

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 046**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06803805 .8**  
96 Fecha de presentación: **18.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1928499**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **USO DE UN INHIBIDOR DPP-IV PARA REDUCIR ACONTECIMIENTOS HIPOGLUCÉMICOS.**

30 Prioridad:  
**20.09.2005 US 718856 P**  
**28.03.2006 US 786755 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.11.2011**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**BALKAN, Börk;**  
**HOLMES, David, Grenville;**  
**HUGHES, Thomas, Edward y**  
**VILLHAUER, Edwin, Bernard**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 369 046 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**

Uso de un inhibidor de DPP-IV para reducir acontecimientos hipoglucémicos.

5 La invención se refiere a un método para reducir acontecimientos hipoglucémicos, especialmente acontecimientos hipoglucémicos graves, que resultan del tratamiento con compuestos antidiabéticos especialmente del tratamiento con insulina, en el que el paciente se trata con un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (Inhibidor de DPP-IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los pacientes tratados preferiblemente padecen de hiperglucemia tal como diabetes mellitus preferiblemente diabetes mellitus no insulino dependiente o alteración del metabolismo de la glucosa (IGM) preferiblemente intolerancia a la glucosa (IGT).

10 La diabetes mellitus es un trastorno relativamente común (se calcula aproximadamente un 1% de prevalencia en la población general) que se caracteriza por hiperglucemia. Existen tres tipos básicos de diabetes mellitus, diabetes mellitas tipo I o insulino dependiente (DMID), diabetes mellitas tipo II o no insulino dependiente (DMNID), y resistencia a la insulina tipo A. Los pacientes con diabetes o bien tipo I o bien tipo II pueden convertirse insensibles a los efectos de la insulina exógena ("resistencia a la insulina") a través de una variedad de mecanismos. La resistencia a la insulina tipo A resulta de o bien mutaciones en el gen del receptor de la insulina o bien defectos en sitios de acción tras el receptores críticos para el metabolismo de la glucosa. La diabetes generalmente se controla a través de la administración de insulina exógena (especialmente en diabéticos tipo I), el control alimenticio y ejercicio (especialmente en diabéticos tipo II) o ambos.

15 La alteración del metabolismo de la glucosa (IGM) se define por niveles de glucemia que están por encima del intervalo normal pero que no están lo suficientemente elevados para cumplir con los criterios de diagnóstico para la diabetes mellitus tipo 2. La incidencia del IGM varía de un país a otro, pero habitualmente se produce 2-3 veces más frecuentemente que la diabetes manifiesta. Hasta hace poco, se consideraba que los individuos con IGM eran prediabéticos, pero los datos de varios estudios epidemiológicos argumentan que los sujetos con IGM son heterogéneos con respecto a su riesgo de diabetes y a su riesgo de morbilidad cardiovascular. Los datos sugieren que los sujetos con IGM, en particular con IGT, no siempre desarrollan diabetes, pero independientemente de que sean o no diabéticos, no obstante están en alto riesgo de morbilidad cardiovascular. Entre los sujetos con IGM, aproximadamente el 58% presenta intolerancia a la glucosa (IGT), otro 29% presenta alteración de la glucosa en ayunas (IFG), y el 13% presenta ambas anomalías (IFG/IGT). La IGT se caracteriza por hiperglucemia posprandial elevada (tras la comida) mientras que la IFG se ha definido por la ADA (véase la tabla a continuación) basándose en los valores glucémicos en ayunas.

20 Las categorías de tolerancia a la glucosa normal (NGT), IGM y diabetes mellitus tipo 2 se definieron por la ADA (American Diabetes Association, Asociación Americana de Diabetes) en 1997.

25 El hecho de que la IGT sea un factor de riesgo independiente en no diabéticos así como en diabéticos justifica que sea una nueva indicación, separada de la diabetes, para la prevención y el tratamiento de la morbilidad cardiovascular así como del cáncer. Además, el estadio entre normoglucemia y diabetes mellitus tipo 2, especialmente el estadio glucémico, se está haciendo de mayor interés y existe una fuerte necesidad de un método para inhibir o retrasar la progresión a diabetes mellitus tipo 2, y también la variedad de enfermedades y estados cardiovasculares y microvasculares así como cáncer que se han asociado con la IGM y especialmente la IFG y/o la IGT.

30 La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, y aunque la monoterapia puede controlar inicialmente la glucemia en algunos pacientes, está asociada con una alta tasa de fracaso secundario. Esta alta incidencia de fracaso terapéutico es un factor principal que contribuye a la alta tasa de complicaciones asociadas con la hiperglucemia a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2. Pueden superarse las limitaciones de la terapia con un agente individual para mantener un control glucémico, al menos en algunos pacientes, y durante un periodo de tiempo limitado, combinando múltiples fármacos orales para lograr reducciones en la glucemia que no puede mantenerse durante la terapia a largo plazo con agentes individuales. Los datos disponibles apoyan la conclusión de que en la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2, la monoterapia oral fracasará y se requerirá el tratamiento con múltiples fármacos.

35 Sin embargo, debido a que la diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, incluso los pacientes con respuestas iniciales buenas a la terapia de combinación requerirán finalmente un aumento de la dosificación o un tratamiento adicional con insulina debido a que el nivel de glucemia es difícil de mantener estable durante un periodo largo de tiempo.

Aunque la terapia de combinación tiene la posibilidad de mejorar el control glucémico, no carece de limitaciones. Muchos resultados indican que el riesgo de hipoglucemia puede incrementarse con la terapia de combinación, y el

requisito de múltiples medicamentos puede reducir también el cumplimiento del paciente. Además, tomar múltiples fármacos antihiper glucémicos aumenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos que el paciente puede estar tomando.

5 El uso racional de la terapia de combinación oral puede retrasar temporalmente la necesidad de múltiples inyecciones de insulina, facilitar temporalmente el mantenimiento de un nivel de glucosa bajo o un nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) bajo y ayudar temporalmente a prevenir las complicaciones vasculares.

10 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que los inhibidores de DPP-IV especialmente LAF237 puede usarse en combinación con compuestos antidiabéticos, especialmente en combinación con tratamiento con insulina, para reducir acontecimientos hipoglucémicos graves que resultan del tratamiento con compuestos antidiabéticos especialmente el tratamiento con insulina. Además, el tratamiento a largo plazo con tal combinación presenta significativamente menos inconvenientes que otras combinaciones, por ejemplo insulina en combinación con un glitazona.

La insulina, es un compuesto conocido aprobado por la Food & Drugs Administration de los EE. UU. para el tratamiento terapéutico de la diabetes.

