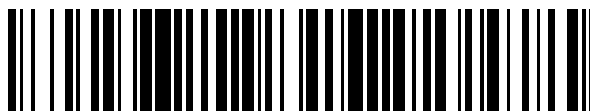


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 155**

51 Int. Cl.:
A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07703319 .9**
96 Fecha de presentación: **07.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1988914**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **COMBINACIÓN DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA CON DIFERENTE SELECTIVIDAD PARA SUBTIPOS DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA HUMANOS.**

30 Prioridad:
09.02.2006 GB 0602639

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

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

72 Inventor/es:
SCHMID, Herbert

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

ES 2 369 155 T3

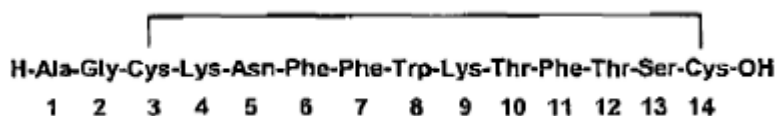
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Combinación de análogos de somatostatina con diferente selectividad para subtipos de receptores de somatostatina humanos

5 La presente invención se refiere a una combinación de dos peptidomiméticos de somatostatina (SRIF) (también denominados análogos de somatostatina o de SRIF octreotida y pasireotida que tienen diferente selectividad para los cinco subtipos de receptores de somatostatina humanos SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5 (SSTR1-5), a tal combinación para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5), y a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de este tipo.

La somatostatina es un tetradecapéptido que tiene la estructura



15 La clase de la somatostatina es una clase conocida de péptidos pequeños que comprende la somatostatina-14 que se produce de manera natural y análogos que tienen actividad relacionada con la somatostatina, por ejemplo tal como se da a conocer por A.S. Dutta en Small Peptides, vol. 19, Elsevier (1993). Por "análogo de somatostatina" tal como se usa en el presente documento se entiende cualquier polipéptido de cadena lineal o cíclico que tenga una estructura basada en la de la somatostatina-14 que se produce de manera natural en la que una o más unidades de aminoácido se han omitido y/o sustituido por uno o más radical(es) amino y/o en la que uno o más grupos funcionales se han sustituido por uno o más grupos funcionales distintos y/o uno o más grupos se han sustituido por uno o varios grupos isostéricos distintos. En general, el término cubre todos los derivados modificados de la somatostatina-14 nativa que presentan una actividad relacionada con somatostatina, por ejemplo se unen con al menos uno de los cinco receptores de somatostatina (SSTR), preferiblemente en el intervalo nanomolar.

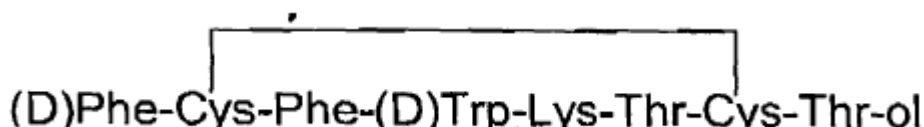
20 La somatostatina natural se une a y activa los 5 receptores de somatostatina (SSTR1-5) con eficacia nanomolar y provoca así sus múltiples efectos fisiológicos.

La mayoría de los tumores (neuro)endocrinos humanos expresan múltiples SSTR.

25 Los análogos de somatostatina disponibles de manera sintética difieren en su afinidad de unión de los subtipos diferentes de receptor de somatostatina y con frecuencia se unen selectivamente a uno o algunos subtipos con afinidad significativamente superior.

Los análogos de somatostatina de particular interés que seleccionan como diana principalmente SSTR2 comprenden el siguiente compuesto:

a.



también conocido como octreotida.

