (N=13)**	**Imeglimina Total (N=38)**	**Total general (N=49)**
Sujetos con algún historial médico	11 (100 %)	13 (100 %)	12 (100 %)	13 (100 %)	38 (100 %)	49 (100 %)
Diabetes mellitus tipo 2	11 (100 %)	13 (100 %)	12 (100 %)	13 (100 %)	38 (100 %)	49 (100 %)
Hiperpotasemia	6 (55 %)	6 (46 %)	3 (25 %)	5 (39 %)	14 (37 %)	20 (41 %)
Hipertensión	11 (100 %)	13 (100 %)	12 (100 %)	13 (100 %)	38 (100 %)	49 (100 %)
Trastornos cardiacos	2 (18 %)	6 (46 %)	8 (67 %)	4 (31 %)	18 (47 %)	20 (41 %)
Trastornos gastrointestinales	10 (91 %)	10 (77 %)	8 (67 %)	9 (69 %)	27 (71 %)	37 (76 %)
Trastornos del sistema nervioso	8 (73 %)	9 (69 %)	9 (75 %)	10 (77 %)	28 (74 %)	36 (74 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	9 (82 %)	10 (77 %)	7 (58 %)	8 (62 %)	25 (66 %)	34 (69 %)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático (anemia)	6 (55 %)	8 (62 %)	6 (50 %)	11 (85 %)	25 (66 %)	31 (63 %)
Trastornos oculares	10 (91 %)	7 (54 %)	4 (33 %)	5 (39 %)	16 (42 %)	26 (53 %)
Trastornos endocrinos	2 (18 %)	6 (46 %)	8 (67 %)	4 (31 %)	18 (47 %)	20 (41 %)

Tabla 11. Eventos adversos emergentes del tratamiento en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica moderada a grave (ERC) incluidos en un estudio de 28 días con imeglimina

	Placebo		**Imeglimina 500 mg BID**		**Imeglimina 1500 mg QD**		**Imeglimina 1000 mg BID**		**Imeglimina Total**	
	ERC3b (n=6)	ERC4 (n=5)	ERC3b (n=8)	ERC4 (n=5)	ERC3b (n=7)	ERC4 (n=5)	ERC3b (n=6)	ERC4 (n=7)	ERC3b (n=21)	ERC4 (n=17)
Sujetos con cualquier TEAE (n %)	4 (67 %)	2 (40 %)	2 (25 %)	1 (20 %)	4 (57 %)	3 (60 %)	4 (67 %)	4 (57 %)	10 (48 %)	8 (47 %)
Sujetos con cualquier TEAE por gravedad máxima										
Grado 1 – Leve	2 (33 %)	1 (20 %)	1 (13 %)	0	3 (43 %)	3 (60 %)	2 (33 %)	2 (29 %)	6 (29 %)	5 (29 %)
Grado 2 – Moderado	2 (33 %)	1 (20 %)	1 (13 %)	1 (20 %)	1 (14 %)	0	2 (33 %)	2 (29 %)	4 (19 %)	3 (18 %)
Grado 3 – Grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 4 – Potencialmente letal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 5 – Muerte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	3 (50 %)	1 (20 %)	1 (13 %)	0	3 (43 %)	2 (40 %)	1 (17 %)	2 (29 %)	5 (24 %)	4 (24 %)
Sujetos con cualquier TEAE relacionada con el fármaco del estudio	2 (33 %)	1 (20 %)	0	0	1 (14 %)	2 (40 %)	2 (33 %)	1 (14 %)	3 (14 %)	3 (18 %)
Grado 1 – Leve	2 (33 %)	1 (20 %)	0	0	1 (14 %)	2 (40 %)	1 (17 %)	1 (14 %)	2 (10 %)	3 (18 %)
Grado 2 – Moderado	0	0	0	0	0	0	1 (17 %)	0	1 (5 %)	0
Grado 3 – Grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 4 – Potencialmente letal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 5 – Muerte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ejemplo 6

Un estudio de 24 semanas, de fase IIb, con intervalo de dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de seguridad y eficacia de grupos paralelos en sujetos con DM2

Los cinco grupos paralelos incluyeron 4 grupos de dosis de imeglimina (500, 1000, 1500 o 2000 mg dos veces al día) y 1 grupo de placebo. El criterio de valoración principal fue evaluar la respuesta a la dosis en sujetos con DM2, utilizando el cambio en la HbA1c desde la línea base hasta la semana 24 como criterio de evaluación principal. Los sujetos podían no haber recibido tratamiento previo o ser tratados con cualquier monoterapia antidiabética oral y debían tener una eGFR ≥ 50 ml/min/1.73 m². Un total de 382 sujetos fueron asignados al azar 1:1:1:1:1 a una de las 5 secciones del estudio, con 315 sujetos que finalizaron el estudio. En un análisis post-hoc de los sujetos con DM2 y ERC en estadio 2 y 3a [TGFe de <90 ml/min/1.73 m² (n = 211)], la imeglimina demostró una mejora en la reducción de la HbA1c en comparación con el placebo.

El cambio medio en HbA1c (%) desde la línea base hasta la semana 24 (final del tratamiento) para la imeglimina en sujetos con DM2 y ERC en estadio 2 y 3a se enumera en la Tabla 12 a continuación

Tabla 12

Tratamiento	**Cambio medio (DE) de HbA1c desde la línea base**
Placebo (n=41)	0.161 (0.878)
500 mg BID (n=44)	0.007 (1.06)
1000 mg BID (n=43)	-0.072 (0.996)
1500 mg BID (n=41)	-0.502 (0.855)
2000 mg BID (n=42)	-0.193 (1.06)

Ejemplo 7

Un estudio de fase III de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en monoterapia para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la imeglimina administrada por vía oral en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 (DM2)

Se aleatorizó un total de 213 sujetos en una proporción 1:1 para recibir imeglimina (1000 mg dos veces al día) o placebo dos veces al día durante 24 semanas, con 194 sujetos que finalizaron el estudio sin la interrupción del Producto Medicinal en Investigación (IMP). El objetivo principal de este estudio fue determinar el cambio en la HbA1c desde la línea base después de 24 semanas de tratamiento con imeglimina en comparación con el placebo. Los criterios de valoración secundarios del ensayo incluyeron glucosa plasmática en ayunas junto con otros parámetros glucémicos y no glucémicos estándar. Los sujetos debían tener una eGFR ≥ 50 ml/min/1.73 m² en el cribado y ≥ 45 ml/min/1.73 m² en la prealeatorización. En un análisis preespecificado de sujetos con DM2 y ERC en estadio 2 y 3a [eGFR de < 90 ml/min/1.73 m² (n = 178)], la imeglimina demostró una mejora en la reducción de A1C en comparación con el placebo.

En este estudio, se evaluó la reducción de HbA1c en la semana 24. En sujetos con eGFR normal (> 90 ml/min/1.73 m^2) tratados con imeglimina 1000 mg dos veces al día, la reducción de HbA1c corregida con placebo fue de -0.59 %. La reducción de HbA1c corregida con placebo fue mayor en sujetos con ERC; -0.96 % y -0.70 % para ERC en estadio 2 y ERC en estadio 3a, respectivamente. De manera similar a los resultados del Ejemplo 3, el predominio de estos datos sugiere que la mayor eficacia de HbA1c con imeglimina en sujetos con ERC es independiente de la función renal y no disminuye con ERC.

