



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 530**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01954229 .9**

96 Fecha de presentación : **13.07.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1303304**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2003**

54 Título: **Combinaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus.**

30 Prioridad: **14.07.2000 HU 0002628**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Actavis Hungary Kft.**
Bartha Boldizsár u. 7
4032 Debrecen, HU

72 Inventor/es: **Szilvassy, Zoltán;**
Tosaki, Arpád;
Nemeth, József;
Kovacs, Péter;
Pankucsi, Csaba;
Hernadi, Ferenc y
Ferdinandy, Péter

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 311 530 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

Combinaciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus.

5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus, incluyendo todos las clases y los periodos de diabetes mellitus, incluyendo por tanto enfermedades prediabéticas que comprenden opcionalmente más de una composición farmacéutica, por lo que por lo menos una de las composiciones comprende una dosis eficaz de por lo menos un donador de óxido nítrico (NO) enzimático y opcionalmente una dosis eficaz de por lo menos un principio activo antidiabético y opcionalmente los vehículos y/u otros
10 agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables habituales.

La base de la invención es el reconocimiento de un nuevo sinergismo y efecto de sensibilización a insulina utilizando donadores de NO enzimáticos para monoterapia o en terapia de combinación con un principio activo antidiabético convencional, principalmente con un principio activo antidiabético oral. Se descubrió que aparte del
15 efecto vascular conocido, los donadores de NO enzimáticos presentan también un efecto metabólico (hipoglucémico/antihiper glucémico). Por tanto, la presente invención representa un enfoque terapéutico antidiabético fundamentalmente nuevo que utiliza un agente antianginoso con efecto metabólico.

Si no se indica lo contrario, a continuación se utilizan las siguientes definiciones y abreviaturas:

20 Diabetes: todos las clases y los periodos de la diabetes mellitus, incluyendo todas las enfermedades asociadas con la diabetes mellitus y enfermedades prediabéticas y sus complicaciones.

25 Como enfermedades asociadas a la diabetes, se mencionan alteraciones en la motilidad gástrica e intestinal, tales como gastroparesis y problemas del esfínter de ODDI.

Diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I): IDDM

30 Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II): NIDDM

Síndrome de poliquistosis ovárica (enfermedad diabética): PCOS

Síndrome de diabetes gestacional (enfermedad prediabética): GDM

35 Nitroglicerina (donador de NO enzimático): NTG

Mononitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros: (donador de NO enzimático): ISMN

40 Dinitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros: (donador de NO enzimático): ISDN

3-morfolinosisidnonimina (donador de NO no enzimático): SIN-1

Se sabe que la IDDM resulta de una producción de insulina disminuida por las células β pancreáticas. La NIDDM
45 se conoce como una enfermedad heterogénea que resulta de una interacción dinámica entre defectos en la secreción de insulina y la acción de la insulina. Los mecanismos responsables del fallo de las células β no se han esclarecido totalmente, pero pueden estar relacionados con las demandas crónicas requeridas por la resistencia a insulina periférica a las células β y/o el efecto de la hiperglucemia para dañar la función de las células β . El fallo de las células β puede aparecer también como un defecto inherente independiente en individuos "prediabéticos". La NIDDM se desarrolla
50 con frecuencia en ciertas poblaciones de riesgo, tales como individuos con síndrome de poliquistosis ovárica que es el trastorno endocrino más común en mujeres en edad de procreación.

Los fármacos de donador de NO se utilizan ampliamente en cardiopatía isquémica y para el tratamiento de insuficiencia cardiaca. Tales medicaciones pueden utilizarse en una variedad de formulaciones con diferentes pueden
55 utilizarse en una variedad de formulaciones con diferentes vías de administración: parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea) transdérmica (parche, pomada), rectal o enteral (sublingual, bucal, por vía oral en formas líquidas o sólidas). Los donadores de NO presentan dos grupos básicos: donadores de NO no enzimáticos y donadores de NO enzimáticos. Los donadores de NO no enzimáticos liberan NO de manera espontánea mediante degradación química, mientras que los donadores de NO enzimáticos requieren un proceso enzimático. Los donadores de NO no enzimáticos
60 incluyen derivados de sidnonimina (SIN-1), nitroprusida de sodio, S-nitroso-N-acetil-D,L-penicilamina, nitrito de sodio. Los donadores de NO enzimáticos incluyen NTG, ISMN, ISDN, tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de metilpropil-propanodiol, nitrato de propatilo, trolnitrato, tenitramina, nicorandil. La nitroglicerina es un prototipo de los donadores de NO enzimáticos. Recientemente, se ha informado de que el donador de NO no enzimático SIN-1 inhibe la liberación de insulina en islotes pancreáticos aislados (Am. J. Physiol 1996; 271; C1098-C1102). Se informó además que la sensibilidad a insulina aumentaba a través de la estimulación de la producción de
65 NO en el hígado (solicitud de patente número PCT/US/99/23098) utilizando donadores de NO no enzimáticos tales como SIN-1, nitrito de sodio, nitroprusida de sodio y S-nitroso-N-acetil-D,L-penicilamina.

La utilización de donadores de NO enzimáticos es un reconocimiento básico de esta invención, mientras que los donadores de NO no enzimáticos, tales como SIN-1 no son adecuados para el tratamiento de diabetes mellitus. Esto se resume tal como sigue:

Se sabe que los donadores de NO enzimáticos no liberan NO en los vasos coronarios con un diámetro inferior a 100 μm . Por tanto, aunque dilatan las arterias subepicárdicas incluyendo segmentos estenóticos y vasos colaterales en la vasculatura coronaria, no dilatan los microvasos coronarios, es decir, vasos coronarios de resistencia. Este efecto selectivo convierte a los donadores de NO enzimáticos en “vasodilatadores coronarios seguros” debido al riesgo mínimo a la ausencia de riesgo del fenómeno de “robo coronario” característico de otros vasodilatadores puros tales como bloqueantes de los canales de Ca^{2+} lentos o inhibidores de fosfodiesterasa. Sin embargo, se sabe que los donadores de NO no enzimáticos (debido a la liberación espontánea de NO) dilatan también los vasos de conductancia ($>100 \mu\text{m}$) y de resistencia ($<100 \mu\text{m}$) coronaria. Más allá del efecto vascular, se sabe que los donadores de NO enzimáticos provocan varias acciones biológicas favorables, tales como la inhibición de la agregación de plaquetas, la inhibición de la entrada de Ca^{2+} en miocitos cardíacos, la inhibición de la liberación de catecolamina a partir de las terminaciones nerviosas adrenérgicas cardíacas, y también otras acciones en el sistema nervioso central y sistema inmunitario. Los donadores de NO no enzimáticos presentan varios efectos desfavorables tal como se resume a continuación:

Según publicaciones recientes, el NO producido por donadores de NO no enzimáticos desempeña un papel importante en la destrucción de las células β pancreáticas conduciendo de ese modo a IDDM. Por tanto, cualquier utilización terapéutica de los donadores de NO no enzimáticos para mejorar la sensibilidad a insulina en NIDDM está clínicamente contraindicada. Esto significa que dichos compuestos empeoran la diabetes mellitus. Además, la mortalidad del denominado “cuarteto mortal” NIDDM, obesidad, dislipidemia e hipertensión) se debe principalmente (80%) a cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca. Se sabe que durante la degradación química, SIN-1 produce anión superóxido (O_2^-) y NO, y la reacción química de estos dos radicales proporciona peroxinitrito (ONOO^-), cuyas propiedades tóxicas se conocen bien (Exp: Toxicol Pathol 1999; 51:517-21).

También se informó de efectos citotóxicos de donadores de NO no enzimáticos. En una investigación clínica (Metabolism 2000; 49:313-318), se sometió a prueba la hipótesis de que la nitroprusida de sodio aumentaría la captación de glucosa mediada por insulina en seres humanos. En el grupo control, se infundió insulina usando el protocolo de pinzamiento normoglucémico. Se encontró que la infusión sistémica de nitroprusida de sodio no aumentaba la eliminación de glucosa mediada por insulina ni en sujetos jóvenes ni mayores.

Se sabe que la NIDDM puede tratarse inicialmente usando monoterapia con agentes antidiabéticos orales conocidos (tales como sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa, derivados de ácido benzoico, tiazolidinodionas, antagonistas del receptor α_2) pero finalmente requerirá la combinación de dichos compuestos, y en la mayoría de los pacientes, se necesitará una terapia de insulina adicional. El control a largo plazo de las glucemias en IDDM y NIDDM disminuirá la incidencia y prolongará el tiempo hasta la progresión pero no inhibirá complicaciones tales como retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía. (J. Natl. Med. Assoc. 1991, 91, 389-395; Ann Intern Med. 1999, 131, 281-303).

Por tanto, el reconocimiento de esta invención incluye:

- a.) la monoterapia con un donador de NO enzimático da como resultado un efecto hipoglucémico/antihiperglucémico en seres humanos y otros mamíferos, y
- b.) la combinación de un donador de NO enzimático, con un principio activo antidiabético, particularmente un agente por vía oral, da como resultado un aumento del efecto hipoglucémico/antihiperglucémico del principio activo antidiabético mientras que proporciona protección frente a isquemia miocárdica, una complicación de la NIDDM que se produce de manera común, y adicionalmente se reduce ese efecto debido al efecto de sensibilización a insulina del donador de NO enzimático.

Un primer objetivo de la presente invención se refiere a la utilización de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático para la fabricación de un medicamento de sensibilización a insulina para: el tratamiento de diabetes mellitus; la prevención de diabetes mellitus; el tratamiento de prediabetes y enfermedades prediabéticas; la prevención de enfermedades prediabéticas; el tratamiento de una enfermedad asociada a diabetes seleccionada de entre el grupo constituido por: alteraciones en la motilidad gástrica e intestinal, particularmente gastroparesis; problemas que afectan al esfínter de ODDI; en la que dicho medicamento contiene una dosis eficaz de sensibilización a insulina de dicho por lo menos un nitrato orgánico donador de NO enzimático.