Análogos de somatostatina de particular interés que seleccionan como diana principalmente SSTR5 se han descrito por ejemplo en el documento WO 97/01579. Dichos análogos de somatostatina comprenden la secuencia de aminoácidos de fórmula I

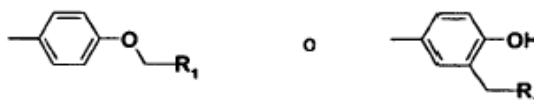
35 $-(D/L)Trp-Lys-X_1-X_2-I$

en la que X_1 es un radical de fórmula (a) o (b)



en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, pudiendo ser el sustituyente halógeno, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo,

R₂ es -Z₁-CH₂-R₁, -CH₂-CO-O-CH₂-R₁,

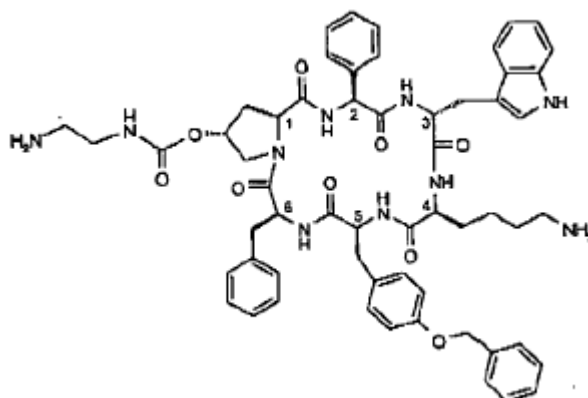


5

en la que Z₁ es O o S, y

X₂ es un α-aminoácido que tiene un residuo aromático en la cadena lateral de C_α, o una unidad de aminoácido seleccionada de Dab, Dpr, Dpm, His, (Bzl)HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala y t-butil-Ala, el residuo Lys de dicha secuencia correspondiente al residuo Lys⁹ de la somatostatina-14 nativa.

- 10 Análogos de somatostatina de particular interés que seleccionan como diana principalmente SSTR5 se han descrito también por ejemplo en el documento WO02/10192. Dichos análogos de somatostatina comprenden el compuesto de fórmula



- 15 también denominado ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] o pasireotida, así como diastereoisómeros y mezclas de los mismos, en forma libre, en forma de sal o en forma protegida. Phg significa -HN-CH(C₆H₅)-CO- y Bzl significa bencilo. El documento US 2004/0198653 da a conocer un método de tratamiento de adenoma hipofisario usando una combinación de (i) uno o más de un agonista de SSTR2 y (ii) uno o más de un agonista de SSTR5.

- 20 Los compuestos que tienen una afinidad de unión muy elevada a SSTR5, además de su alta afinidad de unión a SSTR1, 2 y 3 como la pasireotida, han demostrado tener un efecto inhibitor más fuerte sobre la secreción de varias hormonas (por ejemplo GH, secreción de IGF-1 dependiente de GH e independiente de GH, ACTH, cortisol resp. a corticosterona) con menos signos de taquifilaxia en comparación con compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR2 (y en menor medida SSTR5), como la octreotida. Esto ofrece la posibilidad de que compuestos como la pasireotida sean también activos en animales y pacientes que expresan principalmente SSTR5 y menos o nada de SSTR2 en su tumor o tejido de secreción hormonal.

- 25 El aumento de potencia de la pasireotida frente a la octreotida se ha demostrado en pacientes con acromegalia resistente a octreotida y en pacientes con enfermedad de Cushing primaria, una enfermedad en la que la octreotida no era eficaz. La superioridad de la pasireotida frente a la octreotida se demuestra también en pacientes que padecen tumores GEP/NET, que se volvieron taquifilácticos tras tratamiento prolongado con la octreotida y recuperaron la capacidad de respuesta funcional tras el tratamiento con pasireotida.

30

Sin embargo, los compuestos que seleccionan como diana en gran medida SSTR5 y en menor medida SSTR2, como pasireotida, muestran a veces un aumento en los niveles de glucosa como un efecto secundario indeseado, que se ha observado en menor grado con compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR2 (y en menor grado SSTR5), como la octreotida.

