



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 595**

51 Int. Cl.:
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04704703 .0**
86 Fecha de presentación : **23.01.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1592417**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Combinación de fármacos antidiabéticos.**

30 Prioridad: **10.02.2003 IT RM03A0053**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma, IT

72 Inventor/es: **Pessotto, Pompeo y**
Giannessi, Fabio

74 Agente: **Isern Jara, Jaime**

ES 2 286 595 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de fármacos antidiabéticos.

5 La invención que aquí se describe se refiere a la preparación de medicamentos, particularmente para el tratamiento de la diabetes, y más particularmente, a combinaciones de ingredientes activos con efecto sinérgico sobre dicha enfermedad.

Antecedente de la invención

10 La diabetes es una enfermedad muy extendida y según la OMS, en algunos casos, ha alcanzado proporciones epidémicas. Actualmente, es la cuarta causa más habitual de muerte en los países industrializados y está aumentando rápidamente en los países en vías de desarrollo.

15 La incidencia estimada de la diabetes a nivel mundial pasó de 30 millones de pacientes en 1985 a 135 millones en 1995 y se prevén 240 millones en el año 2001 y 300 millones en 2025.

Se conocen diversas formas clínicas de diabetes, siendo la más común la de tipo 1 y la de tipo 2.

20 La diabetes de tipo 1 es causada por la destrucción autoinmune de las isletas pancreáticas, lo cual conduce a una secreción deficiente de insulina. En Europa y América del Norte, la diabetes de tipo 1 es la tercera enfermedad crónica más frecuente en pacientes jóvenes.

25 La diabetes de tipo 2 está muy extendida en Occidente, siendo más común entre la población obesa y de edad avanzada. La incidencia de la diabetes de tipo 2 constituye, según estimaciones, aproximadamente el 5% de la población, con picos de 10-20% en algunas comunidades. Los mayores porcentajes de incremento de la diabetes de tipo 2 se encuentran en los países en vías de desarrollo o en sus comunidades, donde un aumento del nivel de vida se asocia a la adopción del tipo de vida occidental y a la modernización socio-económica. En condiciones extremas, la enfermedad puede afectar a más del 30% de la población.

30 La diabetes de tipo 2 constituye el 85% de los casos de diabetes. Es un trastorno multifactorial, con componentes genéticos y medioambientales.

35 El progreso en la comprensión de las causas genéticas de la enfermedad es lento, debido a su naturaleza heterogénea y a su interacción con factores ambientales. No obstante, el análisis de los genes que se consideran causantes de la enfermedad constituye una forma de trabajar, de amplia aceptación, y proporciona directrices para la investigación en este sector.

40 Aparte de la edad, el comienzo de la enfermedad queda favorecido por el tipo de dieta, la carencia de ejercicio físico y, particularmente la obesidad, con la cual está asociada en el 90% de los casos.

En países como los Estados Unidos, el 30% de la población es obesa o tiene sobrepeso, la incidencia de la diabetes de tipo 2 es de 7%, mientras que en Japón, donde la obesidad es rara, se ha calculado una incidencia del 1%. No cabe duda de que la incidencia irá creciendo en proporción a la duración de vida y a la mayor opulencia de la población.

45 La diabetes de tipo 2 se caracteriza por la hiperglucemia, causada por una deficiencia de insulina y por resistencia a la insulina. Sigue siendo un tema debatido entre los investigadores si la etapa inicial, en la patogénesis de la enfermedad, consiste en una deficiencia de insulina o en una resistencia a la insulina. En general, la resistencia a la insulina se considera el defecto principal de la diabetes de tipo 2, que constituye el enlace entre la enfermedad y la obesidad. Según una hipótesis desarrollada recientemente y basada en las técnicas de clamp, la resistencia a la insulina es un defecto de células beta, causado por un aumento en la liberación de ácidos grasos y por sobre exposición de los tejidos a estos últimos.

55 La diabetes va asociada con complicaciones clínicas importantes, como daños macrovasculares (arteriosclerosis, infarto de miocardio, daño arterial periférico) y daños microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Las complicaciones tardías de la diabetes son una característica inevitable de la enfermedad y constituyen una grave amenaza para el bienestar y la calidad normal de vida de las personas.

60 El riesgo de daño en la arteria coronaria, que es causa de la muerte de 30-40% de los pacientes de más de 40 años, es tres veces mayor en los hombres y en las mujeres con diabetes que en las personas normales (*UK Prospective Diabetes Study, UKPDS 1976-1997*). (Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido), UKPDS 1976-1997).

Estado del arte

65 El objetivo principal de la terapia antidiabética es reducir los niveles de hiperglucemia y controlar la glucemia.

En la actualidad, los fármacos disponibles en el mercado son fármacos antiguos, como por ejemplo la metformina y las sulfonilureas, y fármacos de introducción reciente, como los inhibidores de α -glucosidasa y tiazolidionas.

Como se puede comprender, las estrategias encaminadas a controlar la homeostasis de la glucosa en la diabetes de tipo 2 difieren y corresponden a las diferentes anomalías presentadas por la diabetes.

5 Las sulfonilureas promueven la secreción de insulina por las células beta y son capaces de aumentar la liberación aguda/breve de insulina, deficiente en la diabetes de tipo 2, y por consiguiente de mejorar el control de la glucosa post-prandial.

10 La hipoglucemia es el efecto secundario más común de las sulfonilureas y puede ser grave y de larga duración. Además, las sulfonilureas pueden impedir la vaso dilatación del corazón en caso de isquemia y algunas veces puede producir arritmia.