15 En el presente contexto se pretende que el término "insulina" también comprenda cualquiera forma de insulina o cualquier derivado de la misma tal como se describe en la patente estadounidense 6.620.780.

20 La insulina humana tiene tres grupos amino primarios: el grupo N-terminal de la cadena A y de la cadena B y el grupo  $\epsilon$ -amino de LysB<sup>29</sup>. Varios derivados de insulina que están sustituidos en uno o más de estos grupos se conocen de la técnica anterior. Por tanto, la patente estadounidense n.º 3.528.960 (Eli Lilly) se refiere a insulinas de N-carboxiaroilo en las que uno, dos o tres grupos amino primarios de la molécula de insulina tienen un grupo carboxiaroilo. No se describe ninguna insulina específicamente N <sup>$\epsilon$ B29</sup>-sustituida.

Según la patente británica n.º 1.492.997 (Nat. Res. Dev. Corp.), se ha encontrado que la insulina con una sustitución del carbamilo en N <sup>$\epsilon$ B29</sup> presenta un perfil mejorado de efecto hipoglucémico.

25 La solicitud de patente abierta a consulta por el público n.º 1-254699 (Kodama Co., Ltd.) da a conocer insulina en la que un ácido graso está unido al grupo amino de Phe<sup>B1</sup> o al grupo  $\epsilon$ -amino de Lys<sup>B29</sup> o a ambos. El propósito establecido de la derivatización es obtener una preparación de insulina estable, farmacológicamente aceptable.

30 En la solicitud de patente abierta a consulta por el público JP n.º 57- 067548 (Shionogi) de describen insulinas que en la posición B30 tienen un aminoácido que tiene al menos cinco átomos de carbono que puede que no esté codificado necesariamente por un triplete de nucleótidos. Se reivindican análogos de insulina que son útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus, particularmente en pacientes que son insulino-resistentes debido a la generación de anticuerpos bovinos o porcinos frente a la insulina.

35 La patente estadounidense n.º 5.359.030 (Ekwuribe, Proteína Delivery, Inc.) describe composiciones polipeptídicas estabilizadas mediante conjugación para la administración oral o parenteral que comprende un polipéptido acoplado covalentemente con un polímero que incluye un resto de polialquileo lineal y un resto lipófilo, estando dispuestos dichos restos de manera relativa entre sí de modo que el polipéptido presenta un aumento en la resistencia *in vivo* a la degradación enzimática.

40 El documento EP 511600 A2 se refiere a derivados de proteína de fórmula [proteína][Z] n en la que la [proteína] representa una proteína que tiene n residuos amino que pueden derivarse cada uno de un grupo amino mediante la eliminación de uno de sus átomos de hidrógeno, en lugar de los grupos amino, [Z] es un residuo representado por la fórmula --CO--W--COOH en la que W es un grupo hidrocarbonado de cadena larga divalente que también puede contener ciertos heteroátomos y n representa un promedio del número de enlaces amida entre [Z] y la [proteína]. Se menciona que los derivados de proteínas de la invención tienen una semivida sérica extremadamente prolongada en comparación con las proteínas de las que se derivan y que no muestran antigenicidad. Se menciona también, que la insulina es una de las proteínas a partir de la cual pueden prepararse derivados según la invención, pero no se dan a conocer derivados específicos de insulina en el documento EP 511600 ni tampoco existe ninguna indicación de un [Z] preferido o una(s) posición(ones) preferida(s) en la que se debe introducir [Z] con el fin de obtener derivados de insulina útiles.

50 En la presente memoria descriptiva, siempre que el término insulina se usa en un sentido genérico o plural pretende abarcar tanto insulinas que se producen de manera natural como análogos de insulina y derivados de los mismos. Mediante "derivado de la insulina" tal como se usa en el presente documento se quiere decir un polipéptido que tiene una estructura molecular similar a la de la insulina humana incluyendo los puentes disulfuro entre Cys<sup>A7</sup> y Cys<sup>B7</sup> y entre Cys<sup>A20</sup> y Cys<sup>B19</sup> y un puente disulfuro interno entre Cys<sup>A6</sup> y Cys<sup>A11</sup>, y que tienen actividad de insulina.

Preferiblemente, la insulina esta en la forma de una composición farmacéutica que es una disolución que contiene desde aproximadamente 30 nmol/ml hasta aproximadamente 3000 nmol/ml, o de 120 nmol/ml a 1200 nmol/ml aproximadamente 600 nmol/ml de insulina.

Son ejemplos de insulinas;

5 NovoLog<sup>®</sup> (inyección de insulina aspart [origen ADNr]) es un análogo de insulina humana que es un agente hipoglucemiante parenteral, de acción rápida. La dosificación de NovoLog debe individualizarse y determinarse basándose en el consejo del médico, según las necesidades del paciente. La necesidad de insulina individual total diaria es habitualmente de entre 0,5 y 1,0 unidades/kg/día. Cuando se usa en un régimen de tratamiento con inyecciones subcutáneas relacionadas con las comidas, puede proporcionarse el 50-70% de las necesidades de insulina totales mediante NovoLog y el resto puede proporcionarse mediante una insulina de acción intermedia o de acción prolongada.

15 APIDRAT<sup>™</sup> (insulina glulisina [origen ADNr]) es un análogo de insulina humana que es un agente hipoglucemiante parenteral, de acción rápida. La insulina glulisina se produce mediante tecnologías de ADN recombinantes utilizando una cepa de *Escherichia coli* (K12) de laboratorio no patógena. La insulina glulisina se diferencia de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición B3 se sustituye por lisina y la lisina en posición B29 se sustituye por ácido glutámico. Químicamente, es insulina humana-3<sup>B</sup>-lisina-29<sup>B</sup>-ácido glutámico, que tiene la fórmula empírica C<sub>258</sub>H<sub>384</sub>N<sub>64</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> y un peso molecular de 5823. APIDRA 100 unidades por ml (U-100) está disponible en el siguiente tamaño de envase: viales de 10 ml NDC 0088-2500-33. La dosificación de APIDRA debe individualizarse y determinarse basándose en el consejo del médico según las necesidades del paciente. APIDRA debe usarse normalmente en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o análogos de insulina basal

Humalog (insulina lispro, origen ADNr) es un análogo de insulina humana que es un agente hipoglucemiante parenteral, de acción rápida. Químicamente, es el análogo de insulina humana Lys(B28), Pro(B29), creado cuando los aminoácidos en las posiciones 28 y 29 en la cadena B de insulina están invertidos.