Un objetivo adicional de la presente invención se refiere a la utilización de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático para la fabricación de un medicamento de sensibilización a insulina para el tratamiento de: alteraciones de la motilidad de la vesícula biliar, enfermedades de cálculos biliares en diabetes; en la que dicho medicamento contiene una dosis eficaz de sensibilización a insulina de dicho por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático en combinación con un derivado de sulfonilurea antidiabético.

Un objetivo adicional de la presente invención se refiere a un medicamento de sensibilización a insulina que comprende una dosis eficaz de sensibilización a insulina de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático y por lo menos un principio activo antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido

ES 2 311 530 T3

por tiazolidinadiona, derivados de biguanida, inhibidor de α -glucosidasa, antagonista α 2-adrenérgico, sulfonamidas, preferentemente una sulfonilurea, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, análogos de meglitinida, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, glibutamida, gliclazida, glipizida, glimeperida, gliquidona, glisentida, glisolamida, glisoxepida, glibuzol, glicopiramida, gliciclamida, ácido libre de glimidina y sus sales, metahexamida, tolazamida, tolbutamida, metformina, fenformina, buformina, idazoxano, acarbosa, miglitol y voglibosa.

Se describen formas de realización adicionales de la invención definida anteriormente en las reivindicaciones de patente dependientes.

A partir de lo expuesto anteriormente, es evidente que las combinaciones según la invención incluyen tres realizaciones de la invención: la utilización de una formulación (composición) que contienen un donador de NO, una formulación que contiene tanto un donador de NO como un agente antidiabético juntos y más de una formulación (composición) en la que el donador de NO y el agente antidiabético aparece en formulaciones separadas.

Otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático para la fabricación de un medicamento de sensibilización a insulina para el tratamiento y la prevención de enfermedades prediabéticas, tales como síndrome de poliquistosis ovárica (PCOS) y de síndrome de diabetes gestacional (GDM).

La combinación o composición puede comprender un compuesto de nitrato orgánico como donador de NO enzimático, e insulina o un principio activo antidiabético por vía oral, preferentemente tiazolidinadiona, derivado de biguanida, inhibidor de α -glucosidasa, antagonista α 2-adrenérgico y/o una sulfonamida, preferentemente una sulfonilurea como principio activo antidiabético.

Según la forma de realización preferida el donador de NO enzimático es nitroglicerina (NTG), mononitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros (ISMN), dinitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros (ISDN), tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de metilpropil-propanodiol, nitrato de propatilo, trolnitrato, tenitramina y/o nicorandil, y el principio activo antidiabético es insulina, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, análogos de meglitinida, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, glibutamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, gliquidona, glisentida, glisolamida, glisoxepida, glibuzol, glicopiramida, gliciclamida, ácido libre de glimidina y sus sales, metahexamida, tolazamida, tolbutamida, metformina, fenformina, buformina, idazoxano, acarbosa, miglitol y/o voglibosa.

Una importante forma de realización de la invención es una combinación o composición que comprende como donador de NO enzimático nitroglicerina, mononitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros, dinitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros, y como principio activo antidiabético insulina, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, glibenclamida, metformina y/o idazoxano.

Las composiciones según la invención pueden estar formuladas para su utilización médica directa para administración parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), transdérmica (parche o pomada), líquida y sólida por vía oral (comprimido, aerosol, líquido), rectal, nasal, sublingual, bucal para liberación controlada (sostenida) o habitual.

Otro aspecto importante de esta invención es que se ha encontrado que las dosis eficaces relacionadas con el nuevo efecto de sensibilización a insulina son considerablemente inferiores a las dosis habituales relacionadas con el efecto conocido de las sustancias más activas (véanse los datos de las siguientes realizaciones preferidas). Los resultados han demostrado por primera vez que además de efectos favorables sobre el corazón y la vasculatura, la nitroglicerina, el 5-mononitrato de isosorbida y todos los demás donadores de NO enzimáticos a una dosis inferior a la utilizada para el tratamiento de angina de pecho estable (véase la tabla 1) producen efectos metabólicos que influyen en la sensibilidad a insulina en pacientes y mamíferos sanos y resistentes a insulina.

La dosis más alta es solamente necesaria cuando el paciente ha de tratarse también frente a la enfermedad "clásica", la cardiopatía isquémica.

Las formas de realización preferidas de esta invención son formulaciones que comprenden las siguientes dosis eficaces diarias o por horas para el tratamiento con NO solo:

NTG, liberación prolongada, por vía oral:	0,5-31,2 mg;
NTG, pomada transdérmica	0,2-0,8 mg/h;
NTG, parche transdérmico:	0,2-0,8 mg/h;
ISDN, comprimido, cápsula:	0,3-135 mg;
ISDN, liberación prolongada, por vía oral:	0,2-160 mg;
ISDN, transdérmico:	3-180 mg;
ISMN, comprimido, cápsula:	1-40 mg;
ISMN, liberación prolongada, por vía oral:	2-240 mg;
ISMN transdérmico:	40-300 mg,

ES 2 311 530 T3

Una combinación o composición preferida comprende las siguientes combinaciones de dos principios activos utilizando las siguientes dosis eficaces diarias o por horas

a.) como donador de NO enzimático:

NTG, liberación retardada, por vía oral	0,26-31,2 mg;
NTG, transdérmica	0,02-0,8 mg/h;
NTG, pomada transdérmica:	0,02-0,8 mg/h;
ISDN, por vía oral	0,1-135 mg;
ISDN, liberación retardada, por vía oral	0,2-160 mg;
ISDN, transdérmico	3-180 mg;
ISMN, por vía oral	0,1-120 mg;
ISMN, liberación retardada, por vía oral	0,2-240 mg;
ISMN, transdérmico	3-300 mg

b.) como principio activo antidiabético por vía oral:

glibenclamida, por vía oral	0,75-14 mg;
metformina, por vía oral	50-3000 mg;
gliburida, por vía oral	0,1-100 mg;
idazoxano, por vía oral	20-600 mg;
troglitazona, por vía oral	20-600 mg;
pioglitazona, por vía oral	5-50 mg;
rosiglitazona, por vía oral	5-50 mg;
insulina, i.v.	4-500 NE/ml,

Para el fin de esta invención pueden aplicarse más de dos principios activos. Las siguientes variaciones son combinaciones preferidas que utilizan dosis eficaces tal como se mostró a título de ejemplo anteriormente:

donador de NO enzimático, sulfonilurea y/o derivado de biguanida; o

donador de NO enzimático, sulfonilurea y/o derivado de tiazolidinadiona; o

donador de NO enzimático, derivado de sulfonilurea y/o insulina; o

donador de NO enzimático, biguanida, y/o derivado de tiadiazolidindiona; o

donador de NO enzimático, derivado de biguanida y/o insulina; o

donador de NO enzimático, derivado de tiazolidinadiona y/o insulina; o

donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida y/o derivado de tiazolidinadiona; o

donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida, derivado de tiazolidinadiona y/o insulina.

A continuación, se resumen algunos de los principales beneficios de esta invención:

La nitroglicerina como prototipo de donadores de NO enzimáticos mejora la sensibilidad a insulina en seres humanos, y por tanto la combinación de sulfonilureas con un donador de NO enzimático produjo una fusión del beneficio de controlar el trastorno metabólico de NIDDM especialmente en pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica.

Otro aspecto del beneficio de una combinación de sulfonilurea - donador de NO enzimático deriva de la prevalencia de trastornos de la motilidad gastrointestinal en la diabetes. Se considera que estas alteraciones resultan de la otra complicación mayor de la diabetes, es decir, neuropatía periférica. Como resultado, se producen alteraciones en la motilidad gástrica e intestinal (gastroparesis diabética) así como en la motilidad de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi. Lo último es de importancia crucial en el desarrollo de enfermedad de cálculos biliares en la diabetes. Además la activación de K_{ATP} es un mecanismo importante en la relajación nitrérgica del esfínter de Oddi, por tanto, los derivados de sulfonilurea pueden bloquear por lo menos en parte la función de relajación fisiológica del esfínter de Oddi incluso en ausencia de diabetes. Por tanto, cuando se combina un derivado de sulfonilurea con un donador de NO enzimático,

más allá de producir un efecto sinérgico sobre el metabolismo de la glucosa, la combinación conlleva la conservación de la función de los esfínteres gastrointestinales, especialmente en relación al esfínter de Oddi. Finalmente, ya que la dosis antidiabética de una sulfonilurea en presencia de donadores de NO enzimáticos es inferior que la utilizada en monoterapia, el riesgo de hipoglucemia será también menor.

La metformina, una de las biguanidas, trata pacientes con NIDDM obesos. Sin embargo, a parte de inducir lactacidosis de baja incidencia, se contraindicó este fármaco en insuficiencia cardíaca y respiratoria. Debido al efecto de sensibilización a insulina de los donadores de NO enzimáticos, una sinergia de potenciación entre donadores de NO enzimáticos y metformina sobre el efecto de disminución de la glucemia permite disminuir la dosis antidiabética de metformina, además, los efectos vasculares y la protección miocárdica directa inducidos por los donadores de NO enzimáticos haría más segura la terapia con metformina en pacientes con NIDDM con riesgo de enfermedad miocárdica.

El principal inconveniente de los inhibidores de α -glucosidasa era la falta de tolerancia gastrointestinal debida tanto a efectos osmóticos como a la fermentación bacteriana de hidratos de carbono no digeridos. Estos efectos, sin embargo, mostraban una dependencia de la dosis.