Las biguanidas aparecieron en el mercado en los años 50, siendo la metformina el fármaco más conocido, que se tratará en detalle en lo que sigue, dentro del contexto del problema técnico resuelto por la presente invención.

15 Los inhibidores de α -glucosidasa, como la acarbosa y voglibosa pretenden resolver el problema de la hiperglucemia post-prandial reduciendo la absorción de carbohidratos en el intestino. Estas sustancias son inhibidores competitivos de la α -glucosidasa gastrointestinal, una enzima que divide el almidón y la sacarosa en monosacáridos. Al igual que la metformina y a diferencia de las sulfonilureas, no causan hipoglucemia ni aumento de peso. Los inhibidores de α -glucosidasa requieren ajustes en la dosificación para pacientes individuales y la dosis tiene que ser lo suficientemente elevada para retardar la digestión en el intestino delgado, aunque lo suficientemente baja para garantizar que la digestión ha finalizado antes de la entrada de carbohidratos en el intestino grueso. (Para evitar efectos secundarios intestinales). El principal efecto secundario mencionado es la flatulencia (19%), seguido de la diarrea, (3,8%).

25 Los inhibidores de α -glucosidasa no mitigan la producción de glucosa por parte del hígado, que sigue siendo activa fuera de las comidas y en las situaciones de post- absorción y ayuno.

30 Las tiazolidinadionas (troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona) son agentes orales que reducen la glucosa en suero, que han salido recientemente al mercado y tienen un éxito considerable. En 1998, la cifra de negocios de la troglitazona (Rezulin) en los Estados Unidos fue de 748 millones de dólares, cifra ligeramente inferior a los 861 millones de dólares de cifra de negocios de la metformina (Glucophage), el agente antidiabético oral más importante del mercado americano. Las tiazolidinadionas aumentan la sensibilidad a la insulina de los tejidos. Son capaces de reducir la hiperglucemia y en parte la hiperglucemia diabética, así como de reducir los niveles de insulina. Se ha observado que estos compuestos son agonistas de PPAR γ , un receptor nuclear que se encuentra presente sobre todo en el tejido adiposo, e induce la transcripción de genes generados por insulina, como por ejemplo el gen de la lipoproteína lipasa (LPL). El efecto de reducción de la glucosa del suero de los compuestos es quizás secundario a su actividad para reclutar ácidos grasos y triglicéridos de la corriente sanguínea, y a la producción de adipocitoquinas sin que, sin embargo seamos capaces de descartar la posibilidad de que los compuestos puedan ejercer una acción directa sobre el tejido muscular. De hecho, los compuestos son capaces de mejorar la absorción y el transporte de glucosa en el músculo *in vivo* e *in vitro*. El efecto secundario más temible de estos compuestos es el daño hepático, que puede llegar incluso a la insuficiencia hepática. La utilización de estos compuestos trae también consigo un aumento de peso, retención de fluido, anemia, debido a la dilución del volumen de plasma y otros varios efectos secundarios.

45 Por consiguiente, las sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa y tiazolidinadionas son clases de fármacos que se encuentran en el mercado actual para controlar la glucosa en la diabetes de tipo 2.

50 Los expertos en la materia tienen claro que, pese al esfuerzo muy importante realizado en la investigación para dar con terapias eficaces para la diabetes, no se dispone todavía de ningún ingrediente activo que sea capaz de evitar la evolución a largo plazo de la enfermedad. Por consiguiente, dado el estado actual de nuestros conocimientos, toda monoterapia está destinada a fracasar, siendo necesaria por lo tanto una terapia de combinación. La combinación es necesaria algunas veces desde el mismo principio, cuando no se observa una respuesta adecuada a la monoterapia.

55 En lo que concierne la metformina, esta se introdujo en Europa en los años 50 y en los Estados Unidos en 1994 y se usa a profusión en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y es el fármaco que se elige en la terapia de la diabetes de tipo 2 asociada con la obesidad. La metformina reduce la absorción intestinal de la glucosa. su producción por el hígado (*Cusi and De Fronzo, Diabetes Rev., 6: 89-131, 1998; Hundal et al., Diabetes, 49: 2063-2069, 2000*) y potencia su transporte y utilización en el tejido, promoviendo su absorción en el músculo, cuando se estimula con insulina (*Galuska et al., Diabetología, 37: 826-832, 1994; Baley et al., New England J. Med., 334: 574-579, 1996*). Su acción se relaciona también con el metabolismo de los lípidos mediante una reducción en el nivel de ácidos grasos y de triglicéridos en la sangre (*Cusi et al., Clin. Endocrinol, Metab., 81: 4059-4067, 1996; Kim et al., Diabetes, 51: 443-448, 2002*). Además, se considera que la metformina es capaz de restaurar la secreción normal de insulina alterada por la exposición crónica a ácidos grasos y a elevados niveles de glucosa (*Patané et al., Diabetes, 49:735-740, 2000*) y de inhibir la lipasa del tejido adiposo estimulada por catecolaminas (*Flechtner-Mors et al., Diabetes Med., 16: 1000-1006, 1999*). No existe en la actualidad ninguna explicación satisfactoria del mecanismo de su acción de reducción de la glucosa en el suero y las zonas de acción molecular de la metformina distan todavía de ser claras (*Wiernsperger and Bailey, Drug, 58: 31-39, 1999; Hundal et al., Diabetes, 49: 2063-2069, 2000; Musi et al., Diabetes, 51: 2074-2081, 2002; Hawley et al., Diabetes, 51: 2420-2425, 2002*). Parece ser que la reducción en la producción hepática de glucosa por la metformina está relacionada con una disminución en el nivel de enzimas claves en la glucogénesis como la glucosa-6-fosfatasa, fosfo enol piruvato carboxi - quinasa (PEPCK), y la fructosa -1,6-biofosfatasa (*Fulgencio et al.,*