El cambio medio en HbA1c (%) desde la línea base hasta la semana 24 (final del tratamiento) para la imeglimina en sujetos desglosado por categoría de eGFR se enumera en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13

			Imeglimina
Subcategoría eGFR		**Placebo**	**1000 mg BID**
eGFR Normal (eGFR > 90 ml/min/1.73 m²)	N	5	11
	Semana 24 promedio LS (SE)	0.26 (0.27)	-0.33 (0.20)
	LSM 95 % CI	-0.32, 0.84	-0.77, 0.10
	Diferencia LSM frente al placebo (SE)		-0.59 (0.32)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-1.30, 0.11
ERC estadio 2 (eGFR = 60-90 ml/min/1.73 m²)	N	75	66
	Semana 24 promedio LS (SE)	0.14 (0.08)	-0.82 (0.08)
	LSM 95 % CI	-0.02, 0.31	-0.99, -0.65
	Diferencia LSM frente al placebo (SE)		-0.96 (0.11)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-1.17, -0.75
ERC estadio 3a (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)	N	16	21
	Semana 24 promedio LS (SE)	0.04 (0.14)	-0.66 (0.13)
	LSM 95 % CI	-0.24, 0.32	-0.93, -0.40
	Diferencia LSM frente al placebo (SE)		-0.70 (0.19)
	Diferencia LSM frente al placebo 95 % CI		-1.08, -0.32
eGFR = tasa de filtración glomerular estimada; LSM = media de mínimos cuadrados; SE = error estándar; IC del 95 % = intervalo de confianza del 95 %			

Habiendo descrito completamente la presente invención, los expertos en la técnica entenderán que la misma se puede realizar dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier forma de realización de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Imeglimina para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un sujeto humano que tiene una enfermedad renal crónica.

2. Imeglimina para uso según la reivindicación 1, donde la imeglimina se usa para mejorar el control glucémico en el sujeto.

3. Imeglimina para uso según la reivindicación 1 ó 2, donde el sujeto tiene una insuficiencia renal de leve a grave, preferiblemente de moderada a grave.

4. Imeglimina para uso según la reivindicación 1 ó 2, donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 3A.

5. Imeglimina para uso según la reivindicación 1 ó 2, donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 3B.

6. Imeglimina para uso según la reivindicación 1 ó 2, donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica en estadio 4.

7. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el sujeto tiene una afección médica preexistente adicional.

8. Imeglimina para uso según la reivindicación 7, donde la afección médica preexistente adicional se selecciona del grupo que consiste en hiperpotasemia, hipertensión, trastornos cardíacos, trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos sanguíneos y del sistema linfático (como anemia), trastornos oculares, trastornos endocrinos, o combinaciones de los mismos.

9. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la imeglimina se administra por vía oral.

10. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la cantidad de imeglimina es de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 3000 mg por día.

11. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la imeglimina se administra dos veces al día.

12. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la imeglimina se administra en forma de una base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como la sal clorhidrato.

13. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la imeglimina se administra durante un período de 4 semanas a 52 semanas.

14. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el sujeto ha recibido tratamiento antidiabético previo.

15. Imeglimina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la imeglimina se administra con un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en una insulina, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una biguanida, un agonista de dopamina, un inhibidor de DPP-4, un péptido similar al glucagón, una meglitinida, un inhibidor del transportador de sodio y glucosa (SGLT2 o SGLT1/2), una sulfonilurea y una tiazolidinediona o imeglimina se usan como complemento de la dieta y el ejercicio.

FIGURA 1

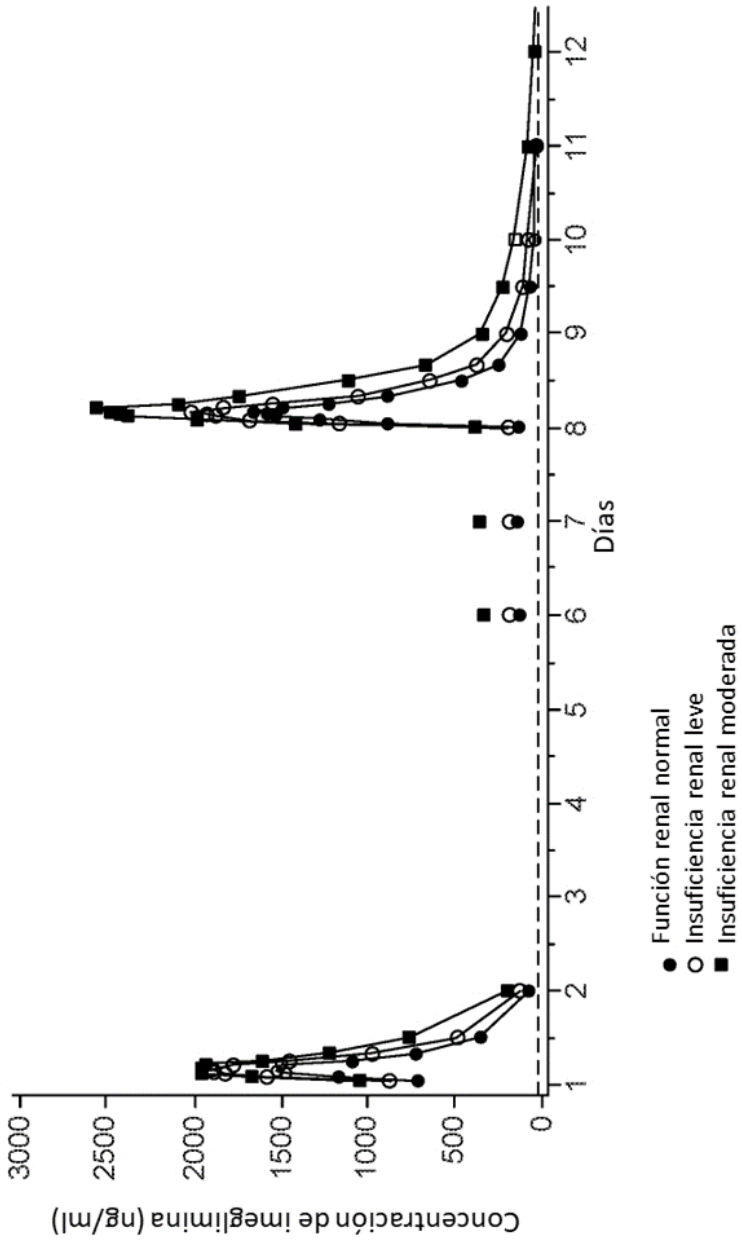

Concentración de imeglimina (ng/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Días
Función renal normal
Insuficiencia renal leve
Insuficiencia renal moderada