Puesto que los donadores de NO enzimáticos reducen adicionalmente la liberación de insulina con un efecto de potenciación sobre el funcionamiento hipoglucémico de la insulina, una combinación de donador de NO enzimático - acarbosa produciría una reducción en la dosis antihiperoglucémica de acarbosa, reduciendo por tanto sus efectos secundarios gastrointestinales.

El principal inconveniente de la utilización de tiazolidinadionas deriva de que sus efectos tóxicos dependientes de la dosis producían anemia y lesión hepática. La combinación de tiazolidinadionas con donadores de NO enzimáticos redujo la dosis antidiabética de tiazolidinadionas, dando como resultado una disminución de su potencial para producir efectos tóxicos. Además, el efecto protector de los dos fármacos contra la isquemia miocárdica disminuye adicionalmente la incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes con NIDDM.

En el estado diabético, la eficacia de mejora de la sensibilidad a insulina de los donadores de NO enzimáticos supera su efecto inhibidor sobre la liberación de insulina a favor de una acción hipoglucémica a una modesta liberación de insulina. Además, los donadores de NO enzimáticos contrarrestan el efecto hipertensor de los antagonistas del receptor α_2 confiriendo además protección al corazón isquémico.

Puesto que los donadores de NO enzimáticos mejoran la sensibilidad a insulina, la combinación de insulina con donadores de NO enzimáticos necesita dosis de insulina inferiores y aplicadas menos frecuentemente cuando la insulina es la posibilidad terapéutica.

Explicación de las figuras

Figura 1. Efecto del parche de nitroglicerina (0,4 mg/hora) sobre la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral en voluntarios sanos. Los datos son las medias $\pm$ DE, * placebo frente a parche activo a $p < 0,05$

—□— Parche de placebo, insulina, n=20

—◇— Parche activo, insulina, n=20

....▲.... Parche de placebo, glucosa, n=20

....X.... Parche activo, glucosa, n=20

Figura 2/A. Interacción entre diferentes tratamientos sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes normales. Los datos son las medias $\pm$ DE.

Control-1, n=6; Control-2, n=7; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6; Metformina 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6

*: significativo frente a control-1, $p < 0,05$

#: significativo frente a control-2, $p < 0,05$

Figura 2/B. Interacción entre diferentes tratamientos sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos. Los datos son las medias $\pm$ DE

Control-1, n=6; Control-2, n=6; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6; Metformina 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6

+: significativo frente a parche de placebo, $p < 0,05$

ES 2 311 530 T3

Figura 3. Interacción entre ISMN y metformina sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos y normales. Los datos son las medias $\pm$ DE

Placebo-1, n=6; Placebo-2, n=6; Metformina 100 mg/kg por vía oral, n=6

ISMN: 5-mononitrato de isosorbida 5 mg/kg por vía oral n=6;

HC-IR: resistente a insulina, hipercolesterolémico

*: significativo frente a placebo-1, $p < 0,05$

#: significativo frente a placebo-2, $p < 0,05$

Figura 4/A. Sinergia entre donadores de NO enzimáticos y sensibilizadores a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos. Los datos se expresan como el porcentaje de las medias. HC-IR: resistente a insulina, hipercolesterolémico

NTG: nitroglicerina;

ISMN: 5-mononitrato de isosorbida

*: significativo frente a Control HC-IR, $p < 0,05$

Figura 4/B. Sinergia entre nitroglicerina y compuestos antihiper glucémicos de no sensibilización a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos. Los datos se expresan como el porcentaje de las medias.

Control HC-IR, n=6; HC-IR: resistente a insulina, hipercolesterolémico; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6; Combinaciones, n=6

*: significativo frente a Control HC-IR, $p < 0,05$

Figura 5/A. Efecto de diferentes tratamientos sobre la velocidad de conducción nerviosa en las fibras "C" femorales en conejos diabéticos con estreptozotocina. Los datos son las medias $\pm$ DE.

Control-1, n=6; Control-2, n=6; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6; Metformina 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6

*: significativo frente a control-1, $p < 0,05$

Figura 5/B. Efecto de nitroglicerina y combinación de nitroglicerina-troglitazona sobre la velocidad de conducción nerviosa en fibras "C" femorales en conejos resistentes a insulina, hipercolesterolémicos. Los datos son las medias $\pm$ DE.

Control-1, n=6; Control-2, n=6; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6

*: significativo frente a control-1, $p < 0,05$

#: significativo frente a control-2, $p < 0,05$

+: significativo frente a parche de placebo, $p < 0,05$

Figura 6/A. Interacción entre diferentes tratamientos sobre la isquemia inducida por electroestimulación ventricular en conejos conscientes normales. Los datos son las medias $\pm$ DE

Control-1, n=6

Control-2, n=6; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6;

Metformina 5 mg/kg i.v., n=6;

Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6

*: significativo frente a control-1, $p < 0,05$

+: significativo frente a parche de placebo, $p < 0,05$

Figura 6/B. Interacción entre diferentes tratamientos sobre la isquemia inducida por electroestimulación ventricular en conejos resistentes a insulina, hipercolesterolémicos. Los datos son las medias $\pm$ DE

Control-1, n=6; Control-2, n=6; Parche de nitroglicerina 0,07 mg/kg/h; Troglitazona 70 mg/kg por vía oral, n=6; Metformina 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamida 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxano 2 mg/kg i.v., n=6

*: significativo frente a control-1, $p < 0,05$

#: significativo frente a control-2, $p < 0,05$

Figura 7. Dosis umbral de 5-mononitrato de isosorbida (ISMN) de liberación controlada por vía oral sobre la sensibilidad a insulina e isquemia miocárdica en conejos conscientes normales. Los datos son las medias $\pm$ DE. * placebo frente a tratamiento de la sensibilidad a insulina y # placebo frente a tratamiento de elevación de ST, $p < 0,05$.

 Tasa de infusión de glucosa (sensibilidad a insulina)

 Elevación de ST (isquemia inducida por electroestimulación ventricular)

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la invención sin el fin de limitación.

Ejemplos

Procedimiento 1

Efecto de nitroglicerina sobre la liberación de insulina estimulada por glucosa en seres humanos. Se sometieron a estudio veinte personas. Ninguna de ellas presentaba un historial de hipertensión, diabetes mellitus o de fumador.

Se aleatorizaron los voluntarios entre 2 pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral (OGTT) para recibir o bien parches de NITRODERM TTS 10 (liberación aproximada de 0,4 mg hora⁻¹ de nitroglicerina) activos o parches de placebo. Se llevó a cabo y se evaluó de un modo doble ciego. Los pacientes recibieron la disolución de glucosa a las 8 a.m. Se extrajeron muestras de sangre venosa durante el ayuno (inmediatamente antes de la glucosa) y a los 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos tras la carga de glucosa. Se evaluaron las muestras para determinar la glucemia (mmol l⁻¹) y las respuestas de insulina inmunorreactiva (ëU ml⁻¹). Se determinó la glucemia por medio de un autoanализador, utilizando el procedimiento de la glucosa oxidasa. Se sometieron a ensayo los niveles de insulina inmunorreactiva mediante el procedimiento de radioinmunoanálisis utilizando anticuerpo anti-humano. Durante el estudio se monitorizaron de manera continua dos derivaciones de ECG (II y V₁ o V₆) y la tensión arterial.

La nitroglicerina disminuyó significativamente el aumento de insulina en respuesta a la carga de glucosa por vía oral en comparación con valores correspondientes en el grupo con parche de placebo. No existían diferencias en los niveles de glucosa en plasma en los dos grupos (figura 1 y tabla I).

Procedimiento 2

Animales y cirugía

Se llevaron a cabo los experimentos con conejos blancos de Nueva Zelanda macho, adultos, que pesaban 3,0-3,5 kg, alojados tal como se describe en Am. J. Physiol 1994, Heart Circ. Physiol, 35: H2033-H2041 y J. Moll Cell. Cardiol. 1997, 29: 1977-1983.

Electrofisiología y hemodinámica cardíaca

Se registran de manera continua tal como anteriormente el electrograma intracavitario derecho, el ECG de derivación de pecho, la curva de presión ventricular izquierda y MABP.

Isquemia miocárdica global inducida por sobreelectroestimulación ventricular:

La inducción de isquemia miocárdica global se basó en un procedimiento descrito tal como anteriormente.

Hiperlipidemia y resistencia a insulina experimentales en conejos

Se alimentan conejos blancos de Nueva Zelanda macho, adultos con comida de laboratorio enriquecida con el 1,5% de colesterol (grupo aterosclerótico) a lo largo de un periodo de ocho a doce semanas. Según estas experiencias, la exposición a una dieta enriquecida en colesterol a lo largo de este periodo da como resultado un aumento de casi veinte veces en el nivel de colesterol total en suero, una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina con un área superficial de lesión aórtica del 55% y una pérdida de aproximadamente el cincuenta por ciento de relajación dependiente del endotelio de los anillos de las aortas torácicas en los conejos.

Estudios de velocidad de conducción nerviosa

Se llevaron a cabo estas series de experimentos para verificar/excluir la neuropatía sensorial. Se determinó la velocidad de conducción del nervio safeno izquierdo tal como se describe en Eur J. Pharmacol 1999, 386:83-88.

Determinación de la sensibilidad a insulina/resistencia a insulina

Para estimar la sensibilidad a insulina y/o resistencia a insulina, se utilizó pinzamiento de glucosa hiperinsulinémico (100 μ U/ml) normoglucémico (5,5 mM/l). Se establecieron los valores (M) de pinzamiento de glucosa como los valores de tasas de infusión de glucosa expresadas en mg/kg/min. para mantener la glucemia a 5,5 mM/l.