25 LANTUS<sup>®</sup> (inyección de insulina glargina [origen ADNr]) es una solución estéril de insulina glargina para su uso como inyección. La insulina glargina es un análogo de insulina humana recombinante que es un agente hipoglucemiante parenteral, de acción prolongada (hasta 24-horas de duración de acción). (Véase CLINICAL PHARMACOLOGY). LANTUS se produce mediante tecnologías de ADN recombinante utilizando una cepa de *Escherichia coli* (K12) de laboratorio no patógena como organismo de producción. La insulina glargina se diferencia de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 se sustituye por glicina y se añaden dos argininas en el extremo C terminal de la cadena B. En un estudio clínico con pacientes no tratados previamente con insulina con diabetes tipo 2 ya tratada con fármacos antidiabéticos orales, se inicio LANTUS en una dosis promedio de 10 UI una vez al día, y se ajustó posteriormente según la necesidad del paciente hasta una dosis diaria total que oscila desde 2 hasta 100 UI.

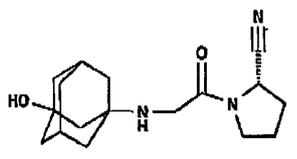
35 Exubera<sup>®</sup> es una preparación de insulina de acción corta inhalada indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2 y desarrollada por Pfizer (insulina humana [origen ADNr]), polvo para inhalación). Exubera<sup>®</sup> es una insulina humana en forma de polvo seco, de acción rápida que se inhala a través de la boca hacia los pulmones antes de comer, usando el inhalador portátil Exubera<sup>®</sup>.

40 El término "Inhibidor de DPP-IV" pretende indicar una molécula que muestra inhibición de la actividad enzimática de DPP-IV y enzimas funcionalmente relacionadas, tal como del 1-100% de inhibición, y conserva especialmente la acción de las moléculas del sustrato, incluyendo pero que sin limitarse al péptido-1 similar al glucagón, polipéptido inhibidor gástrico, péptido histidina-metionina, sustancia P, neuropéptido Y, y otras moléculas que contienen normalmente residuos de alanina o prolina en la segunda posición amino terminal. El tratamiento con inhibidores de DPP-IV prolonga la duración de la acción de los sustratos peptídicos y aumenta los niveles de sus formas no degradadas intactas lo que conduce a un espectro de actividades biológicas relevante para la invención dada a conocer.

45 DPP-IV puede usarse en el control del metabolismo de la glucosa debido a que sus sustratos incluyen las hormonas insulínótropas péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) y péptido inhibidor gástrico (GIP). GLP-1 y GIP son activos sólo en sus formas intactas; la eliminación de sus dos aminoácidos del extremo N-terminal los inactiva. La administración *in vivo* de inhibidores de DPP-IV sintéticos previene la degradación del extremo N-terminal de GLP-1 y GIP, que da como resultado concentraciones en plasma más elevadas de estas hormonas, un aumento de la secreción de insulina y, por tanto, una tolerancia a la glucosa mejorada. Para ese fin, se someten a prueba compuestos químicos para determinar su capacidad para inhibir la actividad enzimática de CD26/DPP-IV purificada. En resumen, la actividad de CD26/DPP-IV se mide *in vitro* por su habilidad para escindir el sustrato sintético Gly-Pro-nitroanilida (Gly-Pro-pNA). La escisión del Gly-Pro-pNA por DPP-IV libera el producto p-nitroanilida (pNA), cuya tasa de aparición es directamente proporcional a la actividad de la enzima. La inhibición de la actividad enzimática por inhibidores de enzima específicos ralentiza la generación de pNA. La interacción más intensa entre un inhibidor y la

enzima da como resultado una tasa de generación del pNA más lenta. Por tanto, el grado de inhibición de la tasa de acumulación de pNA es una medida directa de la fuerza de inhibición de la enzima. La acumulación de pNA se mide con un espectrofotómetro. La constante de inhibición,  $K_i$ , para cada compuesto se determina mediante la incubación de cantidades fijas de la enzima con varias concentraciones diferentes de inhibidor y sustrato.

- 5 En el presente contexto “un inhibidor de DPP-IV” se refiere a: 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-, (S) (también denominado (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, LAF237 o vildagliptina ) de fórmula



y sales del mismo.

- 10 LAF237 se da a conocer específicamente en el ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y en el ejemplo 1 del documento WO 00/34241. LAF237 puede formularse tal como se describe en la página 20 del documento WO 98/19998 o en el documento WO 00134241, o en la solicitud de patente internacional n.º EP2005/000400 (número de solicitud).

- 15 El inhibidor de DPP-IV que va a usarse sólo según la presente invención, puede usarse en asociación con un portador, en el que el inhibidor de DPP-IV es LAF. Un portador en el presente contexto es una herramienta (natural, sintética, peptídica, no peptídica) por ejemplo una proteína que transporta sustancias específicas a través de la membrana celular en la que está embebida y al interior de las células. Se requieren diferentes portadores (naturales, sintéticos, peptídicos, no peptídicos) para transportar diferentes sustancias, ya que cada uno está diseñado para reconocer sólo una sustancia, o un grupo de sustancias similares.

- 20 Puede usarse cualquier medio de detección conocido por el experto en la técnica para detectar la asociación de LAF con un portador, por ejemplo, marcando el portador. Lo más preferido es LAF activo vía oral y sales farmacéuticas del mismo.

- 25 Los principios activos LAF o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la presente invención también pueden usarse en la forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros disolventes, usados para la cristalización.

- 30 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que LAF237 puede usarse en combinación con insulina para reducir acontecimientos hipoglucémicos graves que resultan del tratamiento con insulina. Por tanto, en una primera realización, esta invención proporciona un método para la reducción de acontecimientos hipoglucémicos graves que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de LAF o una sal del mismo, a un paciente tratado con insulina.

O un método para reducir acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves que resultan del tratamiento con insulina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de LAF o una sal del mismo, a un paciente tratado con insulina.

- 35 O el uso de LAF o una sal del mismo, en combinación con insulina para la fabricación de un medicamento para la reducción de acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves.

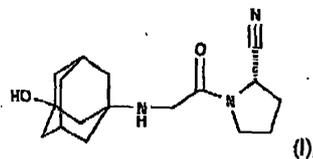
O el uso de LAF o una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para la reducción de acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves, en pacientes en tratamiento con insulina.

- 40 Uso como se describe en el presente documento, en el que los acontecimientos hipoglucémicos o los acontecimientos hipoglucémicos graves resultan del tratamiento con insulina, es decir como consecuencia del tratamiento con insulina.