FIGURA 2

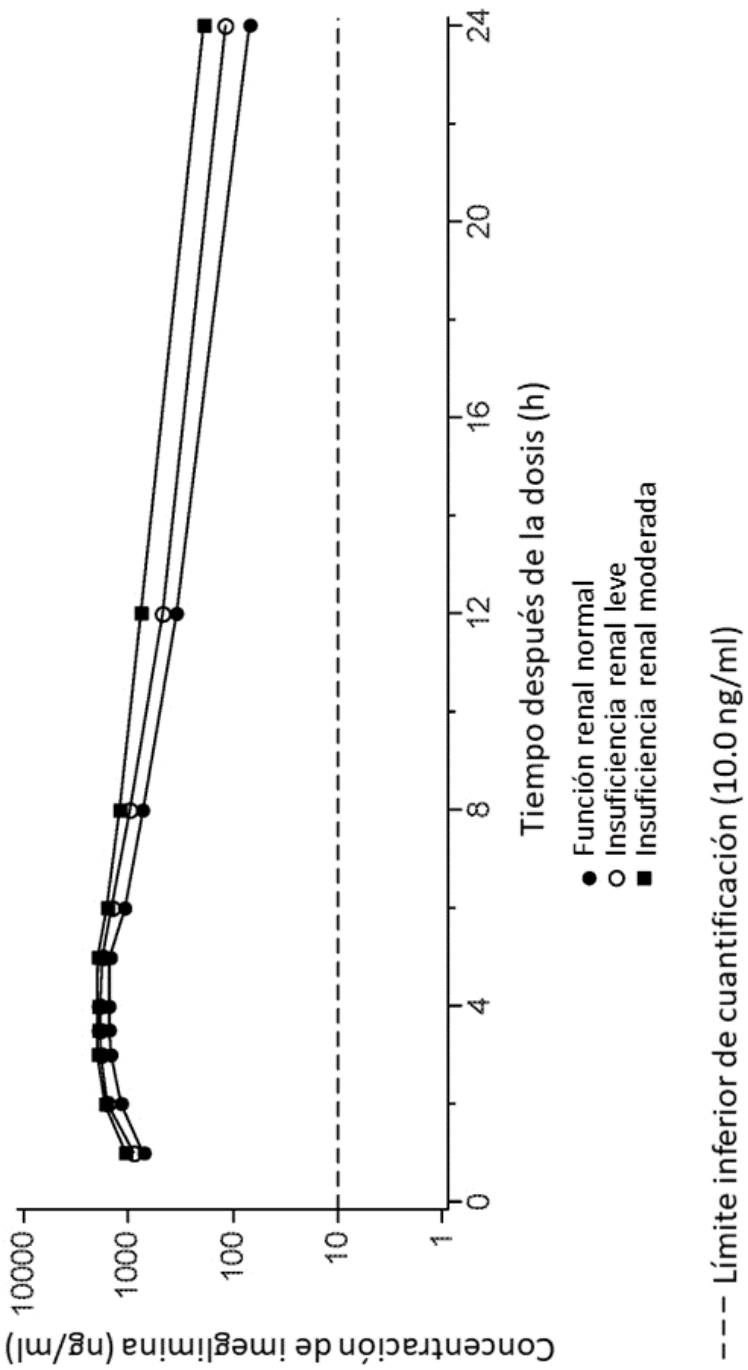

Concentración de imeglimina (ng/ml)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo después de la dosis (h)
● Función renal normal
○ Insuficiencia renal leve
■ Insuficiencia renal moderada
--- Límite inferior de cuantificación (10.0 ng/ml)

FIGURA 3

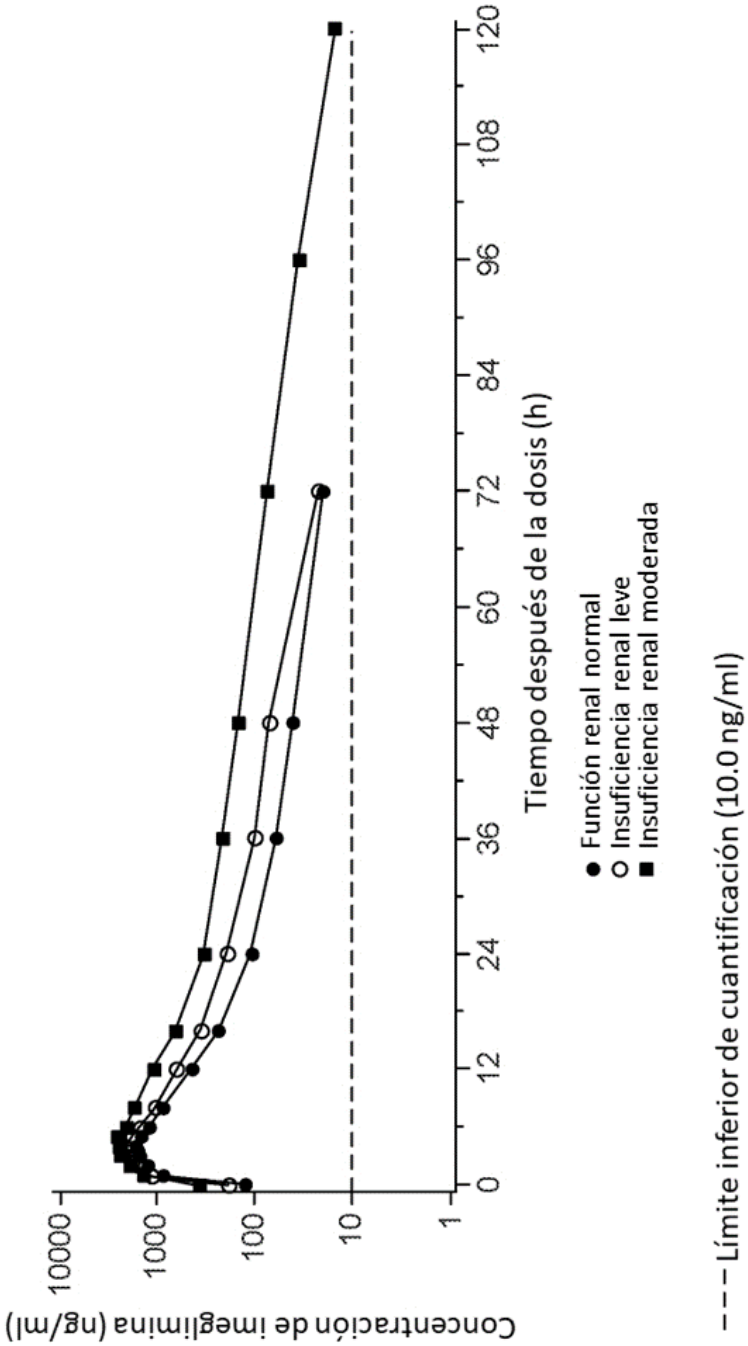

Concentración de imeglimina (ng/ml)
10000
1000
100
10
1
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
Tiempo después de la dosis (h)
● Función renal normal
○ Insuficiencia renal leve
■ Insuficiencia renal moderada
– – – Límite inferior de cuantificación (10.0 ng/ml)