Resultados

1. Interacción entre nitroglicerina y glibenclamida, metformina, troglitazona o idazoxano sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes normales:

Tal como se muestra en la figura 2/A y la tabla II, los valores M del pinzamiento de glucosa hiperinsulinémico y normoglucémico aumentaron significativamente en presencia de troglitazona (70 mg/kg/día por vía oral durante 3 días). No presentaron efecto ni metformina (5 mg/kg/día i.v. durante 3 días) ni glibenclamida (1 mg/kg i.v. 10 min. antes de la infusión de glucosa) ni idazoxano (2 mg/kg i.v.).

Los valores M también aumentan significativamente en presencia de 0,07 mg/kg/min. de nitroglicerina transdérmica combinada con troglitazona o metformina (figura 2/A, tabla II).

2. Interacción entre nitroglicerina y glibenclamida, metformina, troglitazona o idazoxano sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos:

En presencia de nitroglicerina (0,07 mg/kg/h), los valores M del pinzamiento de glucosa hiperinsulinémico y normoglucémico aumentaban tal como se muestra en la figura 2/B (control-2, tabla II). En presencia de nitroglicerina y troglitazona (70 mg/kg/día por vía oral durante 3 días), metformina (5 mg/kg/día i.v. durante 3 días), glibenclamida (1 mg/kg i.v. 10 min. antes de la infusión de glucosa) o idazoxano (2 mg/kg i.v.) los valores M aumentaban también significativamente en comparación con el grupo con parche de placebo (figura 2/B, tabla II).

3. Interacción entre 5-mononitrato de isosorbida y metformina, sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes normales:

Tras el tratamiento con 5-mononitrato de isosorbida (ISMN) (1 mg/kg/día, Olicard 40, Solvay Pharma, Hannover, Alemania) los valores M de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémico y normoglucémico aumentaron en comparación con el valor del control (figura 3, placebo-1; tabla III). La metformina (100 mg/kg/día por vía oral durante 3 días) no presentó ningún efecto, pero en presencia de ISMN, la metformina provocó un aumento significativo en los valores M (figura 3, tabla III).

4. Interacción entre 5-mononitrato de isosorbida y metformina, sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos:

Tras el tratamiento con 5-mononitrato de isosorbida (ISMN) (5 mg/kg/día, Olicard 40, Solvay Pharma, Hannover, Alemania), los valores M de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémico y normoglucémico aumentaron significativamente en comparación con el valor del control (figura 3, placebo-2). La metformina (100mg/kg/día por vía oral durante 3 días) sola y la combinación de ISMN y metformina provocaron también un aumento significativo en los valores M (figura 3, tabla III).

5. Sinergia entre donadores de NO enzimáticos y compuestos de sensibilización a insulina sobre la sensibilidad a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos:

Los donadores de NO enzimáticos (nitroglicerina, ISMN) combinados con compuestos de sensibilización a insulina conocidos (metformina, troglitazona) produjeron sinergia (eficacia aumentada) sobre la sensibilidad a insulina, tal como se muestra en la figura 4/B y tabla IV.

6. Sinergia entre donadores de NO enzimáticos y compuestos antihiperoglucémicos de no sensibilización a insulina en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos:

La nitroglicerina combinada con compuestos antihiperoglucémicos que no presentan efecto de sensibilización a insulina (glibenclamida, idazoxano) produjo sinergia (eficacia aumentada) sobre el control glucémico (figura 4/B, tabla IV).

La combinación de nitroglicerina y glibenclamida produjo sinergia no solamente sobre los efectos metabólicos, sino sobre los efectos antiisquémicos (figura 6/B, tabla VT), también.

7. Interacción entre nitroglicerina y glibenclamida, metformina, troglitazona o idazoxano sobre la velocidad de conducción del nervio femoral en conejos anestesiados con diabetes inducida por estreptozotocina:

La estreptozotocina (40 mg/kg i.v.) produjo una disminución en la velocidad de conducción nerviosa en las fibras “A” y “C” femorales, respectivamente, tal como se determinó 8 semanas tras la inyección de estreptozotocina. La nitroglicerina (periodos de 12-h con el parche puesto frente a 12-h con el parche quitado durante tres días) mejoró significativamente la conducción nerviosa en las fibras “C” (figura 5/A, tabla V) con una mejora mínima de la conducción de las fibras “A” (datos no mostrados). Ni troglitazona, ni glibenclamida, ni idazoxano ni metformina produjeron ningún efecto sobre la velocidad de conducción nerviosa en el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina. La combinación de cualquiera de estos fármacos con nitroglicerina produjo una mejora de la velocidad de conducción en animales con diabetes inducida por estreptozotocina similar a la observada con nitroglicerina sola.

8. Sinergia entre donadores de NO enzimáticos y compuestos de sensibilización a insulina sobre la velocidad de conducción del nervio femoral en conejos anestesiados con resistencia a insulina inducida por hiperlipidemia:

Un periodo de ocho semanas de dieta aterogénica dio como resultado una disminución en la velocidad de conducción nerviosa en las fibras “C” (figura 5/B.; control-1; tabla V). Esto se atenuó mediante nitroglicerina y troglitazona (figura 5/B, control-2; tabla V). Cuando se aplicaron juntos estos fármacos, los valores de velocidad de conducción nerviosa de las fibras “C” aumentaron adicionalmente, y no difirieron significativamente de los medidos en conejos sanos en ausencia de cualquier fármaco (figura 5/B, tabla V).

9. Interacción entre nitroglicerina y glibenclamida, metformina, troglitazona o idazoxano sobre isquemia miocárdica inducida por electroestimulación en conejos conscientes normales:

La troglitazona y nitroglicerina disminuyeron significativamente la elevación del segmento ST intracavitario (figura 6/A, tabla VI), pero la metformina y glibenclamida no presentaron efecto. Cuando se combinó la nitroglicerina con troglitazona, glibenclamida, metformina o idazoxano, cada combinación produjo un efecto antiisquémico similar al producido por la nitroglicerina sola (figura 6/A, tabla VI).

10. Interacción entre nitroglicerina y glibenclamida, metformina, troglitazona o idazoxano sobre isquemia miocárdica inducida por electroestimulación en conejos conscientes resistentes a insulina, hipercolesterolémicos:

La nitroglicerina disminuyó significativamente la elevación del segmento ST intracavitario (figura 6/B; control-2; tabla VI). La troglitazona indujo también un efecto antiisquémico aunque de menor amplitud que el producido por nitroglicerina. La metformina y glibenclamida no presentaron efecto. El idazoxano agravó los cambios isquémicos producidos por VOP (figura 6/B, tabla VI), además, VOP indujo extrasístoles ventricular en los animales resistentes a insulina. Cuando se combinó la nitroglicerina con troglitazona el efecto antiisquémico superó el inducido por la nitroglicerina sola (figura 6/B, tabla VI). Nitroglicerina + metformina, nitroglicerina + glibenclamida produjeron un efecto antiisquémico aproximadamente de la misma magnitud que el observado con nitroglicerina sola.

11. Dosis umbral de 5-mononitrato de isosorbida de liberación prolongada por vía oral sobre la sensibilidad a insulina e isquemia miocárdica inducida por electroestimulación ventricular en conejos conscientes normales:

Se sometió a prueba el efecto de 1, 2 y 4 mg/kg por vía oral de ISMN, para comparar el intervalo de dosis metabólica (de sensibilización a insulina) y antiisquémica (cambios en la elevación del segmento ST) de ISMN. 1 mg/kg no produjo ningún efecto, pero 2 mg/kg produjeron un efecto metabólico significativo con un efecto antiisquémico estadísticamente insignificante. 4 mg/kg y dosis más altas de ISMN presentaron también efectos metabólicos y antiisquémicos (figura 7, tabla VII). La dosis umbral del efecto de sensibilización a insulina fue de 2 mg/kg, el 50% de la dosis umbral del efecto antiisquémico.

Las dosis antianginosas (antiisquémicas) humanas habituales de preparaciones de ISMN de liberación controlada son de 30 a 240 mg/día. La dosis antianginosa umbral es de 30 mg/día.

Dosis humana: 15 mg de ISMN de liberación retardada + 250 mg de metformina de liberación retardada

Evaluación de los resultados experimentales

Estos resultados han demostrado por primera vez que además de efectos favorables sobre el corazón y la vasculatura, la nitroglicerina, el ISMN y todos los demás donadores de NO enzimáticos a una dosis idéntica o incluso inferior a la utilizada para el tratamiento de angina de pecho estable (véase la tabla I) produce efectos metabólicos que influyen en la sensibilidad a insulina en pacientes y mamíferos sanos y resistentes a insulina.

Los donadores de NO enzimáticos aplicados a un intervalo de dosificación antiisquémica (véase la tabla correspondiente) producen efectos metabólicos adicionales que influyen en los ajustes hemodinámicos postprandiales de riesgo potencial en pacientes y mamíferos con arteriopatía coronaria.

Las combinaciones de los compuestos antihiper glucémicos conocidos con donadores de NO enzimáticos producen sinergia sobre la sensibilidad a insulina.