Biochem. Pharmacol., 6: 439-446, 2001; Song et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 281: E275-E282, 2001) y está mediada en parte por la supresión de la oxidación de ácidos grasos (Perriello et al., *Diabetes*, 43: 920-928, 1994); no obstante, se ha probado que, aparte de las lagunas en nuestro conocimiento de sus mecanismos y procesos, la metformina es capaz de mejorar el uso de la glucosa y el perfil de lípidos, reduciendo de este modo la resistencia a la insulina (Bailey, *Diabetes Care*, 15: 755-742, Cusi and De Fronzo, *diabetes Rev.* 6: 89-131, 1998). Esto es lo que se desprende también de una reciente comparación entre la metformina y las modernas tiazolidinonas (Kim et al., *Diabetes*, 51: 443-448, 2002, Ciaraldi et al., 51: 30-36, *Diabetes*, 2002). Al mejorar el perfil lipídico, la metformina reduce por lo tanto el riesgo vascular, particularmente la incidencia de infarto de miocardio, como lo demuestra el UKPDS que compara la metformina con las sulfonilureas y la insulina (UKPDS Group, *Lancet* 252: 837-853, 1998), y reduce también la mortalidad global en pacientes diabéticos obesos (O'Connor et al., *J. Farm. Fract.* 47 Suppl 5: S13-S22, 1998). Este aspecto, que está relacionado con la mejora en el perfil lipídico, es esencial, teniendo en cuenta que la dislipidemia en la diabetes aumenta el riesgo de daño cardiovascular, que afecta a más del 50% de los pacientes diabéticos (Wilson et al., *Drug Aging*, 58: 248-251, 2001). La metformina reduce la hiperglucemia en un 20% (entre 13-37%), cuando se utiliza como monoterapia después del fracaso de la dieta y de los ejercicios físicos (UKPDS II, *Diabetes*, 34: 793-798, 1985; De Fronzo et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 1294-1301; Ciaraldi et al., *Diabetes* 51: 30-36, 2002) y en un 25% en combinación con sulfonilureas (Reaven et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 1020-1026, 1992).

La acción de la metformina, sin embargo, presenta ciertas limitaciones y, por consiguiente, es susceptible de mejora. La terapia con metformina queda limitada por la menor duración y eficacia (Guasy, *Pharmacotherapy*, 18: 1095-1204, 1998; Riddle, *Am. J. Med.*, 108 Suppl. 6a: S15-S22, 2000; Charpentier, *Diab. Metab. Res. Rev.*, 18 Suppl. 3: S70-S76, 2002).

Este problema viene también acompañado de acidosis láctica, que constituye el efecto secundario más importante. Además, el paciente puede presentar diarrea, náuseas y trastornos gastrointestinales, que presentan una elevada incidencia (aproximadamente 20%) y reducen la aceptación del fármaco por el paciente.

Las condiciones de trastorno renal, disfunción hepática e insuficiencia cardíaca aumentan el riesgo de acidosis láctica (Krentz, *Drug Saf.*, 11: 223-241, 1994), debido al peligro de aumento sucesivo de niveles de metformina en el cuerpo (Jennings *Drug Aging*, 10: 323-331, 1997).

Sin embargo, la terapia con metformina tiene una importancia fundamental aunque las cuestiones de fallo progresivo en el régimen de monoterapia y los efectos secundarios todavía se tienen que resolver.

El R-4-trimetil amonio-3-(tetra decil carbomoi)-amino-butirato (designado también en lo que sigue ST1326) es un inhibidor reversible, selectivo de CPT 1 hepático, capaz de reducir el impacto que la oxidación de ácidos grasos tiene en la gluconeogénesis. La oxidación de ácidos grasos favorece el proceso de gluconeogénesis, al estimular la carboxilasa pirúvica con un incremento de los niveles de acetilCoa y facilitando los procesos citosólicos de la síntesis de la glucosa con abundante ATP y una elevada proporción de NADH/NAD⁺. Este compuesto, descrito en el documento WO 99/59957, depositado a nombre del presente solicitante, difiere de los inhibidores irreversibles, no selectivos, como etomoxir, que, según se ha visto, causan hipertrofia cardíaca (Lesniak et al., *Mol. Cell. Biochem.*, 142: 25-34, 1995; Velter et al., *Eur. Herat. J.*, 16 Suppl C. 15-19, 1995). La actividad antidiabética del compuesto, relativa a la oxidación de ácidos grasos, es particularmente relevante para el período de post-absorción y de ayuno.