FIGURA 4

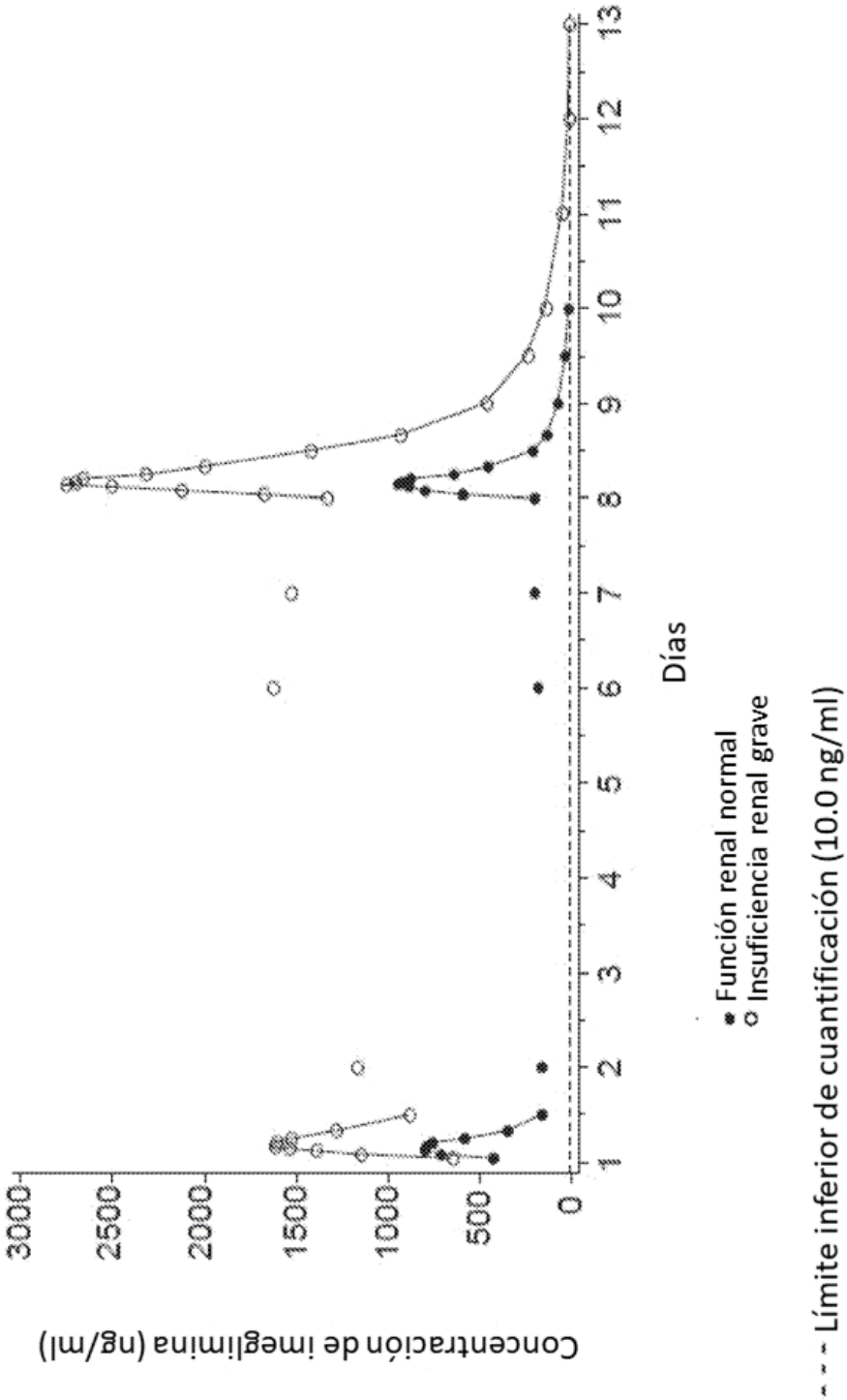

Concentración de imeglimina (ng/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
Días
Función renal normal
Insuficiencia renal grave
- - - Límite inferior de cuantificación (10.0 ng/ml)

FIGURA 5

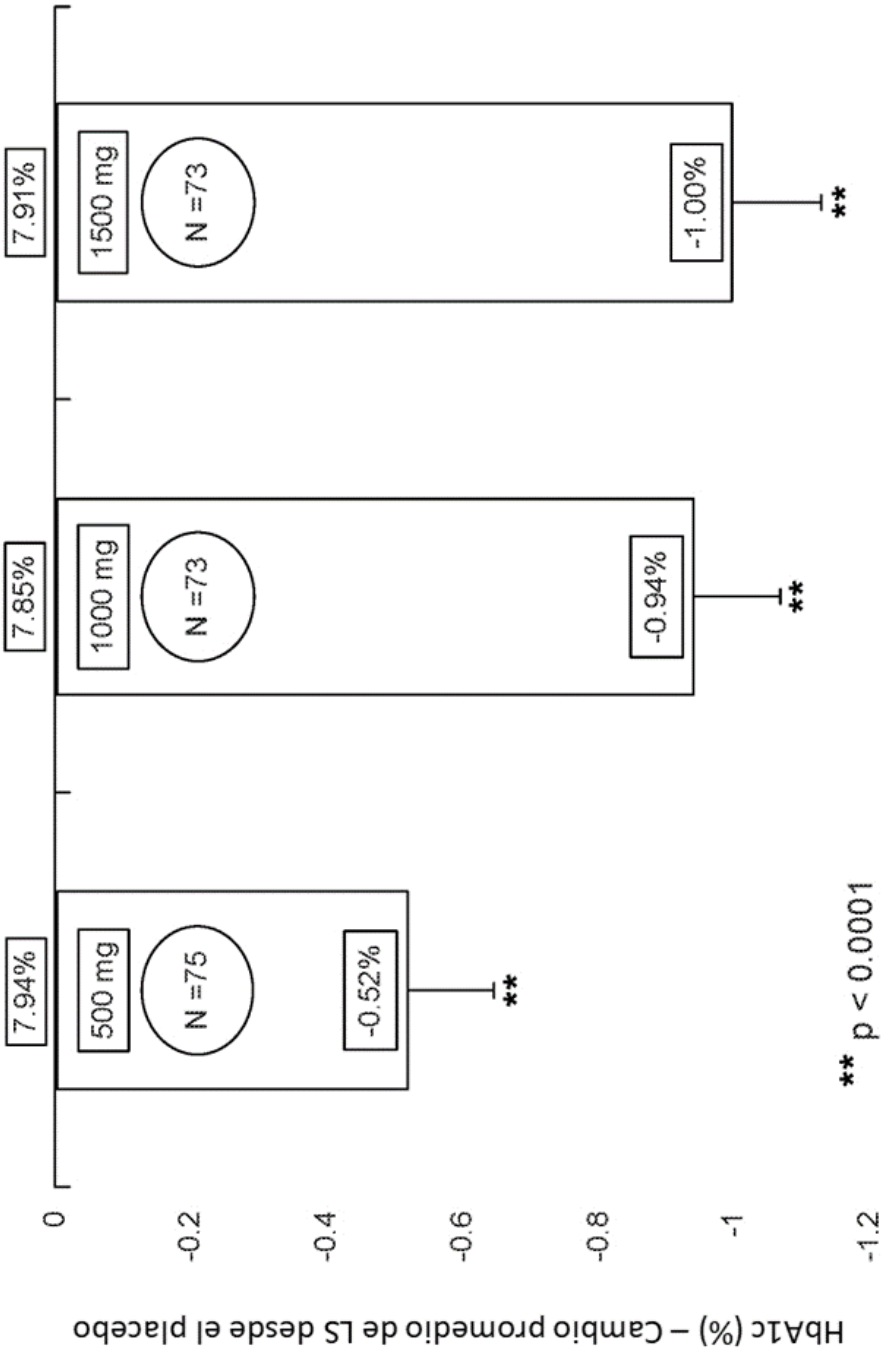

7.94%
500 mg
N =75
-0.52%
**
7.85%
1000 mg
N =73
-0.94%
**
7.91%
1500 mg
N =73
-1.00%
**
** p < 0.0001
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
HbA1c (%) – Cambio promedio de LS desde el placebo