- 45 Las expresiones “acontecimiento hipoglucémico” o “episodio hipoglucémico” las conoce bien el experto en la técnica. La hipoglucemia se definió como síntomas que sugieren glucemia baja confirmada por OMBG < 3,1 mmol/l de equivalente de glucosa plasmática. La hipoglucemia grave se definió como cualquier episodio que requiere de la asistencia un tercero (con un valor de glucosa plasmática bajo < 3,1 mmol/l a menos que la gravedad del acontecimiento descartara la determinación de la glucosa). Por tanto según la presente invención, el término

“hipoglucemia grave” se define preferiblemente como un episodio con valor de glucosa plasmática bajo < 3,8 mmol/l, preferiblemente < 3,1 mmol/l.

El inhibidor de DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237 o vildagliptina) de fórmula (I)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente contexto, las expresiones “(S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina” o “LAF237” o “vildagliptina” pretenden también comprender cualquier sal o forma cristalina de la misma.

El compuesto antidiabético es la insulina.

10 Preferiblemente, el paciente tratado según la invención padece de hiperglucemia, lo más preferiblemente el paciente padece de una enfermedad seleccionada de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente (DMID), diabetes mellitus tipo II o no insulino dependiente (DMNID), resistencia a la insulina tipo A, alteración del metabolismo de la glucosa (IGM), alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o intolerancia a la glucosa (IGT). En una realización preferida el paciente padece de diabetes tipo II o IGT.

15 En la realización más preferida, LAF o una sal del mismo, se añade al tratamiento de diabetes convencional en pacientes cuya enfermedad, es decir, la diabetes, no se controló adecuadamente con insulina sola.

El experto en la técnica conoce bien los criterios para evaluar el control apropiado de la enfermedad y se describen en la bibliografía por ejemplo cada año por la Asociación Americana de Diabetes en la publicación Diabetes Care (Standards of Medical Care in Diabetes 2006 - 29: S4-42S).

20 Los métodos o usos actuales son particularmente útiles para la prevención o para retrasar la progresión de los estados asociados con la diabetes tipo II o IGT, particularmente estados cardiovasculares y microvasculares.

25 La invención además se refiere al uso de LAF o una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para reducir acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves, en un paciente tratado con insulina, particularmente en un paciente (por ejemplo un paciente diabético tipo II) no controlado adecuadamente con insulina sola, es decir, diabetes o nivel de glucosa no controlado adecuadamente con al menos un compuesto antidiabético o insulina solos.

30 Preferiblemente, la invención se refiere al uso de LAF o una sal del mismo, en combinación con insulina, para la fabricación de un medicamento para reducir acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves en un paciente (por ejemplo paciente diabético tipo II) no controlado adecuadamente con insulina sola, es decir, diabetes o nivel de glucosa no controlado adecuadamente con insulina sola.

35 Método o uso tal como se describe en el presente documento, en el que debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de vildagliptina, o una sal de la misma, preferiblemente diariamente (dosis diaria). Además, tal como se usa en el presente documento, “una dosis diaria” significa la dosis administrada dentro de un periodo de 24 horas. El término “prevención” significa administración profiláctica de la combinación a pacientes sanos para prevenir la aparición de los estados mencionados en el presente documento. Además, el término “prevención” significa administración profiláctica de tal combinación a pacientes que están en un pre-estadio de los estados, que deben tratarse.

40 El término “retrasar la progresión” usado en el presente documento significa la administración de la combinación, tal como una composición farmacéutica o preparación combinada, a pacientes que están en un pre-estadio del estado que debe tratarse en el que se diagnostica a los pacientes una preforma del estado correspondiente.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un animal que padece de

hiperglucemia o diabetes o IGM. El animal preferido es un mamífero, tal como perros, gatos, caballos, vacas y seres humanos. Se prefiere que el paciente sea un ser humano.

En este campo, la edad de la población de pacientes preferida es desde 45 años en adelante, siendo lo más preferido desde 60 años en adelante.

- 5 El experto en la técnica pertinente esta totalmente capacitado para seleccionar un modelo de prueba y protocolos relevantes para probar los efectos beneficiosos de la invención.

La monitorización del estado glucémico, realizado por los pacientes y los profesionales sanitarios, se conoce bien en la técnica tal como se notifica en Diabetes Care "Tests of Glycemia in Diabetes - American Diabetes Association" 2003 26: S106-108 y se describe a continuación. Esta publicación se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

Debe consultarse la revisión técnica de la Asociación Americana de Diabetes para información adicional (por ejemplo Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Paterson CM: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). Diabetes Care 18:896-909, 1995).

- 15 En sólo algunos años, la automonitorización de la glucemia (SMBG) por los pacientes ha revolucionado el manejo de la diabetes. Usando SMBG, los pacientes con diabetes pueden trabajar para lograr y mantener objetivos glucémicos específicos,

El tema de la SMBG se ha tratado ampliamente en dos conferencias de consenso de la Asociación Americana de Diabetes, que proporcionan una revisión completa del tema (American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). Diabetes Care 17:81-86, 1994-and -American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). Diabetes Care 90:93-99, 1987). La SMBG ha sustituido a las pruebas de glucosa en orina para la mayoría de los pacientes. Las pruebas de glucosa en orina para pacientes en su domicilio consiste en mediciones semicuantitativas basadas en evacuaciones individuales o, con menor frecuencia, en "bloques" más cuantitativos recogidos a lo largo de 4 - 24 h. EL fundamento es que los valores de glucosa en orina reflejen la glucemia media durante el periodo de recogida de orina.

- 25 Las pruebas de glucosa en orina y en sangre y las pruebas de cetona en orina proporcionan información útil para el manejo de la diabetes día a día.

Sin embargo, estas pruebas no pueden proporcionar al paciente y al equipo de atención sanitaria una medida cuantitativa y fidedigna de la glucemia durante un periodo de tiempo prolongado. Las mediciones de las proteínas glicosiladas, principalmente la hemoglobina y las proteínas séricas, añaden una nueva dimensión a la evaluación de la glucemia. Con una sola medición, cada una de estas pruebas puede cuantificar la glucemia promedio durante semanas y meses, complementando así las pruebas día a día.

#### Pruebas de hemoglobina glicosilada (GHb):

La GHb, también denominada glicohemoglobina, hemoglobina glicosilada, HbA<sub>1c</sub>, o HbA<sub>1</sub>, es un término usado para describir una serie de componentes menores y estables de la hemoglobina formados de manera no enzimática y lenta a partir de hemoglobina y glucosa. La tasa de formación de GHb es directamente proporcional a la concentración de glucosa en el ambiente. Puesto que los eritrocitos son libremente permeables a la glucosa, el nivel de GHb en una muestra de sangre proporciona un historial glucémico de los 120 días previos, el promedio de la vida útil del eritrocito. La GHb refleja de manera más precisa los 2-3 meses previos del control glucémico.