5 El efecto hiperglucémico de pasireotida es dependiente de la dosis, mientras que dosis incluso elevadas de octreotida pueden no aumentar la glucosa en plasma. Esto significa que la activación simultánea de SSTR2 por la pasireotida no es suficiente para invertir la hiperglucemia inducida a través de la activación de SSTR5. Asimismo, la activación simultánea del SSTR5 por octreotida no es suficiente para inducir hiperglucemia.

10 Se ha descubierto sorprendentemente que una combinación de compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR5 con compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR2 mantiene aún un efecto inhibitor fuerte sobre la secreción hormonal (por ejemplo el nivel en plasma de GH y IGF-I) mientras que no muestra ningún efecto secundario hiperglucémico o un efecto secundario hiperglucémico significativamente reducido. Este efecto sinérgico permite la utilización de mayores dosis de compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR5 en tales combinaciones limitando sus efectos secundarios hiperglucémicos. También podría aumentarse la eficacia de los compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR5 y los compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR2 sin aumentar los efectos hiperglucémicos ni usar menores dosis de ambos, compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR5 y compuestos que seleccionan como diana principalmente SSTR2 y tienen aún una buena eficacia.

20 Tal como se muestra en la figura 1, pasireotida 10 µg/kg aumentó el AUC de los niveles de glucosa en un 56% frente al control en el plazo de 1 hora tras la inyección. Por el contrario, la misma dosis de octreotida no tuvo ningún efecto sobre este parámetro. La combinación de ambas sustancias a 0,5, 2,5, 5, 7,5 y 15 µg/kg cambió cada una el AUC de los niveles de glucosa sólo en un 7, -2, 6, -1 y 14% respectivamente. Este resultado demuestra que la combinación de pasireotida y octreotida da como resultado un aumento menor o incluso ningún resultado en glucosa que en pasireotida sola.

25 Debido a las diferencias farmacocinéticas conocidas de octreotida ($t_{1/2}$ = 90 min.) y pasireotida ($t_{1/2}$ = 11 h), una comparación de los efectos de ambos compuestos es más relevante en el plazo de las primeras cuatro horas tras la aplicación (Schmid y Silva, 2005, J. Endocrine. Invest. 28:28-35).

30 En experimentos adicionales podría demostrarse que incluso una dosis de octreotida un 50% y un 66% inferior podría prevenir la hiperglucemia inducida por pasireotida 10 y 30 µg/kg, respectivamente en el plazo de 1 h tras la aplicación.

35 Con el fin de investigar la eficacia de ambos compuestos juntos pasireotida y octreotida (3 y 10 µg/kg/h) se infundieron permanentemente combinaciones individuales y diversas combinaciones (1,5, 5 y 10 µg/kg/h) durante 14 días. Durante el tratamiento a largo plazo con pasireotida 3 y 10 µg/kg/h sola, el nivel en plasma de glucosa se aumenta ligeramente, pero se aumenta significativamente en el día 1 y 7 de tratamiento (figura 2). Por el contrario, la octreotida no tuvo ningún efecto ni provocó una reducción pequeña pero significativa en la glucosa en plasma. Sorprendentemente, la aplicación combinada de octreotida 1,5, 5 y 10 µg/kg/h y pasireotida no aumentó la glucosa en plasma y los niveles en todos los grupos de combinación eran indistinguibles de los grupos tratados con octreotida durante 7 y 14 días.

40 Para su uso farmacéutico, el hallazgo inesperado de una reducción en la glucosa tras la aplicación combinada de la octreotida y pasireotida es más relevante si esta combinación no reduce la potencia de los agentes individuales. Los datos sobre el nivel de IGF-1 y el peso corporal demuestran claramente que la combinación de dosis un 50% inferiores mostraba la misma potencia que las dosis altas aplicadas individualmente (figura 3 y figura 4). De manera inesperada, la combinación de dosis incluso 7 veces inferiores de ambos compuestos (1,5 µg/kg/h) aplicada simultáneamente mostró la misma potencia sobre IGF-1 (figura 3) y peso corporal (figura 4) que la dosis máxima de pasireotida sometida a prueba en este experimento (10 µg/kg/h). Farmacológicamente podría ser incluso más relevante el hallazgo de que la aplicación combinada de la misma dosis 10 µg/kg/h o incluso una dosis un 50% inferior de cada compuesto daba como resultado una inhibición significativamente más fuerte de IGF-1 en el día 1 que pasireotida 10 µg/kg/h sola.