FIGURA 6

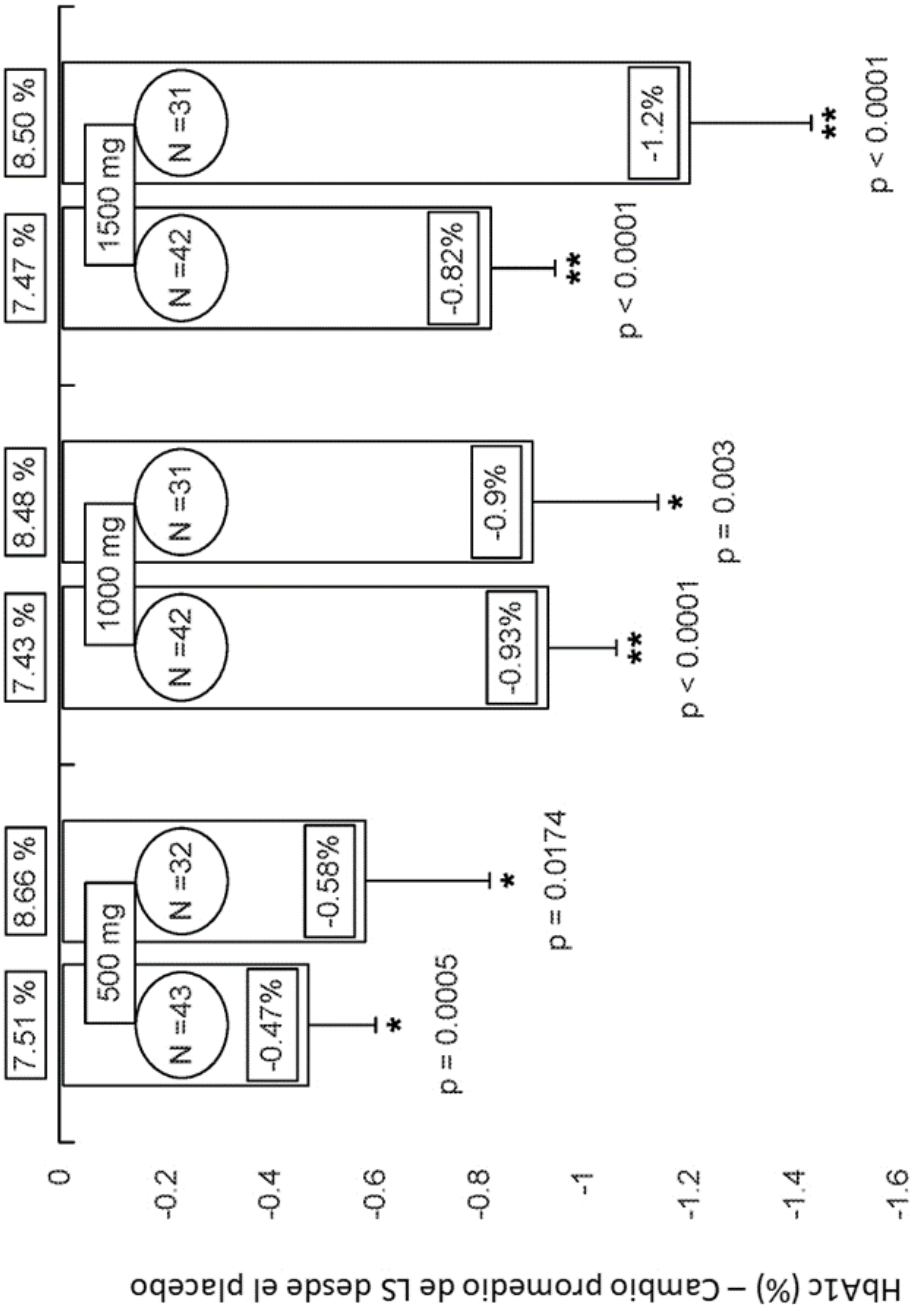

HbA1c (%) – Cambio promedio de LS desde el placebo
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
-1.4
-1.6
7.51 %
8.66 %
7.43 %
8.48 %
7.47 %
8.50 %
500 mg
1000 mg
1500 mg
N =43
N =32
N =42
N =31
N =42
N =31
-0.47%
-0.58%
-0.93%
-0.9%
-0.82%
-1.2%
*
*
**
*
**
**
p = 0.0005
p = 0.0174
p < 0.0001
p = 0.003
p < 0.0001
p < 0.0001

FIGURA 7A

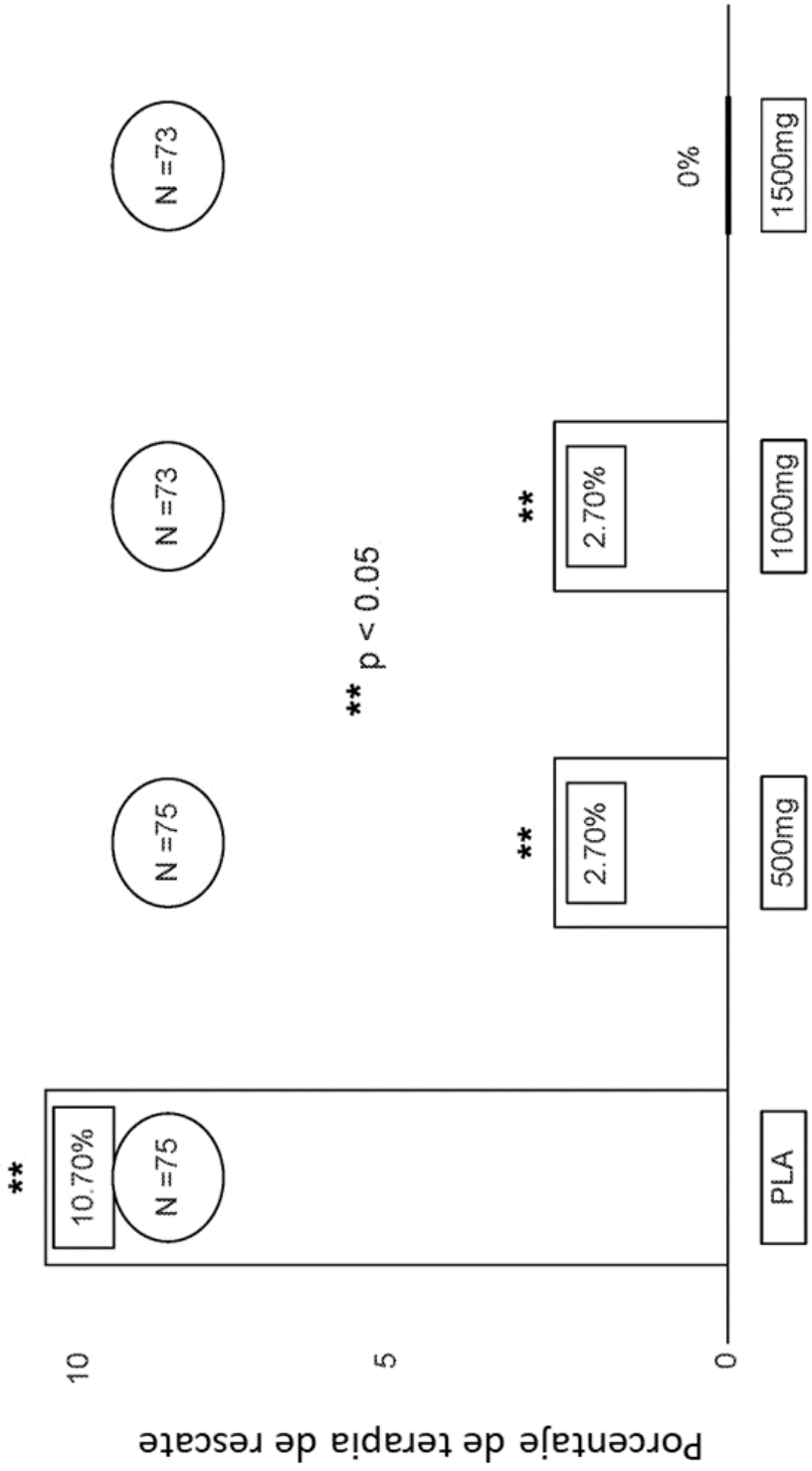

Porcentaje de terapia de rescate
10
5
0
**
10.70%
N =75
N =75
2.70%
**
N =73
** p < 0.05
N =73
2.70%
**
0%
PLA
500mg
1000mg
1500mg