Se dispone de muchos tipos diferentes de métodos de ensayo de la GHb para el laboratorio clínico de rutina, por ejemplo HbA<sub>1c</sub> puede medirse mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando el método de intercambio iónico en un analizador Diamat de Bio-Rad. Se usa un método de afinidad de apoyo si se observan variantes de hemoglobina o picos de degradación de la hemoglobina.

Los métodos difieren considerablemente con respecto a los componentes glicosilados medidos, las interferencias, y el intervalo no diabético. La hemoglobina glicosilada frecuentemente se notifica como hemoglobina A<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> se ha convertido en el patrón preferido para la evaluación del control glucémico. En referencia a esta prueba, se usará el término "prueba de A1 C".

Las pruebas de A1C deben realizarse rutinariamente en todos los pacientes con diabetes, primero para documentar el grado de control glucémico en la evaluación inicial, luego como parte del cuidado continuo. Puesto que la prueba de A1C refleja una glucemia media durante los 2-3 meses anteriores, se requiere una medición aproximadamente cada 3 meses para determinar si se ha alcanzado el control metabólico del paciente y se ha mantenido dentro del

intervalo objetivo o no.

La prueba de A1 C ha demostrado predecir el riesgo para el desarrollo de muchas de las complicaciones crónicas en diabetes, análogo a usar determinaciones de colesterol para predecir el riesgo de desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

#### 5 Proteína sérica glicosilada (GSP)

Debido a que el recambio de la albúmina sérica humana es mucho más corto (semivida de 14-20 días) que el de la hemoglobina (vida útil del eritrocito de 120 días), el grado de glicosilación de las proteínas séricas (principalmente albúmina) proporciona un índice de glucemia durante un periodo de tiempo más corto que el de la glicosilación de la hemoglobina. Las mediciones de la GSP total y de la albúmina sérica glicosilada (GSA) se correlacionan bien entre sí y con las mediciones de la hemoglobina glicosilada (prueba de A1 C). En situaciones en las que la prueba de A1C no puede medirse o puede no ser útil (por ejemplo, anemias hemolíticas), el ensayo de GSP puede ser valioso en las evaluaciones del régimen de tratamiento. Se han descrito varios métodos que cuantifican o bien la GSP total o bien la GSA total. Uno de los más ampliamente usados se denomina el ensayo de fructosamina. Los valores para GSP varían con los cambios en la síntesis o el aclaramiento de las proteínas séricas que pueden producirse con la enfermedad sistémica aguda o con una hepatopatía. Además, existe un debate continuo de si los ensayos de fructosamina deben corregirse o no para las concentraciones de proteína sérica o albúmina sérica.

Una sola medición de GSP proporciona un índice de estado glucémico durante las 1-2 semanas anteriores, mientras una sola prueba de A1C proporciona un índice de estado glucémico durante un periodo de tiempo considerablemente más largo, de 2-3 meses.

La medición de GSP, independientemente del método de ensayo específico, no debe considerarse equivalente a la prueba de A1 C, puesto que sólo indica el control glucémico durante un periodo de tiempo corto. Por tanto, los ensayos de GSP tendrían que realizarse mensualmente para obtener la misma información que la medida por la prueba de A1 C tres a cuatro veces al año. A diferencia de la prueba de A1C, la GSP no ha demostrado todavía estar relacionada con el riesgo de desarrollo o progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Los médicos conocen bien las comprobaciones de la progresión del nivel de glucosa (por ejemplo ensayo de GSP, A1C, insulina) y se notifican en la técnica por ejemplo por la Asociación Americana de Diabetes.

La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo diabetes tipo 2, en el que,

1. se selecciona un paciente tratado con insulina y no controlado adecuadamente con insulina sola,

2. debe administrarse entre 26 y 100 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal de la misma, en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.

La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo, diabetes tipo 2 en el que,

1. se selecciona un paciente tratado con al menos un compuesto antidiabético (por ejemplo uno, dos o tres) y no controlado adecuadamente con insulina sola,

2. debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal de la misma, en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.

En el régimen de tratamiento descrito anteriormente, el término "diariamente" se aplica a la insulina y al (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) o sólo al (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) por ejemplo cuando el paciente contiene dentro del cuerpo una bomba de insulina que administra la dosificación de insulina diaria o cualquier dispositivo relacionado.

La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo diabetes tipo 2 en el que,

1) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra episodios hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,

2) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 60 mg o 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.

La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo diabetes tipo 2 en el que,

5 1) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra episodios hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,

2) debe administrarse LAF o una sal del mismo en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.

La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo diabetes tipo 2 en el que,

10 1) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra episodios hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,

2) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina o una sal de la misma, en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.

15 3) la dosis o dosis diaria de insulina se reduce progresivamente hasta que se logra el nivel de glucosa deseado es decir el nivel de glucemia por ejemplo por medio de un análisis del nivel de HbA1c en sangre.

La insulina, dependiendo de su forma de administración, puede administrarse por ejemplo regularmente a lo largo del día, dos veces al día, una vez al día, cada 2 ó 3 días.

20 La invención también se refiere a un régimen de tratamiento, para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo diabetes tipo 2 en el que,

1) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra episodios hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,

25 2) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina o una sal de la misma, en combinación con una dosificación de insulina reducida, diariamente, a dicho paciente.

Un régimen de tratamiento, método o uso tal como se describe en el presente documento en el que se administra entre 25 mg y 200 mg de LAF o una sal del mismo diariamente al paciente tratado. La administración diaria preferida de sitagliptina es de entre 25 y 100 mg.

30 Un régimen de tratamiento, método o uso tal como se describe en el presente documento, en el que el paciente tratado padece de diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o resistencia a la insulina tipo A.

Un régimen de tratamiento, método o uso tal como se describe en el presente documento en el que LAF puede administrarse en combinación con LAF de insulina.

35 Preferiblemente el paciente tratado en los métodos o usos descritos anteriormente, padece de hiperglucemia y acontecimientos hipoglucémicos por ejemplo acontecimientos hipoglucémicos graves tras la administración de insulina. Lo más preferiblemente, el paciente que padece de hiperglucemia, padece de una enfermedad seleccionada de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente (DMID), diabetes mellitus tipo II o no insulino dependiente (DMNID), resistencia a insulina tipo A, IGM, IFG o IGT. En una realización preferida, el paciente padece de diabetes tipo II o IGT. En otra realización preferida, el paciente tratado es un paciente cuya enfermedad por ejemplo la hiperglucemia o el nivel de glucosa, no se controló adecuadamente con insulina sola. En otra realización preferida, el paciente tratado es un paciente cuya enfermedad por ejemplo la hiperglucemia o el nivel de glucosa, no se controló adecuadamente con al menos un compuesto antidiabético.