ES 2 311 530 T3

TABLA 1

Dosis de donadores de NO enzimáticos utilizados para el tratamiento de angina de pecho estable

	Fármaco	Forma	mg	Administración diaria
1.	NTG	Comprimido sublingual	0,3-0,6	1-3 veces o 2-5 min. antes de la actividad
2.	NTG	Pulverización sublingual	0,4-0,8	1-3 veces o 2-5 min. antes de la actividad
3.	NTG	Comprimido bucal	1-3	3 veces o 2-5 min. antes de la actividad
4.	NTG	Liberación prolongada, por vía oral	2,6-10,4	2-3 veces
5.	NTG	Pomada transdérmica, al 2%	1-10 cm 7,5-30 mg	3-4 veces
6.	NTG	Parche transdérmico	0,2-0,8 mg/hora	Una vez
7.	ISDN	Pulverización por vía oral	1,25-3,75	1-3 veces o 2-5 min. antes de la actividad
8.	ISDN	Comprimido sublingual	2,5-10	5-10 min., antes de la actividad
9.	ISDN	Comprimido, cápsula	10-45	3 veces
10.	ISDN	Liberación prolongada, por vía oral	20-80	1-2 veces
11.	ISDN	transdérmica	30-90	1-2 veces
12.	ISMN	Comprimido, cápsula	10-20	Dos veces
13.	ISMN	Liberación prolongada, por vía oral	30-240	Una vez

TABLA 2

Efecto de nitroglicerina transdérmica sobre la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (OGTT) en voluntarios sanos

	Parche de placebo		Parche activo	
Toma de muestras	Glucosa, mmol l ⁻¹	Insulina, μU ml ⁻¹	Glucosa, mmol l ⁻¹	Insulina, μU ml ⁻¹
0(control)	4,8±0,2	9,1±0,9	4,2±0,3	8,2±0,9
15 min.	7,4±0,5'	77,7±3,3 ⁺	7,3±1,1 ⁺	38,9±4,4" ⁺
30 min.	6,9±0,7'	78,8±6,1 ⁺	6,1±0,6 ⁺	36,3±5,0 ⁺
60 min.	5,3±0,4 ⁺	44,3±3,1 ⁺	5,5±0,4	25,6±3,3 ⁺
90 min.	4,4±0,2	30,6±3,7 ⁺	4,7±0,7	24,1±2,9 ⁺
120 min.	3,8±0,4	16,8±3,3 ⁺	4,2±0,3	15,2±2,4'
180 min.	4,1±0,4	12,1±3,1	4,5±0,5	14,4±2,6
Los datos son las medias ± D.E. obtenidas con 20 pacientes. ⁺ : diferente de valores "0" a p<0,05; * placebo frente a parche activo a p<0,05.				

Tabla I Efecto de nitroglicerina transdérmica sobre la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral en voluntarios humanos

Toma de muestras	Parche de placebo		Parche activo	
	Glucosa, mmol l ⁻¹	Insulina, μU ml ⁻¹	Glucosa, mmol l ⁻¹	Insulina, μU ml ⁻¹
0(control)	4,8±0,2	9,1±0,9	4,2±0,3	8,2±0,9
15	7,4±0,5	77,7±3,3	7,3±1,1	38,9±4,4
30	6,9±0,7	78,8±6,1	6,1±0,6	36,3±5,0
60	5,3±0,4	44,3±3,1	5,5±0,4	25,6±3,3
90	4,4±0,2	30,6±3,7	4,7±0,7	24,1±2,9
120	3,8±0,4	16,8±3,3	4,2±0,3	15,2±2,4
180	4,1±0,4	12,1±3,1	4,5±0,5	14,4±2,6

Los datos son la media ± DE obtenida de 20 pacientes.

Tabla II Interacción entre diferentes tratamientos sobre la sensibilidad a insulina en conejos

	Tasa de infusión de glucosa (mg/kg/min.)			
	Conejo normal		Conejo resistente a insulina, hipercolesterolémico,	
	Parche de placebo	Parche activo (nitroglicerina 0,07 mg/kg/h)	Parche de placebo	Parche activo (nitroglicerina 0,07 mg/kg/h)
Control	14,667±0,8165 n=6	16,857±1,0690 n=7	9,000±1,0954 n=6	12,667±1,0328 n=6
Troglitazona, n=6 (70 mg/kg por vía oral)	17,167±0,7528	19,333±1,0328	11,000±1,8974	14,667±1,2111
Metformina, n=6 (5 mg/kg i.v.)	15,667±0,8165	19,833±0,7528	10,833±1,1690	14,500±1,3784
Glibenclamida, n=6 (1 mg/kg i.v.)	14,667±1,2111	16,500±1,0488	8,833±0,9832	12,333±1,2111
Idazoxano, n=6 (2 mg/kg i.v.)	14,667±1,0328	16,000±1,2649	8,500±0,8367	12,833±1,7224

Los datos son la media ± DE

Tabla III Interacción entre ISMN y metformina sobre la sensibilidad a insulina en conejos

Tratamiento	Tasa de infusión de glucosa (mg/kg/min.)	
	Conejo normal	Conejo resistente a insulina, hipercolesterolémico
Control, n=6	14,60±1,0300	9,70±1,6000
Metformina, n=6 (100 mg/kg por vía oral)	14,80±0,0800	11,70±1,0300
ISMN de liberación controlada (5 mg/kg por vía oral)	16,30±0,8200	14,00±0,8900
ISMN de liberación controlada (5 mg/kg por vía oral) + metformina (100 mg/kg por vía oral), n=6	19,30±0,0820	15,90±0,7500

Los datos son la media ± DE.

Tabla IV Sinergia entre donadores de NO enzimáticos y agentes antidiabéticos conocidos en ratones resistentes a insulina, hipercolesterolémicos

Tratamiento	Sensibilidad a insulina (%)
Control	100,0
Metformina (5 mg/kg i.v.)	120,4
Troglitazona (70 mg/kg por vía oral)	122,2
Parche de nitroglicerina (0,07 mg/kg/h)	140,7
Parche de nitroglicerina (0,07 mg/kg/h) + metformina (5 mg/kg i.v.)	163,0
Parche de nitroglicerina (0,07 mg/kg/h) + troglitazona (70 mg/kg por vía oral)	161,1
Metformina (100 mg/kg por vía oral)	120,6
ISMN de liberación controlada (5 mg/kg por vía oral)	144,4
ISMN de liberación controlada (5 mg/kg por vía oral) + Metformina (100 mg/kg por vía oral)	163,9

Tabla V Interacción entre diferentes tratamientos sobre la velocidad de conducción nerviosa en fibras "C" femorales en conejos

Conejo no tratado sano	Velocidad de conducción nerviosa (dm/s)			
	6,2±0,3			
Tratamiento	Conejo con diabetes inducida por estreptozotocina		Conejo resistente a insulina, hipercolesterolémico	
	Parche de placebo	Parche activo	Parche de placebo	Parche activo
Control, n=6	3,1±0,3	3,6±0,2	3,6±0,2	4,3±0,4
Troglitazona, n=6 (70 mg/kg por vía oral)	3,2±0,3	3,6±0,2	-	-
Metformina, n=6, (5 mg/kg i.v.)	3,1±0,2	3,6±0,2	-	-
Glibenclamida, n=6, (1 mg/kg i.v.)	2,9±0,24	3,6±0,2	-	-
Idazoxano, n=6, (2 mg/kg i.v.)	2,8±0,26	3,4±0,2	-	-
Troglitazona, n=6 (70 mg/kg por vía oral)	-	-	4,6±0,4	5,9±0,2
Los datos son la media ± DE.				

Tabla VI Interacción entre diferentes tratamientos sobre la isquemia inducida por electroestimulación ventricular en conejos

Tratamiento	Elevación del segmento ST (mV)			
	Conejo normal		Conejo resistente a insulina, hipercolesterolémico	
	Parche de placebo	Parche activo (nitroglicerina 0,07 mg/kg/h)	Parche de placebo	Parche activo (nitroglicerina 0,07 mg/kg/h)
Control, n=6	1,3±0,10	0,7±0,10	2,0±0,13	1,4±0,10
Troglitazona, n=6 (70 mg/kg por vía oral)	1,1±0,08	0,7±0,09	1,6±0,12	1,08±0,10
Metformina, n=6, (5 mg/kg i.v.)	1,4±0,08	0,8±0,10	2,1±0,13	1,5±0,08
Glibenclamida, n=6, (1 mg/kg i.v.)	1,4±0,08	0,8±0,08	1,9±0,40	1,5±0,13
Idazoxano, n=6, (2 mg/kg i.v.)	1,4±0,05	0,8±0,09	2,3±0,50	1,8±0,16
Los datos son las medias ± DE.				

Tabla VII Dosis umbral de ISMN de liberación controlada por vía oral sobre la sensibilidad a insulina e isquemia miocárdica en conejos normales

Tratamiento	Tasa de infusión de glucosa (mg/kg/min.)	Elevación del segmento ST (mV)
Control, n=6	13,6±1,03	2,0±0,12
1 mg/kg de ISMN, n=6	14,2±0,8	2,0±0,09
2 mg/kg de ISMN, n=6	16,0±0,9	1,9±0,16
4 mg/kg de ISMN, n=6	16,3±1,0	1,4±0,12
Los datos son la media ± DE.		