FIGURA 7B

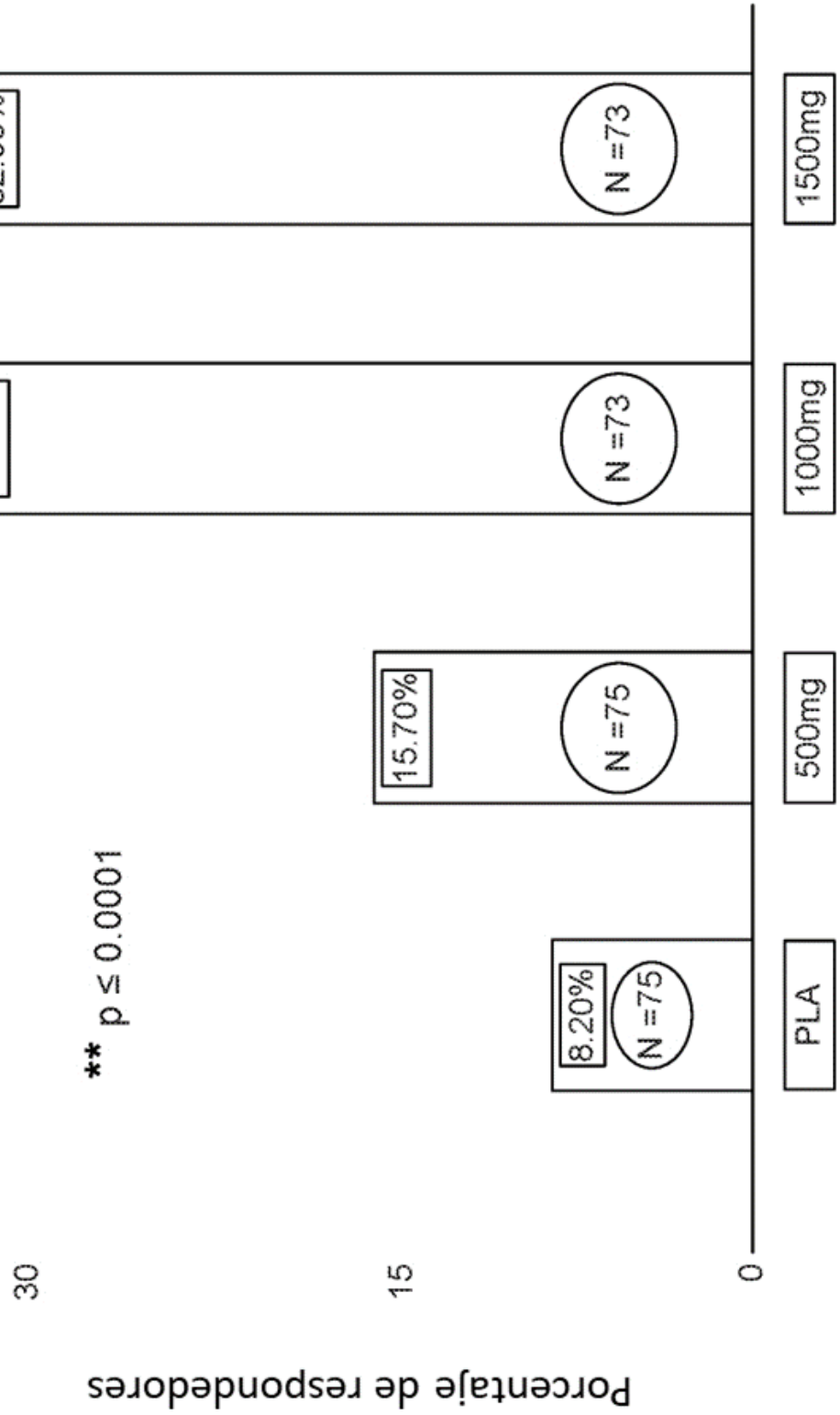

Porcentaje de respondedores
30
15
0
** p ≤ 0.0001
8.20%
N =75
15.70%
N =75
33.30%
N =73
32.90%
N =73
**
**
PLA
500mg
1000mg
1500mg

FIGURA 8

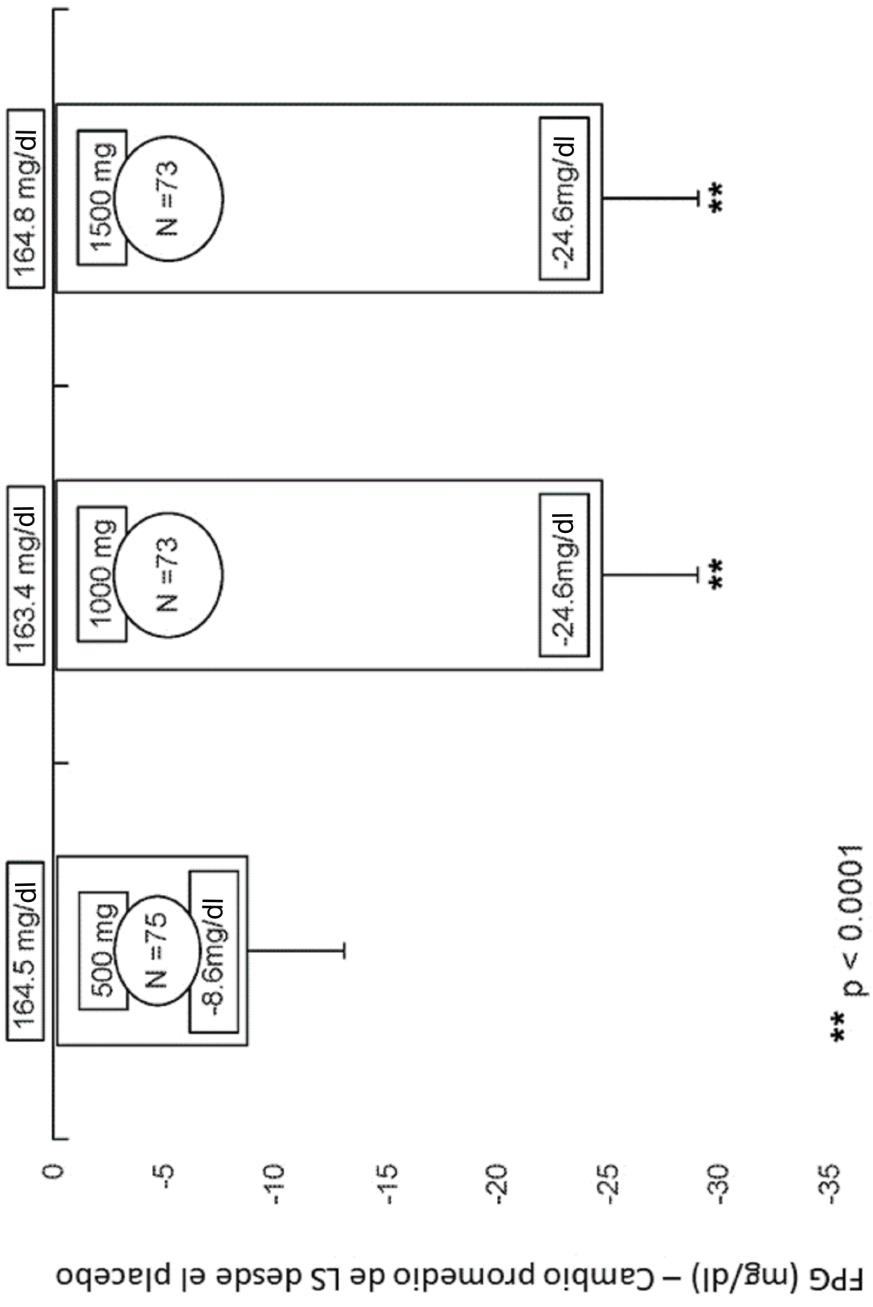

FPG (mg/dl) – Cambio promedio de LS desde el placebo
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
164.5 mg/dl
500 mg
N =75
-8.6mg/dl
163.4 mg/dl
1000 mg
N =73
-24.6mg/dl
164.8 mg/dl
1500 mg
N =73
-24.6mg/dl
**
**
** p < 0.0001