45 La estructura de los agentes activos identificados mediante números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio de normas "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo patentes internacionales (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente del mismo se incorpora al presente documento como referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, capacitado asimismo para fabricar y someter a prueba las

indicaciones farmacéuticas y las propiedades en los modelos de prueba convencionales, ambos *in vitro* e *in vivo*.

5 Las preparaciones farmacéuticas descritas en el presente documento son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermos, comprendiendo las preparaciones el principio activo farmacológico o bien solo o bien junto con sustancias auxiliares farmacéuticas habituales. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten en desde aproximadamente el 0,1% hasta el 90%, preferiblemente en desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 80%, del principio activo. Las preparaciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral, y también mediante administración ocular, son, por ejemplo, en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos, comprimidos, zonas o supositorios y también ampollas. Estos se preparan de una forma que es conocida *per se*, por ejemplo usando procedimientos de mezclado, 10 granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización convencionales. Por tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el principio activo con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla que se ha obtenido, y, si se requiere o necesita, procesar la mezcla o granularla para dar lugar a comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos después de añadir las sustancias auxiliares adecuadas.

15 La dosificación del principio activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, las especies homeotérmicas, la edad y/o el estado del individuo.

Las dosificaciones preferidas, para aquellos principios activos de la combinación farmacéutica según la presente invención que están comercialmente disponibles, son especialmente dosificaciones comercialmente disponibles terapéuticamente eficaces.

20 La dosificación del principio activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, las especies homeotérmicas, la edad y/o el estado del individuo.

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

25 La dosificación exacta variará por supuesto dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. El compuesto puede administrarse mediante cualquier vía convencional, vía no oral o preferiblemente vía oral.

En general, LAF237 se administra en una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 hasta 50 mg/kg, la dosis más preferidas oscilan desde 0,1 hasta 50 mg/kg.

El tratamiento con insulina está bien descrito en la técnica.

30 Para los mamíferos más grandes, una dosificación diaria total indicada está en el intervalo desde aproximadamente 0,01 hasta 100 mg/kg del compuesto, administrado convenientemente en dosis divididas de 2 hasta 4 veces al día en formas farmacéuticas unitarias que contienen por ejemplo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg del compuesto en una forma de liberación sostenida.

35 Preferiblemente, la dosificación diaria total indicada de LAF237 está en el intervalo de entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 10 y 200 mg del principio activo. Preferiblemente, la dosificación oral diaria de LAF237 esta entre 1 y 100 mg, preferiblemente entre 10 y 100 mg, por ejemplo 10 mg, lo más preferiblemente entre 25 y 100 mg por ejemplo 25 mg ó 30 ó 40 ó 50, 61, 70, 90, 100, 150 mg. La dosificación oral diaria más preferida de LAF237 esta entre 50 y 100 mg.

40 Las dosis unitarias apropiadas para la administración oral contienen por ejemplo de aproximadamente 25 a aproximadamente 200, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg de LAF237, tal como preferiblemente 25, 50 ó 100 mg. Las dosis apropiadas para la administración parenteral contienen por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del compuesto, por ejemplo desde 10 hasta 50 mg.

LAF también puede administrarse cada día o sólo cada dos días, o dos veces por semana.

45 Los compuestos pueden administrarse de forma similar a patrones conocidos para su uso en estas utilidades. La dosificación diaria adecuada para un compuesto particular dependerá de varios factores tales como su potencia relativa de actividad. Un experto en la técnica pertinente está totalmente capacitado para determinar la dosificación terapéuticamente eficaz.

El compuesto de la invención puede administrarse en forma de base libre o como una sal de amonio cuaternaria o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales sales pueden prepararse de forma convencional y muestran el mismo orden de actividad que las formas libres. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un

5 centro básico, pueden formar una sal de adición de ácido. La sal de adición de ácido correspondiente también puede formarse para que tenga, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Por ejemplo, los compuestos que van a combinarse pueden estar presentes como una sal de sodio como maleato o como dihidrocloruro. El principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

10 Una preparación combinada que comprende LAF en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable y la insulina y opcionalmente al menos uno, es decir, uno o más, por ejemplo dos, vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso simultáneo, separado o de manera secuencial es especialmente un "kit de partes" en el sentido de que los componentes de LAF en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable y la insulina pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes formulaciones con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir en diferentes puntos de tiempo o simultáneamente. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, de manera simultánea o cronológica escalonada, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se escogen de modo que el efecto sobre la enfermedad o estado tratado en el uso combinado de las partes es más prolongado que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo una cualquiera de los componentes.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede administrarse de manera simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse separadamente o como una combinación fija.

25 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse en una forma conocida *per se* y son las adecuadas para su administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para su administración enteral o parenteral.

Para ilustrar adicionalmente la invención, pero no a modo de limitación, se proporciona el siguiente estudio.

La invención se ha descrito anteriormente haciendo referencia a las realizaciones preferidas pero, como apreciarán los expertos en la técnica, son posibles muchas adiciones, omisiones y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones más adelante.

30 **Ejemplo 1:**

ESTUDIO CLÍNICO

La insulina se usa como un compuesto representativo de los compuestos antidiabéticos que inducen episodios hipoglucémicos. Pueden realizarse estudios equivalentes con otros compuestos antidiabéticos (por ejemplo uno, dos o tres) para mostrar la ventaja inesperada reivindicada de los inhibidores de DPP-4.

35 **Sinopsis del protocolo**

Título del estudio:

Estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para comparar el efecto del tratamiento de 24 semanas con 50 mg bid de LAF237 con placebo como terapia complementaria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina.

40 **Propósito del estudio:**

El presente estudio está diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad de la terapia complementaria con 50 mg bid de LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Este estudio respalda la aprobación normativa global de LAF237 como terapia de combinación con insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Objetivos:

45 **Objetivo primario:** Demostrar la eficacia de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina sometiendo a prueba la hipótesis de que la reducción de HbA1c con 50 mg bid de LAF237 es superior a la obtenida con placebo tras 24 semanas de tratamiento.

Secundario: Variables críticas 1- Demostrar la eficacia de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina sometiendo a prueba la hipótesis de que la reducción de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) con 50 mg bid de LAF237 es superior a la de con placebo tras 24 semanas de tratamiento.

5 2- Demostrar la seguridad de LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina mostrando que la terapia complementaria con 50 mg bid de LAF237 tiene un perfil de acontecimientos adversos similar en comparación con placebo tras 24 semanas de tratamiento.