REIVINDICACIONES

1. Utilización de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático para la fabricación de un medicamento de sensibilización a insulina para:
 - el tratamiento de diabetes mellitus;
 - la prevención de diabetes mellitus;
 - el tratamiento de prediabetes y enfermedades prediabéticas;
 - la prevención de enfermedades prediabéticas;
 - el tratamiento de una enfermedad asociada a diabetes seleccionada de entre el grupo constituido por:
 - alteraciones en la motilidad gástrica e intestinal, particularmente gastroparesis; problemas que afectan al esfínter de ODDI;
- en la que dicho medicamento contiene una dosis eficaz de sensibilización a insulina de dicho por lo menos un nitrato orgánico donador de NO enzimático.
2. Utilización de por lo menos un donador de NO enzimático según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dichas enfermedades prediabéticas se seleccionan de entre el grupo de síndrome de poliquistosis ovárica y síndrome de diabetes gestacional.
3. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 1, en la que dicho medicamento es una composición farmacéutica que contiene dicho(s) donador(es) de NO, y que opcionalmente comprende vehículos y/u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, estando formulada dicha composición preferentemente como una composición para administración líquida oral, sólida oral, nasal o sublingual, y lo más preferentemente en forma de comprimido.
4. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho medicamento comprende asimismo una dosis eficaz de por lo menos un principio activo antidiabético, preferentemente una dosis eficaz de por lo menos un principio activo antidiabético oral.
5. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 4, en la que dicho medicamento es una composición farmacéutica que contiene tanto dicho(s) donador(es) de NO como dicho(s) componente(s) antidiabético(s), y opcionalmente comprende vehículos y/u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.
6. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 4, en la que dicho medicamento comprende una combinación de por lo menos dos composiciones farmacéuticas separadas, y en la que una de dichas por lo menos dos composiciones comprende una dosis eficaz de dicho por lo menos un donador de NO, y por lo menos una composición adicional de dicha combinación comprende una dosis eficaz de dicho por lo menos un componente antidiabético, y dicha(s) composición/composiciones comprende(n) opcionalmente vehículos y/u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.
7. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho(s) donador(es) de NO se selecciona(n) de entre el grupo constituido por nitroglicerina (NTG), mononitrato de isosorbida racémica (ISMN) y/o sus estereoisómeros, dinitrato de isosorbida racémica (ISDN) y/o sus estereoisómeros, tetranitrato de eritritilo, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de metilpropil-propanodiol, nitrato de propatilo, trolnitrato, tenitramina y nicorandil.
8. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que dicho(s) componente(s) antidiabético(s) se selecciona(n) de entre el grupo constituido por insulina, tiazolidinadiona, derivados de biguanida, inhibidor de α -glucosidasa, antagonista α 2-adrenérgico, sulfonamidas, preferentemente una sulfonilurea, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, análogos de meglitinida, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, glibutamida, gliclazida, glipizida, glimeperida, gliquidona, glisentida, glisolamida, glisoxepida, glibuzol, glicopiramina, gliciclamida, ácido libre de glimidina y sus sales, metahexamida, tolazamida, tolbutamida, metformina, fenformina, buformina, idazoxano, acarbosa, miglitol y voglibosa.
9. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en la que dicho(s) donador(es) de NO se selecciona(n) de entre el grupo constituido por nitroglicerina, mononitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros, dinitrato de isosorbida racémica y/o sus estereoisómeros, y en la que dicho componente antidiabético se selecciona de entre el grupo constituido por insulina, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, glibenclamida, metformina e idazoxano.

ES 2 311 530 T3

10. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en la que dicha(s) composición/composiciones está(n) formulada(s) para administración parenteral, preferentemente intravenosa, intramuscular, subcutánea o transdérmica, o para administración oral, nasal, sublingual o bucal, en la que dichas formulaciones orales comprenden preparaciones líquidas, preferentemente líquidos y aerosoles, y preparaciones sólidas, preferentemente comprimidos.

11. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 10, en la que dicha(s) composición/composiciones está(n) formulada(s) como una formulación de liberación prolongada, preferentemente como un medicamento de liberación prolongada para aplicación oral o un parche transdérmico.

12. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 3, en la que dicha composición contiene las siguientes dosis diarias, o dosis por horas, de nitroglicerina (NTG), mononitrato de isosorbida (ISMN) o dinitrato de isosorbida (ISDN):

15	NTG, liberación prolongada, por vía oral:	0,5-31,2 mg;
	NTG, parche transdérmico:	0,2-0,8 mg/h;
	ISDN, comprimido o cápsula:	0,3-135 mg;
20	ISDN, liberación prolongada, por vía oral:	0,2-160 mg;
	ISDN, transdérmico:	3-180 mg;
	ISMN, comprimido o cápsula:	1-40 mg;
	ISMN, liberación prolongada, por vía oral:	2-240 mg;
25	ISMN transdérmico:	40-300 mg;

13. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según la reivindicación 3, en la que dicha composición contiene las siguientes dosis diarias de nitroglicerina (NTG), mononitrato de isosorbida (ISMN) o dinitrato de isosorbida (ISDN):

35	NTG, liberación prolongada, por vía oral:	0,5-5,2 mg;
	ISDN, comprimido o cápsula:	0,3-3 mg;
	ISDN, liberación prolongada, por vía oral:	0,2-2 mg;
	ISMN, comprimido o cápsula:	1-20 mg;
40	ISMN, liberación prolongada, por vía oral:	2-30 mg;
	ISMN, transdérmico:	40-300 mg;

14. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en la que dicho medicamento está destinado al tratamiento de terapia de combinación, y dicho medicamento es una composición tal como se definió en la reivindicación 5 o comprende una combinación de composiciones según la reivindicación 6, y dicha(s) composición/composiciones contiene(n) las siguientes dosis de donador de NO (a) y componente antidiabético (b), respectivamente:

a) como donador de NO enzimático:

55	NTG, liberación retardada, por vía oral	0,26-31,2 mg;
	ISDN, por vía oral	0,1-135 mg;
	ISDN, liberación retardada, por vía oral	0,2-160 mg;
	ISDN, transdérmico	3-180 mg;
	ISMN, por vía oral	0,1-120 mg;
60	ISMN, liberación retardada, por vía oral	0,2-240 mg;

65

b) y, como principio activo antidiabético:

glibenclamida, por vía oral	0,75-14 mg;
metformina, por vía oral	50-3000 mg;
gliburida, por vía oral	0,1-100 mg;
idazoxano, por vía oral	20-600 mg;
troglitazona, por vía oral	20-600 mg;
pioglitazona, por vía oral	5-50 mg;
rosiglitazona, por vía oral	5-50 mg;
insulina, i.v.	4-500 NE/ml,

15. Utilización de un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en la que dicho medicamento comprende una de las siguientes combinaciones de dos o más sustancias activas:

- donador de NO enzimático, sulfonilurea y derivado de biguanida; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea e insulina; o
- donador de NO enzimático, derivado de biguanida y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, derivado de biguanida e insulina; o
- donador de NO enzimático, derivado de tiazolidinadiona y/o insulina; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida, derivado de tiazolidinadiona e insulina.

16. Medicamento de sensibilización a insulina que comprende una dosis eficaz de sensibilización a insulina de por lo menos un nitrato orgánico donador de óxido nítrico (NO) enzimático y por lo menos un principio activo antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido por tiazolidinadiona, derivados de biguanida, inhibidor de α -glucosidasa, antagonista α 2-adrenérgico, sulfonamidas, preferentemente una sulfonilurea, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, análogos de meglitinida, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, glibutamida, gliclazida, glipizida, glimeperida, gliquidona, glisentida, glisulamida, glisoxepida, glibuzol, glicopiramida, gliciclamida, ácido libre de glimidina y sus sales, metahexamida, tolazamida, tolbutamida, metformina, fenformina, buformina, idazoxano, acarbosa, miglitol y voglibosa.

17. Medicamento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicho medicamento es una composición farmacéutica que contiene tanto dicho(s) donador(es) de NO como dicho(s) componente(s) antidiabético(s), y opcionalmente comprende vehículos y/u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

18. Medicamento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicho medicamento comprende una combinación de por lo menos dos composiciones farmacéuticas separadas, y en el que una de dichas por lo menos dos composiciones comprende una dosis eficaz de dicho por lo menos un donador de NO, y por lo menos una composición adicional de dicho medicamento comprende una dosis eficaz de dicho por lo menos un componente antidiabético, y dicha(s) composición/composiciones opcionalmente comprende(n) vehículos y/u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

19. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizado** porque dicho(s) donador(es) de NO se selecciona(n) de entre el grupo constituido por nitroglicerina (NTG), mononitrato de isosorbida racémica (ISMN) y/o sus estereoisómeros, dinitrato de isosorbida racémica (ISDN) y/o sus estereoisómeros, tetranitrato de eritritilo, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de metilpropil-propanodiol, nitrato de propatilo, trolnitrato, tenitramina y nicorandil.

20. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado** porque dicha(s) composición/composiciones farmacéutica(s) está(n) formulada(s) para administración parenteral, preferentemente intravenosa, intramuscular, subcutánea o transdérmica, o para administración oral, nasal, sublingual o bucal, en el que dichas formulaciones orales comprenden preparaciones líquidas, preferentemente líquidos y aerosoles, y preparaciones sólidas, preferentemente comprimidos.

ES 2 311 530 T3

21. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, **caracterizado** porque contiene asimismo insulina.

22. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, **caracterizado** porque comprende una de las siguientes combinaciones de dos o más sustancias activas:

- donador de NO enzimático, sulfonilurea y derivado de biguanida; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea e insulina; o
- donador de NO enzimático, derivado de biguanida y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, derivado de biguanida e insulina; o
- donador de NO enzimático, derivado de tiazolidinadiona y/o insulina; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida y derivado de tiazolidinadiona; o
- donador de NO enzimático, sulfonilurea, biguanida, derivado de tiazolidinadiona e insulina.