La producción hepática de glucosa, anormal ya desde el principio de la patogénesis de la diabetes (Osei, *Diabetes*, 39: 597-601, 1990) aumenta sustancialmente durante la progresión de la enfermedad, abasteciendo la hiperglucemia del paciente de diabetes franca (De Fronzo et al., *Diabetes Care*, 15: 318-368, 1992). La hiperglucemia, a su vez, es sostenida por el aumento en la oxidación de ácidos grasos (Golay et al., *Metabolism*, 36: 692-692, 1987) y facilitada por la caída de los niveles de insulina y por la resistencia a la insulina hepática (De Fronzo et al., *Metabolism*, 38: 387-395, 1989). La razón por la que se adopta la combinación de fármacos en la terapia de la diabetes, según lo indicado anteriormente es, en primer lugar, la complejidad de la enfermedad, en la que intervienen diversos procesos y órganos; quizás sea ésta precisamente la razón por la que, en cierto porcentaje de pacientes, no se puede lograr un control satisfactorio de la enfermedad con los fármacos habitualmente disponibles (Rutten, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 145: 1547-1550, 2001). Además, en pacientes diabéticos, la monoterapia oral, que parece eficaz en un principio, está lamentablemente asociada con una elevada tasa de fracasos secundarios (Brown et al., *Clin. Ther.*, 21: 1678-1687, 1999; Riddle, *Am. J. Med.*, 108 Suppl. 6a: S15-S22, 2000). Además, el fracaso secundario es en modo alguno algo inusual en pacientes con elevados niveles de glucosa en la sangre al comienzo de la monoterapia (Charpentier, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18 Suppl. 3: S70-S76, 2002). Ese es el motivo por el que la idea de utilizar una combinación de fármacos ya desde el principio del tratamiento farmacológico va teniendo cada vez más aceptación (Charpentier, *Diab. Metab. Res. Rev.*, 18 Suppl. 3: S70-S76, 2002).

No obstante, incluso ahora, después del fracaso de la dieta y del ejercicio físico, el tratamiento de la diabetes comienza, casi de modo invariable, con la monoterapia y únicamente en una etapa ulterior, cuando el control de la glucemia es menor y la monoterapia resulta inadecuada, se recurre a una combinación de fármacos, con la adición de un segundo y algunas veces de un tercer fármaco, por ejemplo metformina y sulfonilureas (Riddle, *Am. J. Med.* 108 Suppl. 6a: S15-S22, 2000), megiltinida y/o tiazolidinonas y metformina y otros tipos de combinaciones.

La utilización de la combinación está motivada no solo por la complejidad de la enfermedad y el fracaso de la monoterapia, sino también por la búsqueda de una mayor eficacia (un efecto aditivo y/o sinérgico y por la posibilidad de reducir los efectos secundarios al utilizar dosis más pequeñas.

- 5 Los expertos en la materia saben bien que no se puede predecir *a priori* un efecto sinérgico.

Resumen de la invención

10 Se ha comprobado ahora, de forma sorprendente, que la combinación de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil carbomoil)-amino butirato (ST1326) y metformina consigue mejorar de forma eficaz el control de la glucemia más allá del período de 24 horas, especialmente lejos de la hora de las comidas, en el estado de post-absorción y de ayuno.

15 Por consiguiente, uno de los objetos de la presente invención es una combinación de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil carbomoil)-amino butirato o una de las sales farmacéuticamente aceptables y metformina o una de las sales farmacéuticamente aceptables, así como la utilización de dicha combinación como medicamento antidiabético, particularmente para la preparación de un fármaco antidiabético para el tratamiento de diabetes de tipo 2. Dicho fármaco resulta útil para controlar la glucemia durante el período de 24 horas, particularmente en el período alejado de las comidas, y particularmente durante la noche, en el período de post-absorción y en estado de ayuno. Otro de los objetos de la presente invención es ofrecer un medicamento para el tratamiento de la diabetes, que no presente ningún efecto secundario o prácticamente un efecto reducido, y además, que se pueda utilizar en pacientes, para los cuales la metformina resulta contraindicada o no recomendable, por ejemplo, para aquellas personas que padecen o corren el riesgo de padecer una o más complicaciones, como por ejemplo daños renales, insuficiencia cardiaca, daños hepáticos crónicos, proteinuria crónica, daño vascular periférico o daño pulmonar.

25 Otro de los objetos de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene dicha combinación.

La combinación según la presente invención ha mostrado un efecto sinérgico sorprendente, que permite ofrecer terapia antidiabética eficaz utilizando dosis sub-farmacológicas de los componentes respectivos, con ventajas evidentes para los pacientes en cuanto a efectos secundarios, de los que carece prácticamente la combinación o que solo presenta de forma reducida. Si se desea, la utilización de la combinación que contiene dosis farmacológicas de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil carbomoil)-amino butirato o una de las sales farmacéuticamente aceptables y dosis sub-farmacológicas de metformina o una de las sales farmacéuticamente aceptables o viceversa, o dosis farmacológicas de ambas, es algo en lo que se ha pensado y, en cualquier caso, posible en la presente invención.

35 El documento WO 99/59957 antes citado describe el compuesto ST1328 y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como la preparación y la actividad farmacológica. En esta referencia, la posibilidad de combinar ST1326 con otros fármacos antidiabéticos, inclusive la metformina, es algo que se menciona genéricamente, pero no existe la más mínima referencia al problema técnico con el que se encuentra y que resuelve la presente invención, y en particular, no se hace ninguna mención a la reducción o desaparición de los efectos secundarios de la metformina, o incluso menos, del efecto sinérgico de la combinación o incluso de la mejora de la cobertura terapéutica global en el paciente diabético.

La presente invención se describirá ahora de forma detallada, utilizando también algunos ejemplos.

45 Descripción detallada de la invención

A la vista de las consideraciones expuestas anteriormente, la combinación satisface la necesidad de recurrir a la utilización de un segundo fármaco, cuando la monoterapia no tiene éxito.