10 3- Demostrar la eficacia de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina mostrando que la reducción media de la dosificación de insulina diaria y la reducción media en el número de inyecciones diaria de insulina en combinación con 50 mg bid de LAF237 son mayores que las obtenidas con placebo tras 24 semanas de tratamiento.

4- Demostrar la eficacia de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina mostrando que las tasas de pacientes que responden al tratamiento con 50 mg bid de LAF237 son mayores que las obtenidas con placebo tras 24 semanas de tratamiento.

15 5- Demostrar la eficacia de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina a través de subgrupos de HbA1c inicial para evaluar si la eficacia terapéutica de LAF237 (disminuyendo HbA1c con 50 mg bid frente al placebo) es o no mayor en pacientes con HbA1c inicial alta (>9%) que en pacientes con HbA1c inicial baja (<9%) tras 24 semanas de tratamiento.

#### Variables de exploración

20 1- Explorar el mecanismo de acción de LAF237 en la terapia complementaria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina sometiendo a prueba la hipótesis de que 50 mg bid de LAF237 mejora la función de las células beta (clasificada por la concentración de proinsulina en ayunas, la razón de proinsulina/insulina en ayunas y HOMA B) y reduce la resistencia a la insulina (clasificada por la concentración de insulina en ayunas y HOMA IR) con respecto al placebo tras 24 semanas de tratamiento.

25 2- Explorar los beneficios clínicos secundarios de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina sometiendo a prueba la hipótesis de que 50 mg bid de LAF237 tiene un efecto beneficioso en perfiles de lípidos en plasma en ayunas y neutro para el peso corporal con respecto al placebo tras 24 semanas de tratamiento.

30 3. Explorar los beneficios secundarios de la terapia complementaria con LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina mostrando que 50 mg bid de LAF237 tiene un efecto favorable sobre la calidad de vida, la satisfacción del paciente y la productividad en el trabajo con respecto al placebo tras 24 semanas de tratamiento.

#### Población:

35 Los pacientes con diabetes tipo 2 que controlados inadecuadamente con insulina pueden beneficiarse de la intensificación de su régimen de insulina o mediante la adición de un agente antidiabético oral. En este estudio, 30 unidades de insulina por día durante un mínimo de 4 semanas antes de la visita 1, serán elegibles para participar en este estudio.

La población consistirá en pacientes mujeres y hombres (no fértiles o que no pueden tener hijos al usar un método anticonceptivo médicamente aprobado) de 18 a 80 años de edad, con HbA1c del 7,5-11%.

Este es un estudio multicéntrico ambulatorio que se realizará en aproximadamente 80 centros en los Estados Unidos y Europa. Aproximadamente se seleccionarán 384 pacientes con el fin de aleatorizar 192 pacientes.

40 Criterios de inclusión/exclusión:

45 Criterios de inclusión: pacientes hombres o mujeres (no fértiles o que no pueden tener hijos al usar un método anticonceptivo médicamente aprobado) con diabetes tipo 2, previamente tratados con insulina durante al menos 3 meses, de 18-80 años de edad, índice de masa corporal de 22-45 kg/m<sup>2</sup>; HbA1c 7,5-11% inclusive, FPG 270 mg/dl. (15 mmol/l) y de acuerdo en mantener la dieta y el ejercicio anteriores. Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; historia de diabetes tipo 1, diabetes que es un resultado de lesión pancreática o formas secundarias de diabetes, complicaciones diabéticas metabólicas agudas en el plazo de los últimos 6 meses; evidencia de complicaciones diabéticas significativas; infecciones agudas que pueden afectar al control de la glucemia en el plazo de las últimas 4 semanas; Torsades de Pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular; intervención coronaria percutánea en los últimos 3 meses; infarto de miocardio, cirugía de derivación aortocoronaria

o angina de pecho inestable en el plazo de los últimos 6 meses; insuficiencia cardiaca congestiva NYHA clase III o IV; bloqueo AV de segundo grado (Mobitz 1 y 2), bloqueo AV de tercer grado, intervalo QTc prolongado; tumor maligno incluyendo leucemia y linfoma en el plazo de los últimos 5 años; enfermedad hepática; acromegalia o tratamiento con hormona de crecimiento; tratamiento con cualquier medicamento antidiabético oral en el plazo de los últimos 3 meses; tratamiento con una bomba de insulina; tratamiento de corticosteroides parenteral u oral crónico en el plazo de las últimas 8 semanas; tratamiento con agentes antiarrítmicos de clase Ia, Ib, Ic, o III; anomalías de laboratorio significativas.

Terapia de referencia y de investigación:

Además del tratamiento con insulina, se asigna a los pacientes un tratamiento doble ciego de 50 mg bid de LAF237 o placebo a una razón de 1:1.

Diseño del estudio:

Este es un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Los pacientes con diabetes tipo 2 (HbA1c el 7,5-11%) que se han tratado durante al menos 3 meses con insulina son elegibles para la participación en el ensayo. Los pacientes elegibles se aleatorizan de igual manera a 50 mg bid de LAF237 o placebo además de continuar con su terapia de insulina. La dosis de insulina puede ajustarse de manera descendente según se indique clínicamente pero los ajustes ascendentes no deben exceder el 25% de la dosis de insulina inicial.

Cada paciente asiste a una visita de revisión (semana 4) en la que se evalúan los criterios de inclusión/exclusión. Los pacientes elegibles se aleatorizan entonces en la visita 2 (nivel inicial, día 1) y completan 5 visitas adicionales a lo largo de un periodo de 24 semanas de tratamiento con LAF237 o placebo añadido a la insulina.

Evaluaciones de eficacia:

Evaluaciones principales de eficacia: HbA1c; evaluaciones secundarias de eficacia: glucosa plasmática en ayunas, lípidos en ayunas (triglicéridos, colesterol total, LDL calculado, HDL, no HDL calculado, VLDL calculado), peso corporal, función de células beta (proinsulina en ayunas, razón de proinsulina/insulina en ayunas, HOMA B), resistencia a insulina (insulina en ayunas, HOMA IR), dosis de insulina diaria media, número medio de inyecciones de insulina diarias y tasas de pacientes que responden al tratamiento. Los pacientes con diabetes tipo 2 que se han tratado con insulina durante al menos 3 meses, y al menos.

Otras evaluaciones:

Las evaluaciones de seguridad incluyen la monitorización de acontecimientos adversos, signos vitales, exploraciones físicas, evaluaciones de laboratorio (hematología, bioquímica y análisis de orina), y electrocardiogramas. Otras evaluaciones incluyen cuestionarios sobre calidad de vida.