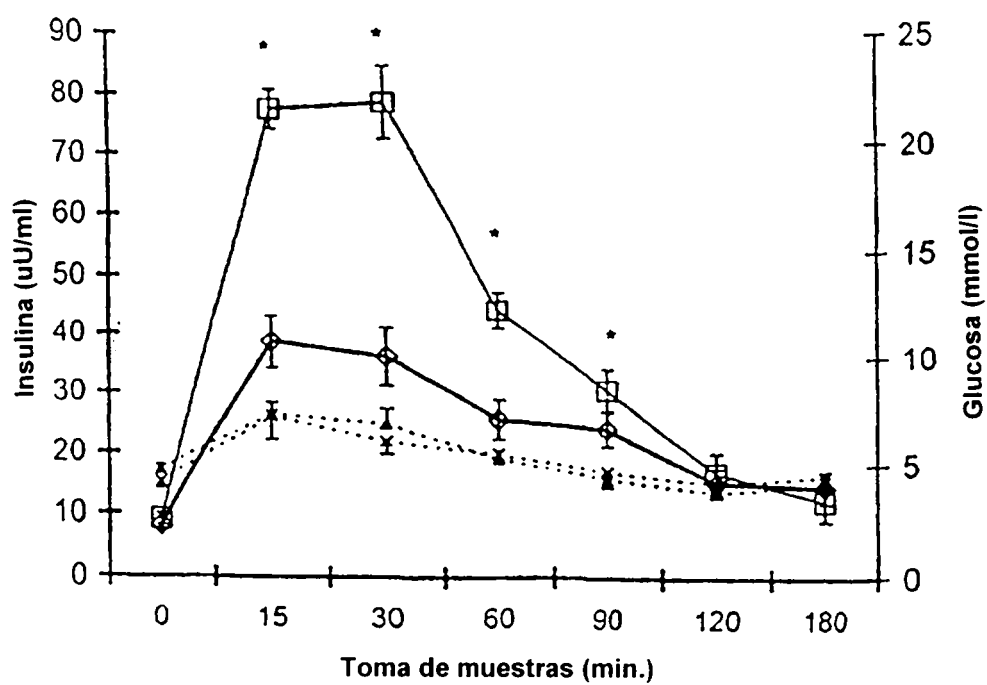


Figura 1

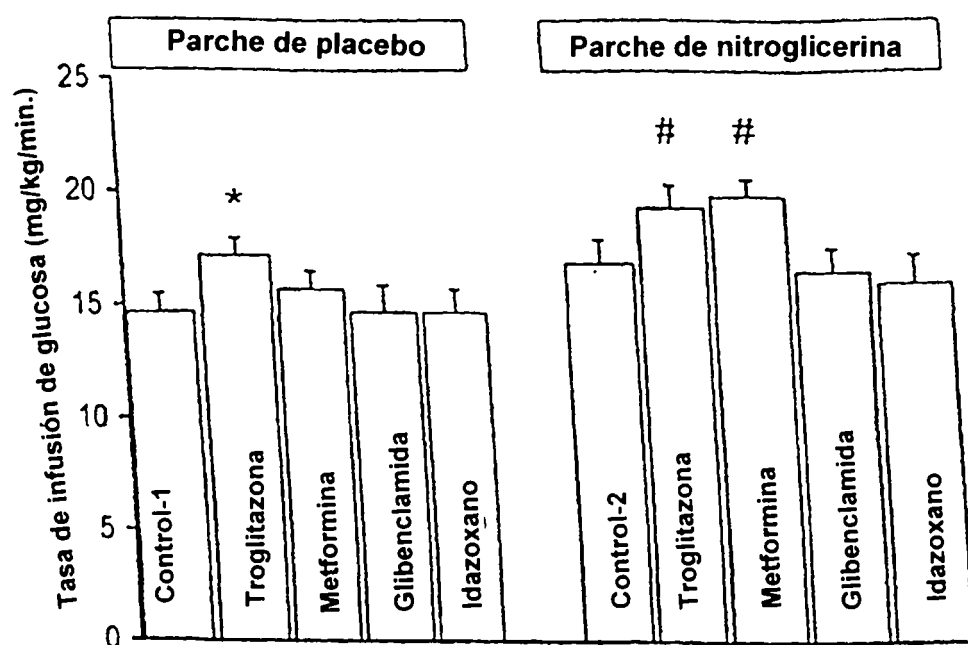


Figura 2/A

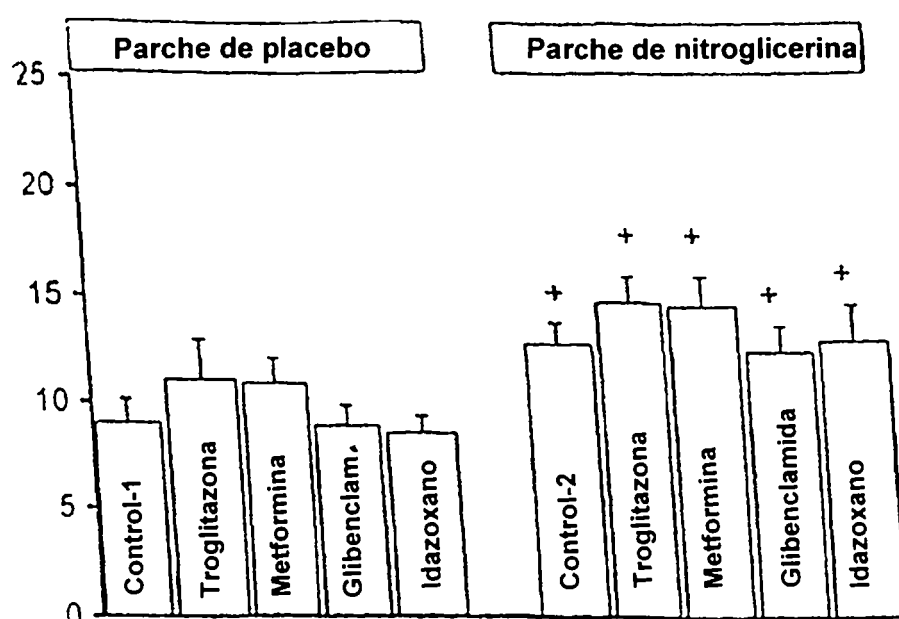


Figura 2/B

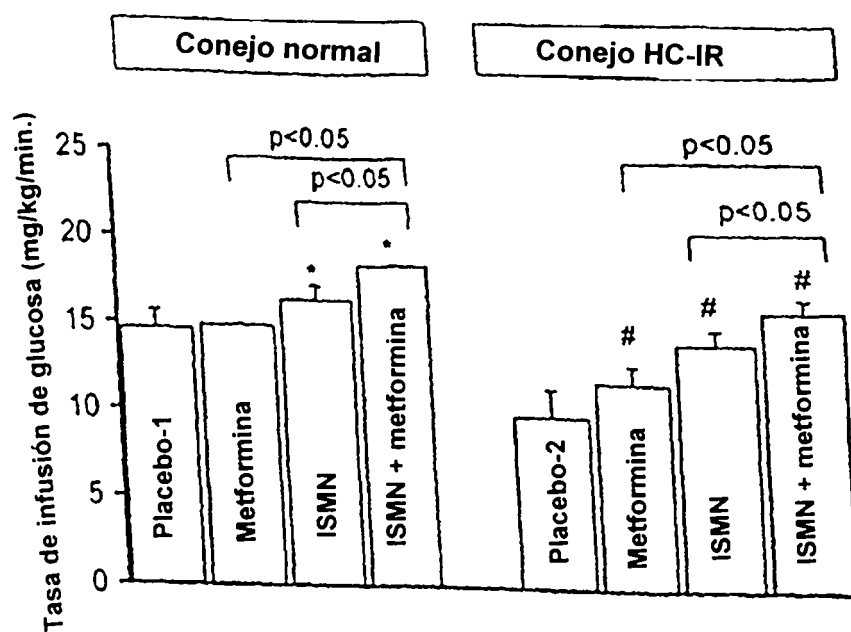


Figura 3

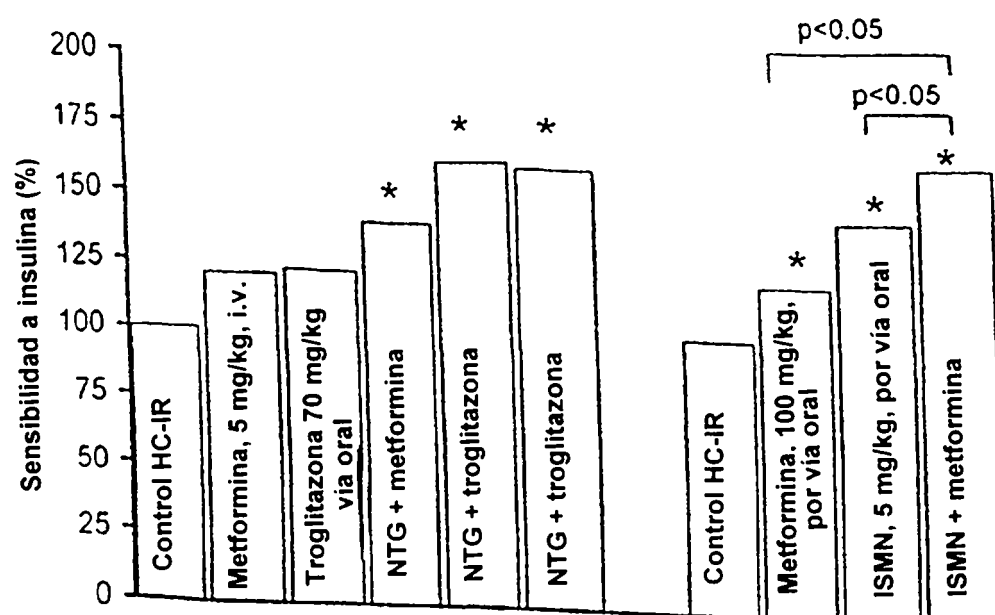


Figura 4/A

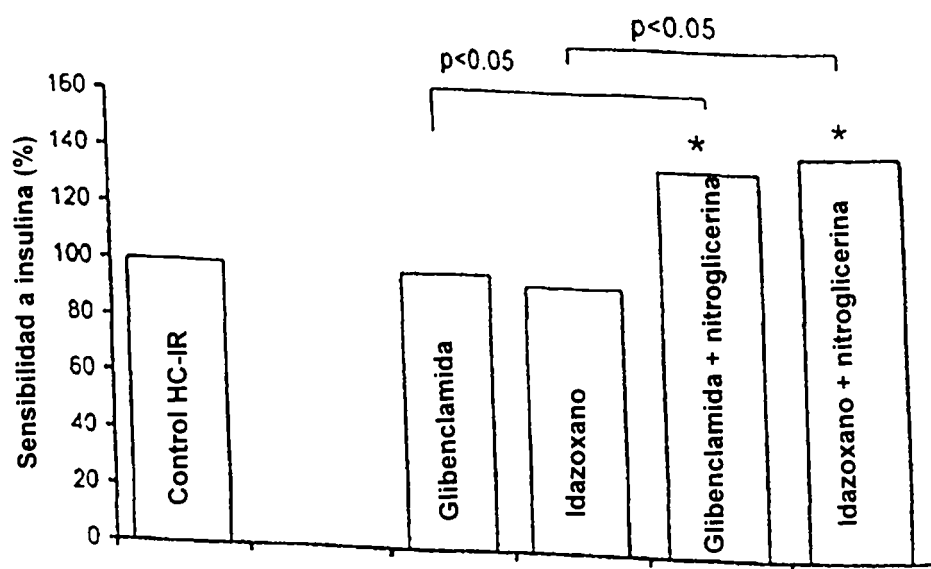