50 La utilización de la combinación de ST1326 y metformina se basa en el aumento de actividad que se ejerce según un mecanismo sinérgico, como se demuestra en los ejemplos que se dan a continuación. Ambos compuestos, de hecho, intervienen en la gluconeogénesis, pero en relación con procesos y actividades enzimáticas diferentes; en el caso de la metformina, los objetivos/blancos parecen ser las enzimas de la gluconeogénesis, mientras que en el caso de ST1326 el objetivo es el CPT1 del sistema de transporte y oxidación de ácidos grasos. Estas acciones diferentes hicieron imposible predecir el efecto sinérgico de la combinación según la presente invención, particularmente en términos de dosificaciones.

No obstante, los inventores de la presente invención no desean estar obligados a adoptar una teoría particular; a partir de los análisis de los resultados, se podría postular *a posteriori* que el sinergismo es debido probablemente al aspecto de la acción de la metformina que tiene que ver con la sensibilidad a la insulina y que está relacionado con la mejora en el perfil lipídico. Es posible, de hecho, que la actividad de ST1326, que tiende a reducir la oxidación de ácidos grasos y a reducir de este modo la producción de glucosa por el hígado, esté condicionada y contrarrestada por hormonas contrarreguladoras (glucagon, GH, corticosterona), que operan a favor de la lipólisis y la gluconeogénesis (Fery et al., Am. J. Physiol., 270: E822-E830, 1996). La actividad contrarreguladora, sin embargo, está condicionada a su vez por la insulina y, por consiguiente, por la insensibilidad a la insulina; con todo, la mayor sensibilidad a la insulina, derivada de la acción de la metformina "permite" que la actividad de ST1326 se exprese en la combinación, con efectos superiores a los de ST1326 solamente. No obstante, esta hipótesis no se podía formular sobre la base de los conocimientos de que dispone el experto en la materia. En otras palabras, los inventores de la presente invención

han observado que, como resultado de la mejora de la insensibilidad a la insulina, la respuesta contrarreguladora queda en parte reprimida y la acción inhibidora de ST1326 sobre la oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis queda reforzada, debido a que ya no es contrarrestada competitivamente.

5 El efecto sinérgico hace por lo tanto posible utilizar dosis menores y, por consiguiente, se pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de los componentes individuales. En particular, reduciendo la dosis de metformina, pueden ir adquiriendo menor importancia los estados en los que resulta contraindicado o es preciso adoptar precauciones con su uso, como por ejemplo en el caso de daños renales, insuficiencia cardíaca, daños hepáticos crónicos, proteinuria clínica, daños vasculares periféricos, daños pulmonares, etc.

10 La incidencia de estos trastornos dista de ser infrecuente. Según un análisis retrospectivo de un estudio de pacientes en una clínica universitaria para la diabetes en el Reino Unido, la incidencia de los estados en los que se considera contraindicada o factor de riesgo la utilización de metformina puede llegar a 54% (*Sulkin et al., Diabetes Care, 20: 925-928, 1997*).

15 Además, un estudio retrospectivo de pacientes en Escocia, en el que se utilizó metformina en el período comprendido entre enero de 1993 y junio de 1995, la utilización del fármaco estaba contraindicada en el 24,5% (*Emslie-Smith et al., Diabet Med. 18: 483-488, 2001*).

20 Finalmente, en un análisis de 306 pacientes tratados con metformina, primero en casa y luego en un hospital general en Alemania, durante el período de enero de 1995 a mayo de 1998, se comprobó que, como resultado de daño agudo o de optimización de tratamiento, el 73% de los pacientes, en el momento de la admisión, presentaban contraindicaciones, factores de riesgo o patologías concomitantes, que requerían la interrupción del uso de la metformina (*Holstein et al., Diabet. Med., 16: 692-696, 1999*).

25 En conclusión por lo tanto, si bien la acidosis láctica es algo raro (*Howlett and Bailey, Drug, Saf., 20: 489-503, 1999*), la reducción de la dosis de tratamiento combinando metformina con ST126 puede reducir la importancia de los estados en los que el uso de la metformina resulta contraindicada o requiere precauciones, que son considerables durante la progresión de la enfermedad.

30 Se pueden lograr, por las mismas razones, ventajas similares en términos de reducción de los efectos secundarios, comparado con la utilización de monoterapia con ST1326.

35 Los efectos negativos potenciales de ST1326 solamente, que se pueden postular actualmente sobre la base de los efectos del compuesto en ratas y ratones, pueden consistir en un aumento de ácidos grasos en la sangre y depósitos lipídicos en el hígado.

40 Los datos obtenidos en monos sugieren sin embargo que estos efectos pueden estar relacionados con el modelo de metabolismo del roedor y pueden por lo tanto no ser reproducibles del mismo modo en otras especies más cercanas al hombre.

45 En lo que respecta los aspectos relativos a la posibilidad de aplicación industrial, la combinación según la presente invención se puede formular de modo convencional en una composición farmacéutica. Esta composición puede ser una simple combinación de formas farmacéuticas conocidas de los ingredientes activos individuales, cuya dosificación se establecerá según modalidades derivadas de la aplicación de las enseñanzas de la presente invención, es decir, dosis reducidas con el fin de garantizar el sinergismo recíproco y, si se desea, la reducción o desaparición de efectos secundarios, particularmente los de la metformina. En este caso, la composición según la presente invención también puede presentarse en forma de kit, es decir un envase que contiene las formas de dosificación individual de los ingredientes activos y las instrucciones para la administración simultánea o secuencial. Alternativamente, la presente invención ofrece una nueva composición farmacéutica, que contiene los dos ingredientes activos en una sola forma de dosificación. Esta forma de dosificación contendrá ventajosamente cantidades eficaces de los ingredientes activos, con el objeto de proporcionar cobertura terapéutica con un número mínimo de administraciones al día. En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica contendrá también una unidad de dosificación con el fin de garantizar una cobertura terapéutica durante la noche.