Análisis de datos:

La hipótesis para someter a prueba la superioridad de 50 mg bid de LAF237 con respecto a placebo, tanto LAF237 como placebo combinados con insulina, para el efecto de reducir HbA1c será  $H_0: \delta_{50 \text{ mg bid de LAF}} = \delta_{\text{Placebo}}$  frente a  $H_a: \delta_{50 \text{ mg bid de LAF}} \text{ diferente de } \delta_{\text{Placebo}}$  en la que  $\delta$  es el cambio medio con respecto al nivel inicial en el grupo de tratamiento indicado por el subíndice. Se ajusta un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) incluyendo plazos del tratamiento, HbA1c inicial y región. Se obtiene el cambio medio por mínimos cuadrados ("media ajustada") desde el nivel inicial para cada grupo de tratamiento, la diferencia en los cambios medios por mínimos cuadrados entre los dos grupos de tratamiento (50 mg bid de LAF237 - placebo), y el intervalo de confianza del 95% bilateral para la diferencia junto con el valor de p para la comparación de tratamiento obtienen a partir del modelo de análisis primario y presentado. Se evalúan las variables secundarias de eficacia usando un modelo similar.

Se instruyó a los pacientes para que realizasen mediciones de la glucemia monitorizada por ellos mismos. (SMBG) en cualquier momento en que sospechara hipoglucemia y antes del desayuno al menos 3 veces por semana. Se definió la hipoglucemia como síntomas que sugerían glucemia baja confirmada por SMBG  $< 3,1 \text{ mmol/l}$  de equivalente de glucosa plasmática. Se definió la hipoglucemia grave como cualquier episodio que requiriese la asistencia de terceros (con valor de glucosa plasmática bajo  $< 3,1 \text{ mmol/l}$  a menos que la gravedad del acontecimiento descartara la determinación de la glucosa).

Por tanto, según la presente invención, el término "hipoglucemia grave" se define preferiblemente como un episodio de valor de glucosa plasmática bajo  $< 3,8 \text{ mmol/l}$ , preferiblemente  $< 3,1 \text{ mmol/l}$ .

Todas las evaluaciones de laboratorio se realizaron por laboratorios centrales. Se cuantificó HbA<sub>1c</sub> con metodología

de HPLC en referencia a la norma de DCCT en un laboratorio certificado de nivel 1 del National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (Bioanalytical Research Corporation [BARC]-EU, Ghent, Bélgica o Covance-US, Indianápolis, IN) o en un laboratorio de la red de NGSP (Diabetes Diagnostic Laboratory, Columbia, MO). El resto de las evaluaciones de laboratorio se realizaron por BARC-US (Lake Success, NY) o BARC-EU. Los ensayos se realizaron según procedimientos validados y normalizados según las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Resultados:

Los datos confirman que LAF237 está asociado con menos episodios hipoglucémicos graves cuando se añade a insulina. Los pacientes tratados sólo con insulina muestran un número significativamente superior de episodios hipoglucémicos especialmente de episodios hipoglucémicos graves (1). Los pacientes tratados con insulina y LAF237 no mostraron ningún episodio hipoglucémico grave (1).

(1) Episodios hipoglucémicos de grado 2: Glucemia < 3,1 y síntomas que sugieren hipoglucemia.

Vildagliptina (LAF237) parece tener un efecto protector contra la hipoglucemia inducida por insulina.

La tabla 1 muestra el número de pacientes que experimentan uno o más episodios (panel A), el número total de episodios (panel B) y el número de episodios hipoglucémicos graves (panel C) en pacientes aleatorizados a 50 mg bid de vildagliptina o placebo añadidos a insulina. En el grupo de vildagliptina, 33 pacientes notificaron un total de 113 episodios, ninguno de los cuales fue grave, es decir, requiriendo asistencia de un tercero. En el grupo de placebo, 45 pacientes notificaron un total de 185 episodios, 6 de los cuales fueron graves. Tanto el número de acontecimientos hipoglucémicos como el número de acontecimientos graves fueron inferiores de manera estadísticamente significativas en el grupo de vildagliptina ( $P < 0,001$  y  $P = 0,032$  respectivamente, basándose en la prueba de la chi-cuadrado de dos grados de Poisson).

**Tabla 1:** Número de pacientes que notifican cualquier episodio hipoglucémico (panel A), número total de episodios hipoglucémicos notificados (panel B) y número de episodios hipoglucémicos graves (panel C) durante el tratamiento de 24 semanas con vildagliptina

50 mg dos veces al día (n = 144) o placebo (n = 152). \* $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$  frente a placebo.

Panel	Vildagliptina + Insulina N.º de pacientes	Placebo + Insulina N.º. de pacientes
A	33	45
B	113	185
C	0	6

Además, la dosificación de insulina puede reducirse en pacientes tratados con LAF237.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un inhibidor de DPP-IV o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para la reducción de acontecimientos hipoglucémicos o acontecimientos hipoglucémicos graves, en pacientes en tratamiento con insulina, en el que el inhibidor de DPP-IV es vildagliptina o una sal de la misma.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que:
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - ii) debe administrarse vildagliptina o una sal de la misma en combinación con insulina, diariamente a dicho paciente.
- 10 3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que,
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - ii) debe administrarse vildagliptina o una sal de la misma en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente, y en el que,
  - 15 iii) la dosis diaria de insulina se reduce progresivamente hasta que se logra el nivel de glucosa deseado.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que,
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - 20 ii) debe administrarse vildagliptina o una sal de la misma en combinación con insulina hasta una dosis reducida de insulina, diariamente, a dicho paciente.
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que;
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - 25 ii) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de vildagliptina en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - 30 ii) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de vildagliptina en combinación con insulina, diariamente, a dicho paciente, y en el que
  - iii) la dosis o dosis diaria de insulina se reduce progresivamente hasta que se logra el nivel de glucosa deseado.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que;
  - i) se selecciona un paciente tratado con insulina y que muestra acontecimientos hipoglucémicos preferiblemente acontecimientos hipoglucémicos graves,
  - 35 ii) debe administrarse entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de vildagliptina en combinación con una dosificación reducida de insulina, diariamente, a dicho paciente.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente tratado padece de hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), diabetes mellitus no
- 40

insulinodependiente (DMNID), resistencia a insulina tipo A, alteración del metabolismo de la glucosa (IGM), alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o intolerancia a la glucosa (IGT).

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el acontecimiento hipoglucémico es un acontecimiento hipoglucémico grave.
- 5 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente es un paciente cuya enfermedad o cuyo nivel de glucosa, no está controlado adecuadamente mediante insulina sola.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que debe administrarse diariamente entre 25 y 200 mg de vildagliptina o una sal de la misma.
- 10 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que debe administrarse diariamente entre 25 y 150 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg de vildagliptina, o una sal de la misma.