FIGURA 9

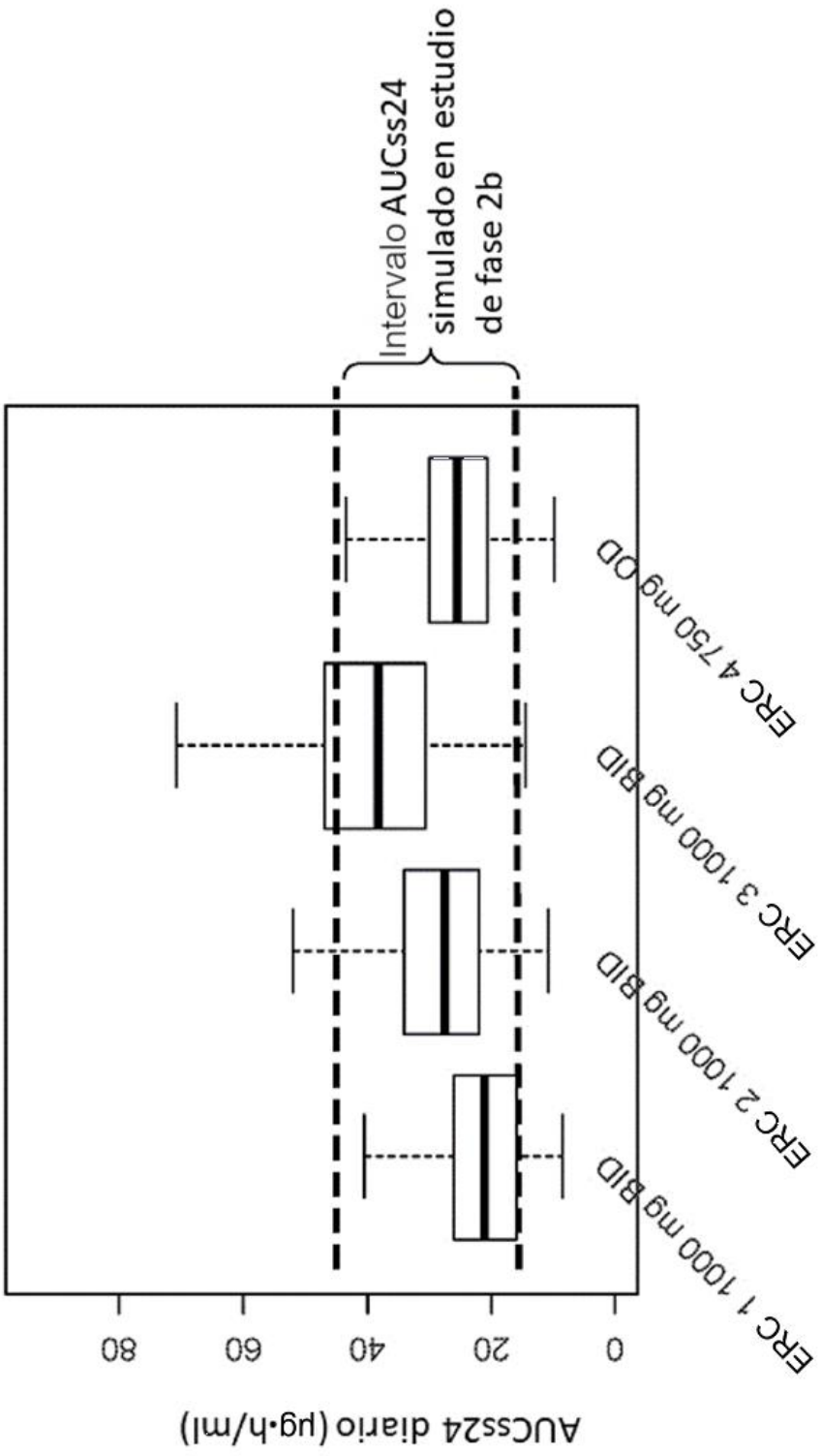

Intervalo AUCss24 simulado en estudio de fase 2b
ERC 1 1000 mg BID
ERC 2 1000 mg BID
ERC 3 1000 mg BID
ERC 4 750 mg QD
0
20
40
60
80
AUCss24 diario (µg·h/ml)

FIGURA 10

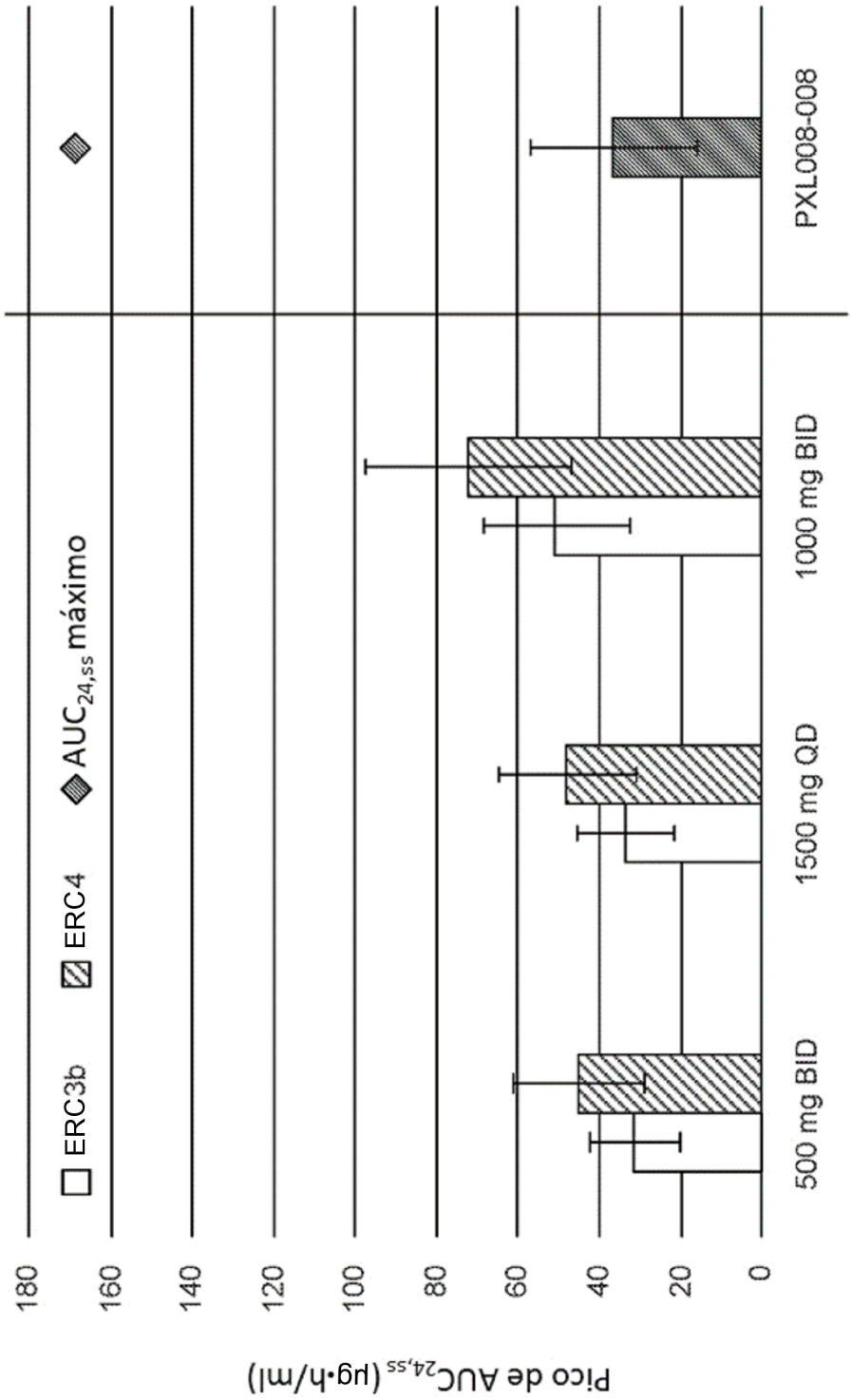

Pico de $AUC_{24,ss}$ (µg·h/ml)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ERC3b
ERC4
$AUC_{24,ss}$ máximo
500 mg BID
1500 mg QD
1000 mg BID
PXL008-008