Figura 4/B

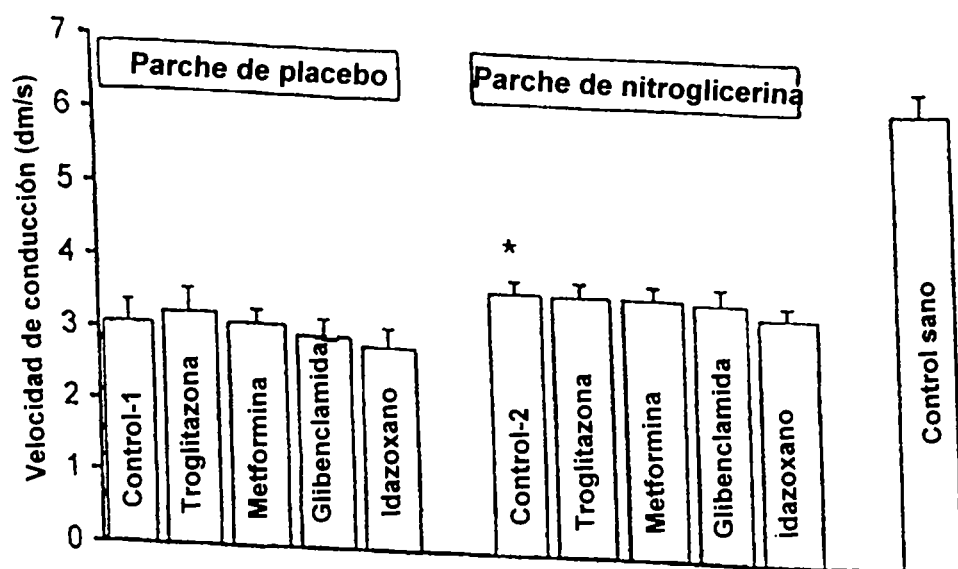


Figura 5/A

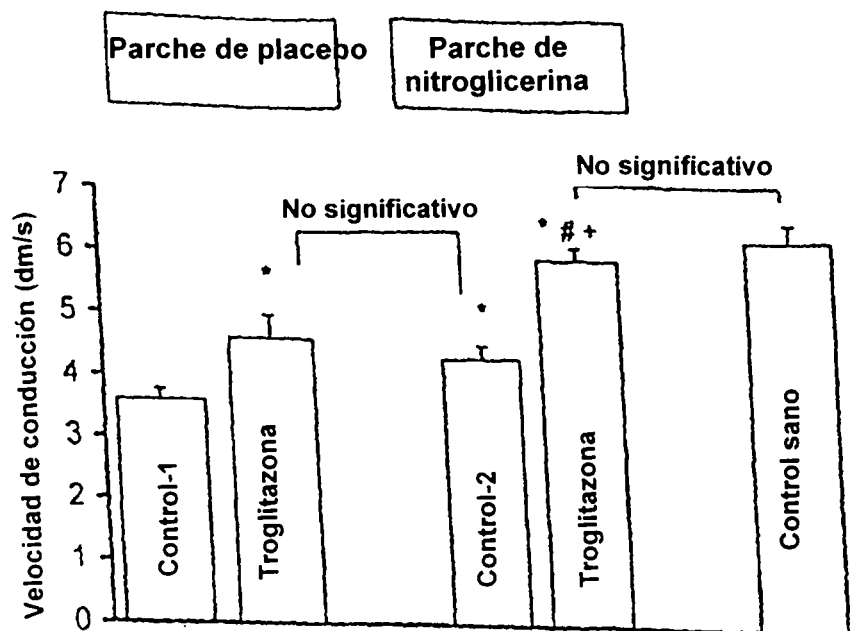


Figura 5/B

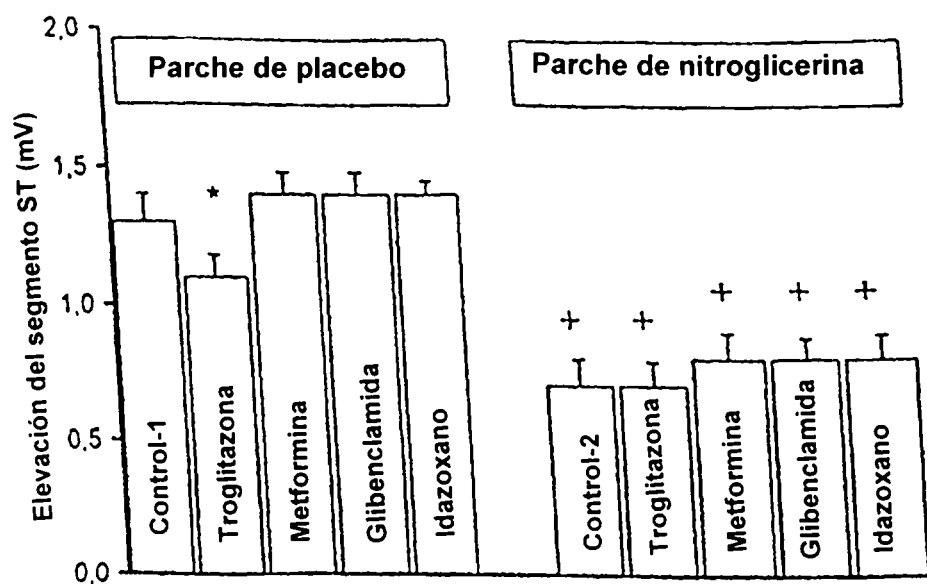


Figura 6/A

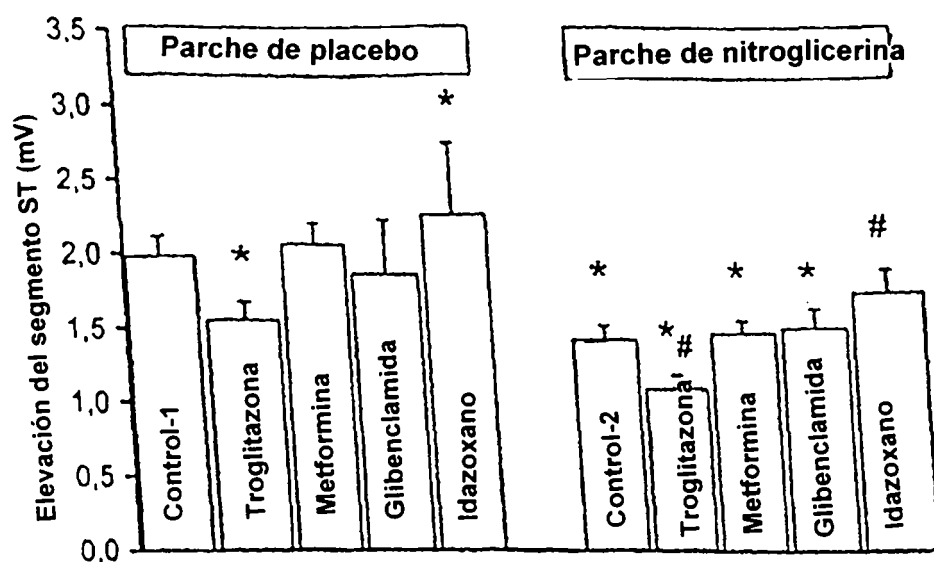


Figura 6/B

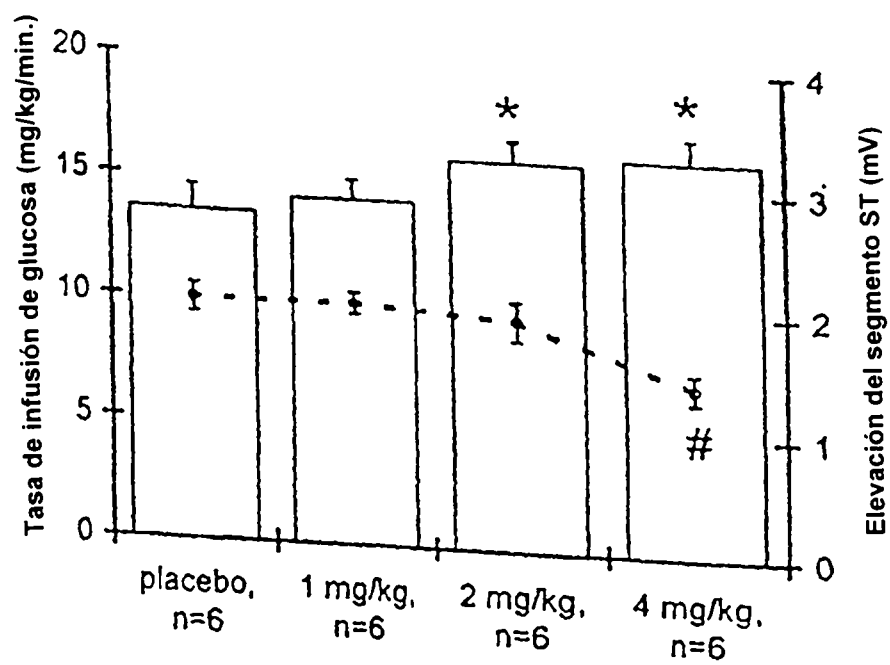


Figura 7