55 Las dosis y las modalidades de administración serán establecidas por el experto en la materia, por ejemplo por el médico clínico o de primeros auxilios, sobre la base de sus conocimientos y experiencia. Un ejemplo preferido de dosificación prevista es una dosis de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil carbomoil)-amino butirato de 10 mg a 1 g o una dosis equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una dosis de metformina de 50 mg a 2 g o una dosis equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son totalmente convencionales y no requieren ninguna descripción particular. De todos modos, en el documento antes citado WO 99/59957 se puede encontrar una descripción de composiciones farmacéuticas y, con mayor detalle, en Remington Pharmaceutical Sciences, Latest edition, Mark Publishing and Co.

65 A continuación, se dan ejemplos que ilustrarán la invención,

Ejemplo

Actividad reductora de glucosa en suero sinérgica de ST1326 y metformina en el ratón ob/ob, el ratón db/db y el ratón C57BU6 con dieta alta en grasa

5

Las mutaciones en animales de laboratorio han permitido desarrollar modelos que presentan diabetes no dependiente de insulina, asociada con obesidad, hiper - liperlipidemia y resistencia a la insulina y que permite comprobar la eficacia de nuevos compuestos antidiabéticos (*Reed and Scribner, Diabetes, Obesity and Metabolims, 1: 75-86, 1999*).

10

Los modelos más utilizados de ratones genéticamente diabéticos son los modelos del ratón ob/ob y del ratón db/db. La base genética de estos modelos es un defecto en el gen leptina (ratón ob/ob) o en el gen receptor de leptina (ratón db/db) que es causa de la resistencia a la leptina y conduce a hiperfagia, obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, siendo el resultado la hiperglucemia (*Hummel et al., Science 153: 1127-1128, 1996; Coleman, Diabetología 14: 141-148, 1978; Kodama et al., Diabetología 37: 739-744, 1994; Zhang et al., Nature 372: 425-432, 1994; Halaas et al., Science 269: 543-546, 1995; Chen et al., Cell 84: 491-495, 1996*).

15

Como la hiperglucemia va acompañada de obesidad y resistencia a la insulina, los ratones ob/ob y db/db tienen características similares a las de la diabetes de tipo 2 en los seres humanos.

20

Además de los modelos genéticos de diabetes, otros modelos que se suelen utilizar con frecuencia son los que incluyen factores ambientales, como el tipo de dieta, debido a su importancia en la patogénesis de la diabetes.

25

Se puede citar como ejemplo el ratón C57BL/6 que, como resultado de una exposición a una dieta alta en grasa, desarrolla no solamente resistencia a la insulina sino también hiperglucemia suave (*Suwit et al., 37: 1163-1167, 1998; Luo et al., Metabolism 47: 663-668, 1998*).

Los ratones B6, V-Lep ob/ob, C57BL/KsJ db/db y C57BU6 utilizados en los experimentos fueron suministrados por Jackson Lab. (a través de Charles River).

30

La dosis de ST1326 que se utilizó en la combinación de ST1326 - metformina se obtuvo de experimentos anteriores que indicaban la dosis de 100 mg/kg/día como eficaz, la dosis de 40 mg/kg/día como inactiva para reducir la glucosa en suero en ratones db/db (Cuadro 1).

35

La dosis de metformina a utilizar se obtuvo consultando la literatura (*Meglasson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 266: 1454-1462, 1993*) que indicaba la dosis de 900 mg/kg/día como eficaz para reducir la hiperglucemia en un 50% en el ratón KKAY, un modelo de diabetes genética, obesa, hipereinsulinémica e hiperglicémica similar a los modelos de ratón db/db y ob/ob, mientras que la dosis de 200 mg/kg/día era ineficaz, asimismo según experimentos previos realizados por nosotros, que indican una dosis de 600 mg/kg/día (Cuadro 2) como eficaz para reducir la hiperglucemia en un 22% en el ratón ob/ob en el test de supresión de insulina (IST), resultando ineficaz con una dosis de 200 mg/kg/día.

40

Se tomaron muestras de sangre de ratones ob/ob y db/db en condiciones ambientales standard, con dieta normal (4RF21, Mucedola) y de ratones C57BL/6J con dieta alta en grasa (D-12331, Dietas de Investigación) durante 3 meses, en condiciones de post-absorción (ayunando desde las 8 h 30 hasta las 16 h 30), de la vena caudal con la ayuda de un catéter Jelco 22G (Johnson and Johnson).

45

La sangre se sometió a pruebas de nivel de glucosa, con el fin de proceder a una distribución bien igualada de los ratones en los grupos de tratamiento.

50

Al comienzo del tratamiento, se midieron los pesos corporales de los ratones y se programó el control y seguimiento del consumo de agua y de pienso de los animales.

Los ratones fueron tratados oralmente dos veces al día (a las 8 h 30 y 18 h 30) con ST1326, con una dosis de 30 mg/kg y con metformina con una dosis de 200 mg/kg, solo o en combinación.

55

Se tomaron muestras de sangre durante varios días diferentes después de la administración de los productos y en condiciones nutricionales diferentes para proceder a determinaciones de glucosa en suero, OGTT (Test de Tolerancia de Glucosa Oral) e IST (Test de Supresión de Insulina, *Fujita et al., Diabetes 32: 804-810, 1983; Meglasson et al., J. Pharm Exp. Therap. 266: 1454-1462; Luo et al., J. Pharm Exp. Therap. 288: 529-534, 1999*).