50 En resumen, estos resultados indican que la combinación de estos dos compuestos no sólo aumenta su potencia (basándose en el nivel de IGF-1), sino que además la combinación reduce también el efecto secundario hiperglucémico negativo provocado por la pasireotida.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: efecto agudo sobre el nivel de glucosa en plasma

Efecto de una inyección s.c. en una sola dosis de octreotida y pasireotida en ratas (1 y 10 µg/kg) y diferentes combinaciones de los mismos sobre los niveles de glucosa acumulados entre 0 y 1 hora tras la inyección (n=6 animales por grupo).

5 * Indican la significación estadística frente a pasireotida 10 µg/kg y § indican la significación estadística frente al control de vehículo.

Figura 2: Efecto a largo plazo sobre la concentración de glucosa en plasma

10 Efecto de la aplicación a largo plazo de octreotida y pasireotida solas y en combinación sobre la concentración de glucosa en plasma en ratas. Se infundieron los compuestos de manera continua mediante minibombas osmóticas a 3 y 10 µg/kg/h para los compuestos individuales y a 1,5, 5 y 10 µg/kg/h para las combinaciones. Los niveles de glucosa en plasma se determinaron un día antes y 1, 7 y 14 días después del implante de las minibombas.

§ Y * indican la significación estadística frente al día -1 y frente al control de vehículo en el mismo día, respectivamente.

Figura 3: Efecto a largo plazo sobre los niveles en plasma de IGF-1

15 Efecto de aplicación a largo plazo de octreotida y pasireotida solas y en combinación sobre los niveles en plasma de IGF-1 en ratas. Se infundieron los compuestos de manera continua mediante minibombas osmóticas a 3 y 10 µg/kg/h para los compuestos individuales y a 1,5, 5 y 10 µg/kg/h para la combinación. Los niveles de glucosa en plasma de IGF-1 se determinaron un día antes y 1, 7 y 14 días tras el implante de las minibombas.

* Indican la significación estadística frente al control de vehículo en el mismo día

Figura 4: Efecto a largo plazo sobre el peso corporal

20 Efecto de aplicación a largo plazo de octreotida y pasireotida solas y en combinación sobre el peso corporal en ratas. Se infundieron los compuestos de manera continua mediante minibombas osmóticas a 3 y 10 µg/kg/h para los compuestos individuales y a 1,5, 5 y 10 µg/kg/h para las combinaciones. El peso corporal de las ratas se expresa como el cambio en % en PC tras 7 y 14 días de tratamiento en comparación con el peso corporal en el día antes del implante de las minibombas.

25 La presente invención se refiere a una combinación que comprende al menos dos análogos diferentes de somatostatina (SRIF) en la que un análogo de SRIF selecciona como diana principalmente SSTR2 y el otro análogo de SRIF selecciona principalmente SSTR5 (a continuación en el presente documento denominado como combinación de la invención), para el uso de tal combinación en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5), y a composiciones farmacéuticas que comprenden una
30 combinación de la invención.

El término “análogo de SRIF que selecciona como diana principalmente SSTR2” tal como se usa en el presente documento se refiere a la octreotida.

La expresión “análogo de SRIF que selecciona como diana principalmente SSTR5” tal como se usa en el presente documento se refiere a la pasireotida (Schmid *et al.*, Neuroendocrinol. 2004;80:47-50).