FIGURA 11

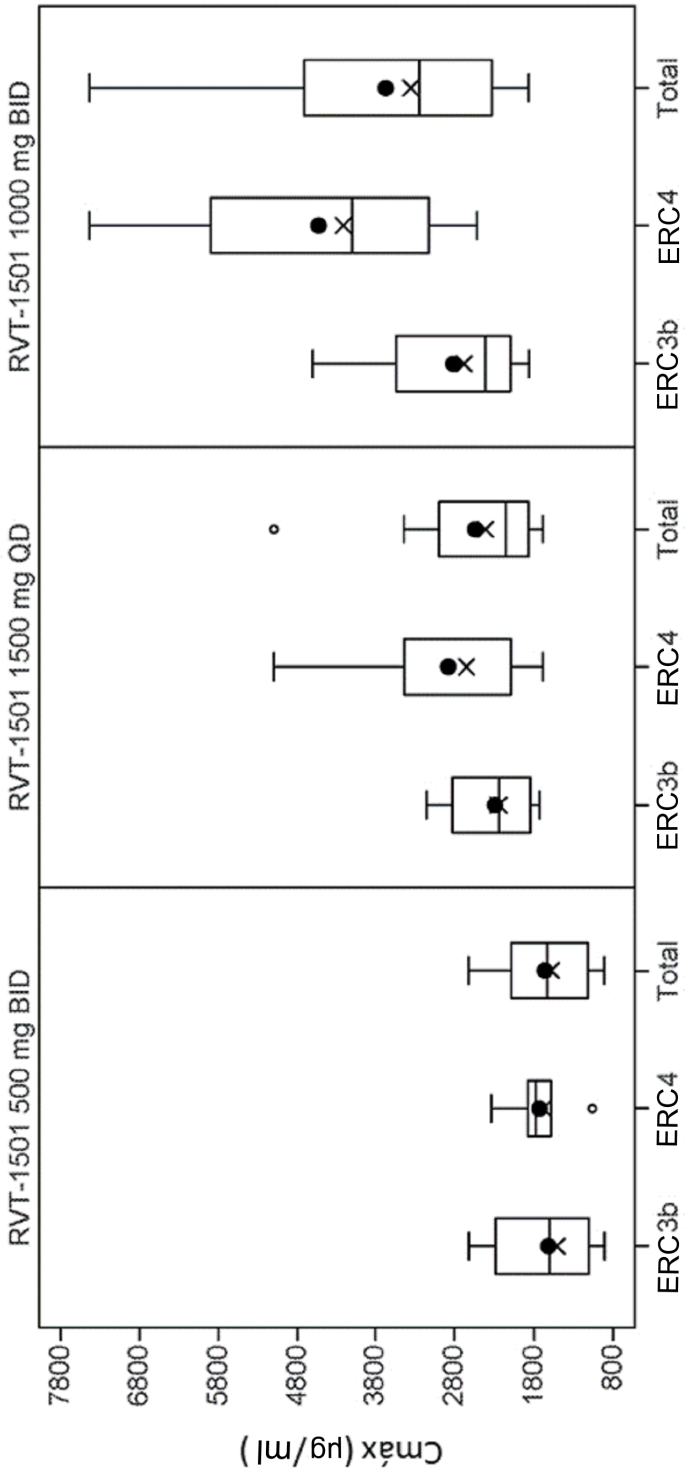
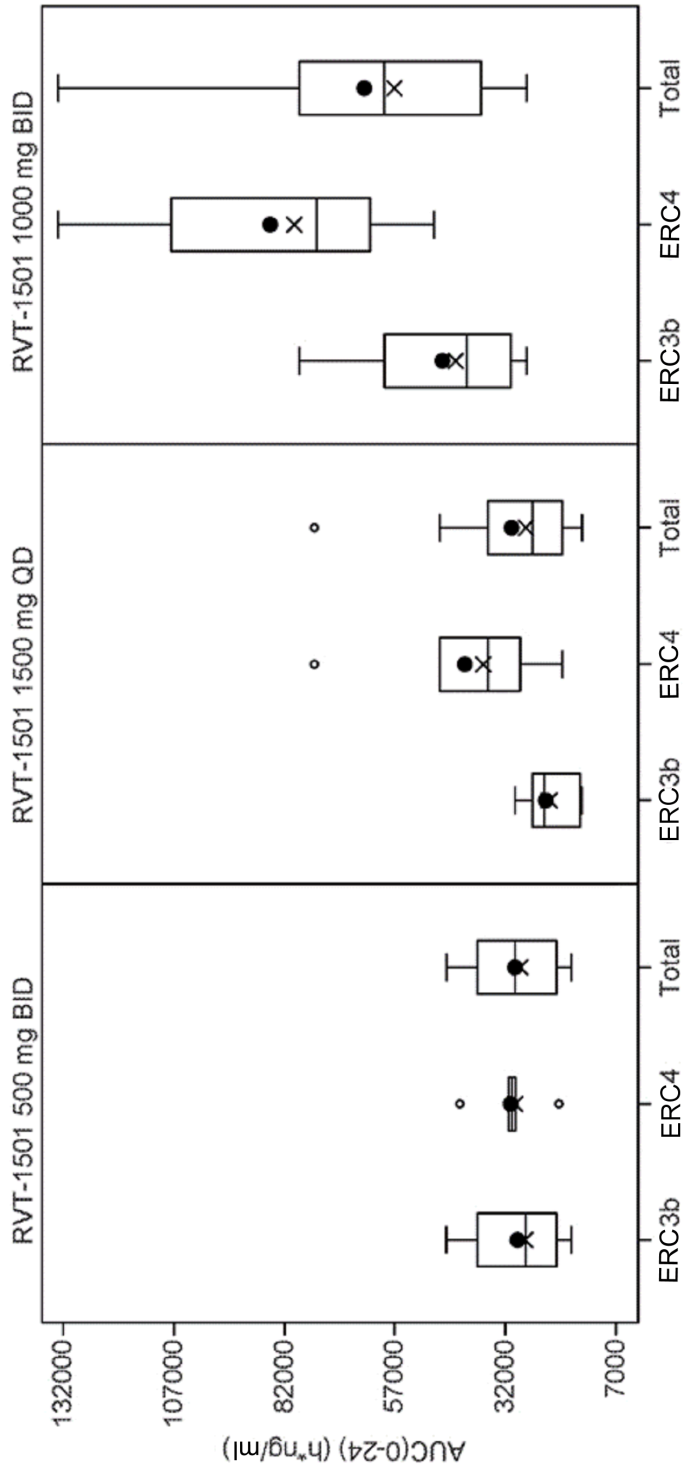

RVT-1501 500 mg BID
RVT-1501 1500 mg QD
RVT-1501 1000 mg BID
ERC3b
ERC4
Total
Cmáx (µg/ml)
7800
6800
5800
4800
3800
2800
1800
800

FIGURA 12


RVT-1501 500 mg BID
RVT-1501 1500 mg QD
RVT-1501 1000 mg BID
ERC3b
ERC4
Total
AUC(0-24) (h*ng/ml)
132000
107000
82000
57000
32000
7000