60

En el OGTT, se tomaron muestras de sangre 0, 30, 60 y 120 minutos después de la carga de glucosa (3 g/kg).

Los resultados obtenidos revelaron que los componentes solos no ejercían ninguna actividad significativa de reducción de la glucosa en suero en las dosis experimentales utilizadas, mientras que su uso en combinación resultó ser capaz de reducir de modo significativo la hiperglucemia con una acción sinérgica (Cuadros 3-8).

65

En el IST, se tomaron muestras de sangre, 60 minutos después de la carga subcutánea de glucosa (3 g/kg), insulina (Humulin R., Lilly 2 U/kg) y so-matostatina (0,5 mg/kg).

ES 2 286 595 T3

CUADRO 1

Ratón DB/DB

5 Niveles de glucosa en suero (mg/dl) de ratones machos db/db tratados con ST1326 o vehículo (H₂O desionizada) a dosis orales de 20 y 50 mg/kg dos veces al día (8 h 30 y 17 h 30) durante 45 días en condiciones de post-absorción (ayuno de las 8 h 00 a las 17 h 30) y 8 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.)

	Grupo	Dosis mg/kg	glucosa (mg/dl) db/db
10	Control	-	576 \pm 43
15	ST1326	20	562 \pm 40
	ST1326	50	350 \pm 48 Δ
20	<hr/>		
	Número de casos por grupo: 8		
	Prueba t de Student: Δ indica P < 0,01 respecto de grupo de control		
25	<hr/>		

CUADRO 2

Ratón OB/OB

30 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de ratones machos ob/ob tratados oralmente con metformina 300 mg/kg o vehículo (agua desionizada H₂O) dos veces al día (8 h 30 y 18 h 30) durante 8 días, en el IST, en condiciones de post-absorción (ayuno de las 8 h 30 a las 16 h 30) y 8 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.)

	Grupo	Dosis mg/kg	glucosa(mg/dl)
40	CONTROL	-	527,4 \pm 33,0
45	METAFORMINA	300	412, 1 \pm 3,5 \square
50	<hr/>		
	Número de casos por grupo: 6		
	Prueba t de Student: \square indica P < 0,05 respecto de grupo de control		
55	<hr/>		

ES 2 286 595 T3

CUADRO 3

Ratón OB/OB

5 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de ratones machos ob/ob tratados con ST1326 (30 mg/kg) y metaformina (200 mg/kg), solo o en combinación, dos veces al día durante 11 días en condiciones de alimentación y 15 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.).

10	Grupo	Dosis mg/kg	glucosa(mg/dl)
	CONTROL	-	394,1 \pm 32,9
15	ST1326	30	994,8 \pm 25,7
	METAFORMINA	200	376,3 \pm 20,4
20	ST1326 + METAFORMINA	30+200	287,3 \pm 18,7 \square

25 Número de casos por grupo: 6

30 Prueba t de Student: \square indica P < 0,02 respecto de grupo de control

CUADRO 4

35 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de ratones machos ob/ob tratados con ST1326 (30 mg/kg) y metaformina (200 mg/kg), solo o en combinación, dos veces al día durante 18 días, en el 1ST en condiciones de post-absorción (ayuno de las 8 h 30 a las 16 h 30) y 8 días después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.)

40	Grupo	Dosis mg/kg	glucosa(mg/dl)
45	CONTROL	-	517,7 \pm 48,7
	ST1326	30	524,2 \pm 56,2
50	METAFORMINA	200	433,7 \pm 34,8
55	ST1326 + METAFORMINA	30+200	362,7 \pm 39,2 \square

60 Número de casos por grupo: 6

65 Prueba t de Student: \square indica P < 0,05 respecto de grupo de control

ES 2 286 595 T3

CUADRO 5

Ratón DB/DB

5 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de ratones machos db/db tratados con ST1326 (30 mg/kg) y metformina (200 mg/kg), solo o en combinación, dos veces al día durante 16 días en condiciones de post-absorción (ayuno de 9 h 00 a 15 h 00) y 6 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.).

Grupo	Dosis mg/kg	glucosa (mg/dl)
CONTROL	-	360,2 \pm 20,2
ST1326	30	370,7 \pm 30,0
METAFORMINA	200	337,83 \pm 33,1
ST1326 + METAFORMINA	30+200	269,9 \pm 26,9 \square

25 **Número de casos por grupo: 6**

Prueba t de Student: \square indica P <0,02 respecto de grupo de control.

CUADRO 6

35 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de macho db/db tratado con ST1326 (30 mg/kg) y metformina (200 mg/kg) solo o en combinación, dos veces al día durante 37 días en el OGTT, en condiciones de ayuno (durante la noche) y 15 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.).

Grupo	Dosis mg/kg	Glucosa mg/dl			
		0 MIN	30 MIN	60 MIN	120 MIN
AUC					
CONTROL	--	247,2 \pm 30,4	577,8 \pm 24,5	503,0 \pm 34,8	361,0 \pm 40,7
54506 \pm					
3750					
ST1326	30	175,3 \pm 25,6	557,2 \pm 30,6	498,3 \pm 23,5	284,6 \pm 20,8
50308 \pm					
2430					
METAFORMINA	200	195,5 \pm 21,5	530,9 \pm 34,6	456,8 \pm 52,4	344,4 \pm 40,9
49746 \pm					
4720					

ES 2 286 595 T3

Niveles en glucosa en sangre (mg/dl) de macho db/db tratado con ST1326 (30 mg/kg) y metformina (200 mg/kg) solo o en combinación, dos veces al día, durante 37 días, en el OGTT, en condiciones de ayuno (durante la noche) y 15 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.)