35 La expresión “una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5)” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastornos con una etiología que comprende o está asociada con la secreción de GH en exceso y/o el exceso de IGF-1 por ejemplo tratamiento de acromegalia así como tratamiento de diabetes mellitus tipo I o tipo II, especialmente complicaciones de los mismos, por ejemplo
40 angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo obesidad, hiper- e hipoglucemia, por ejemplo obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y pancreático-cutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad de Grave, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de diarrea líquida, diarrea relacionada con el SIDA, diarrea inducida por
45 quimioterapia o por radiación, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas carcinoides y similares), proliferaciones malignas de linfocitos, por ejemplo linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, por ejemplo hemorragia por rotura de varices esofágicas, apnea del sueño, grelinoma, síndrome de Prader-Willi.

- 5 Puede mostrarse mediante modelos de prueba establecidos que la combinación de la invención da como resultado una prevención eficaz o, preferiblemente, el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5). Especialmente los análogos de SRIF que seleccionan como diana principalmente SSTR5 pueden usarse ahora en dosis eficaces sin o con sólo efectos secundarios hiperglucémicos reducidos cuando se administran en una combinación de la invención.
- 10 El experto en la técnica pertinente está totalmente capacitado para seleccionar un modelo de prueba relevante para demostrar las indicaciones terapéuticas y efectos beneficiosos indicados anteriormente y a continuación en el presente documento. La actividad farmacológica puede demostrarse, por ejemplo, en estudios clínicos en pacientes con una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5) similares a los descritos para octreotida o pasireotida.
- 15 De acuerdo con los hallazgos particulares de la invención, la presente invención es útil para tratar una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5) en un animal de sangre caliente que lo necesita que comprende administrar al animal una combinación de la invención en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5) y en la que los compuestos pueden estar presentes también en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5), de una combinación de la invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 La presente invención se refiere también al uso de una combinación de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5).
- La presente invención se refiere también a un envase comercial que comprende una combinación de la invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial de la misma en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5).
- 30 Los análogos de somatostatina pueden administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales pueden prepararse de manera convencional y presentar el mismo orden de actividad que el compuesto libre.
- 35 Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5) comprenden una cantidad eficaz del análogo de somatostatina en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden formularse de manera convencional. Los análogos de somatostatina pueden administrarse también en forma de liberación sostenida, por ejemplo en forma de implantes, microcápsulas, microesferas o nanoesferas que comprenden por ejemplo un polímero o copolímero biodegradable, en forma de una formulación liposómica, o en forma de autogel, por ejemplo una composición sólida o semisólida que puede formar un gel tras su interacción con fluidos corporales del paciente.
- 40 Los compuestos que van a usarse en la invención pueden formularse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US5.538.739 (especialmente octreotida) o el documento WO05/046645 (especialmente pasireotida).
- 45 Los análogos de somatostatina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, por ejemplo por vía parenteral por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables (incluyendo por ejemplo la forma de liberación sostenida tal como se indicó anteriormente), por vía oral usando un potenciador de la absorción convencional si es necesario, en una forma nasal o en forma de supositorio o por vía tópica, por ejemplo en forma de un líquido oftálmico, gel, pomada o preparación en suspensión, por ejemplo una formulación liposómica, de microesferas o de nanoesferas, por ejemplo para la instilación o inyecciones subconjuntivales o intra- o peri-oculares.
- Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan de manera conocida en sí misma, y comprenden aproximadamente desde el 1% hasta el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta el 40%, especialmente desde aproximadamente el 20% hasta el 30%, del principio activo.
- 50 La estructura de los principios activos identificados por los n.^{os} de código, nombres genéricos o comerciales puede extraerse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente del mismo se incorpora como referencia por el presente documento. Cualquier experto en la técnica está totalmente capacitado para

identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

5 La expresión “una preparación combinada”, tal como se usa en el presente documento define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente puede administrarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en momentos diferentes. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas en el tiempo, es decir, en momentos diferentes y con igual o diferentes intervalos de tiempo para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, 10 los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es más grande que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que va a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que va a tratarse o a las necesidades del único paciente cuyas diferentes 15 necesidades pueden deberse a la edad, el sexo, peso corporal, expresión de SSTR, etc. de los pacientes. Preferiblemente, existe al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y el segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticos combinado en una dosificación no eficaz de uno o los dos del primer y el segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte del primer y el segundo principio 20 activo.