Grupo	Dosis mg/kg	Glucosa mg/dl			
		0 MIN	30 MIN	60 MIN	120 MIN
AUC					
ST1326	30+200	58,4 \pm 19,9 Δ	255,4 \pm 81,4	332,4 \pm 84,9	256,1 \pm 39,8
31180 \pm					
METAFORMINA					Δ
7557 \blacksquare					

Número de casos por grupo: 6

Prueba t-Student \blacksquare , Δ \blacktriangle indican = < 0,02, P< 0,01 y P< 0,001 respectivamente respecto del grupo de control.

CUADRO 7

Ratón C57BL/6J en dieta alta de grasa

Niveles de glucosa en la sangre (mg/dl) de ratones machos C57BL/6J en dieta alta de grasas tratados con ST126 (30 mg/kg) y metformina (200 mg/kg) junto o en combinación dos veces al día, durante 15 días, en condiciones de post-absorción (ayuno de 9 h 00 a 15 h 00) y 6 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.).

Grupo	Dosis mg/kg	glucosa (mg/dl)
CONTROL en dieta alta de grasa	"	168,5 \pm 12,3
ST1326	30	167,3 \pm 4,7
METAFORMINA	200	146,1 \pm 9,2
ST1326+METAFORMINA	30+200	122,8 \pm 4,7 Δ
CONTROL con dieta standard	--	135,7 \pm 6,5 \square

Número de casos por grupo: 6

Prueba t Student: \square y Δ indican P<0,05 y P< 0,01, respectivamente, respecto de grupo de control con dieta alta en grasa.

ES 2 286 595 T3

CUADRO 8

5 Niveles de glucosa en sangre (mg/dl) de ratones machos C57BL/6 en dieta alta de grasas, tratados con ST1326 (30 mg/kg) y metformina (200 mg/kg), solo o en combinación, dos veces al día durante 35 días, en el OGTT, y en condiciones de post-absorción (ayuno de 9 h 00 a 15 h 00) y 6 horas después del último tratamiento (valores medios \pm s.e.)

Grupo	Dosis mg/kg	Glucosa mg/dl			
		0 MIN	30 MIN	60 MIN	120 MIN
AUC					
Dieta alta en grasa		170, \pm 12,4	259,7 \pm 11,1	220,1 \pm 6,9	210,0 \pm 12,2
					1018
26554 \pm					
ST1326	30	156,0 \pm 7,8	236,3 \pm 11,2	207,0 \pm 9,9	212,9 \pm 8,6
					25133 \pm 652
METAFORMINA	200	141,1 \pm 11,4	241,2 \pm 18,9	212,3 \pm 5,0	186,2 \pm 15,1
					24487 \pm
					1182
ST1326+	30+200	118,4 \pm 6,3 Δ	217,5 \pm 5,6 Δ	187,7 \pm 2,9 Δ	155,6 \pm 6,9 Δ
					21414 \pm 387
METAFORMINA					Δ
CONTROL con		121,1	200,5	187,0	159,0
					21016 \pm 283 Δ
Dieta standard		\pm 4,4 Δ	\pm 6,2 Δ	\pm 3,3 Δ	\pm 4,1 Δ

55 Número de casos por grupo: 6

60 Prueba t Student: Δ y Δ indican $P < 0,01$ y $P < 0,001$, respectivamente, respecto de grupo de control con dieta alta en grasa.

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y metaformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Uso de la combinación según la reivindicación 1 como medicamento.
- 10 3. Uso de la combinación según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.
4. Uso según la reivindicación 3 para la preparación de un medicamento con actividad antidiabética para el control de la glucemia durante el período de 24 horas.
- 15 5. Uso según la reivindicación 4, donde el medicamento resulta útil para el control de la glucemia lejos de las horas de comida y en los estados de post-absorción y ayuno.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-5 para la preparación de un medicamento con actividad antidiabética, medicamento que carece de los efectos secundarios típicos de los componentes individuales de dicha combinación o que solo presenta efectos secundarios de este tipo prácticamente reducidos.
- 20 7. Uso según la reivindicación 6, donde el citado medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes diabéticos, para los cuales la metaformina resulta contraindicada o no aconsejable.
- 25 8. Uso según la reivindicación 6 o 7, donde dicho medicamento resulta indicado en pacientes que padecen una o más complicaciones pertenecientes al grupo formado por daño renal, insuficiencia cardíaca, daño hepático crónico, proteinuria clínica, daño vascular periférico o daño pulmonares.
9. Composición farmacéutica que contiene la combinación según la reivindicación 1.
- 30 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene dosis sub-farmacológicas de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de metaformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, respectivamente.
- 35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene dosis farmacológicas de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dosis sub-farmacológicas de metaformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene dosis sub-farmacológicas de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dosis farmacológicas de metaformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, respectivamente.
- 45 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene dosis farmacológicas de R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dosis farmacológicas de metaformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, respectivamente.
- 50 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 9-13, que contiene R-4-trimetil amonio-3-(tetradecil-carbamoil)-amino butirato o una de sus sales farmacéuticamente y metaformina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una sola forma de dosificación.
- 55 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que una unidad de dosificación resulta adecuada para la cobertura terapéutica del período de ayuno nocturno.
- 60 16. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 9-15, en la que se encuentra presente ST1326 en una dosis que oscila en 10 mg y 1 g o una dosis equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y se encuentra presente metaformina en una dosis que oscila entre 50 mg a 2,5 g o una dosis equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 65