En particular, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención simultáneamente o de manera secuencial y en cualquier orden, y los compuestos pueden administrarse por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de enfermedades según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o de manera secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención pueden administrarse por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, la expresión administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Ha de entenderse por tanto que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo y alterno y la expresión “administrar” ha de interpretarse en consecuencia. 25

35 Se entenderá que en la discusión de métodos, las referencias a los principios activos pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Pueden formarse también sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) pueden formar también sales con bases. El principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse también en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

40 Los resultados dados a conocer en el presente documento indican que una combinación que comprende una combinación de la invención logra un efecto terapéutico mejorado en comparación con cualquier compuesto solo en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5). Un beneficio particular de la combinación de la invención es que pueden usarse menores dosis de los principios activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones con frecuencia no sólo necesitan ser más 45 pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está en conformidad con los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse.

La actividad farmacológica de una combinación de la invención puede demostrarse también, por ejemplo, en estudios clínicos. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, en pacientes que tienen una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5). Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de la combinación de la invención. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención. 50

La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleados, el modo de administración, la gravedad del estado que se está tratando. Por tanto, el régimen de dosificación la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, facultativo o veterinario de experiencia habitual puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los principios activos individuales requerida para prevenir, mejorar o detener la evolución del 55

estado. Una precisión óptima para lograr la concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los principios activos.

- 5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la invención.

Introducción

Basándose en experimentos previos en ratas se sabía que la inyección de una sola dosis de pasireotida provoca un aumento en la glucosa, que aparecía rápidamente (en el plazo de 30 min. tras la inyección), alcanzaba su máximo entre 1 y 3 h y volvía a los valores iniciales tras 6-8 h. Inyecciones repetidas o a largo plazo de pasireotida en ratas dieron como resultado una fuerte taquifilaxia. Por tanto sólo se han observado aumentos moderados en la glucosa tras el tratamiento repetido o a largo plazo con pasireotida principalmente con el/los primer(os) día(s) de tratamiento. Basándose en estos datos se esperaba que los experimentos a corto plazo fueran óptimamente adecuados para examinar el efecto de octreotida y pasireotida y su combinación sobre la glucosa en plasma. Con el fin de investigar la eficacia de ambos compuestos y su combinación sobre un parámetro relevante en ratas se determinaron los niveles de GH y IGF-1 en plasma así como el peso corporal en las ratas en el plazo de 14 días de infusión continua con los compuestos. Los niveles de GH y IGF-1 son elevados en pacientes con acromegalia y pueden reducirse eficazmente en aproximadamente el 60 por ciento de todos los pacientes mediante el tratamiento con octreotida. Debido al patrón de liberación pulsátil conocido de GH y la baja sensibilidad del RIA para GH disponible, los niveles de IGF-1 y el peso corporal (PC) son parámetros más fiables para determinar la eficacia de un compuesto sobre el sistema de GH/IGF-1. GH y IGF-1 son ambos factores de crecimiento que son responsables del crecimiento de animales y seres humanos y la falta de estos factores da como resultado un retraso del crecimiento en animales que están aún en crecimiento (como en ratas). Por tanto, el PC en combinación con la medición de IGF-1 es un parámetro relevante adicional para demostrar la eficacia de análogos de somatostatina. A diferencia de los cambios rápidos en los niveles de glucosa, los cambios en los niveles de IGF-1 se observan sólo tras 1-2 días de tratamiento con análogos de somatostatina.

Métodos:

Con el fin de investigar los efectos de una combinación de pasireotida y octreotida sobre la eficacia y la glucosa en plasma se realizaron los siguientes experimentos a corto plazo y a largo plazo en ratas Lewis macho adultas (250-300 g). En el experimento a corto plazo se inyectaron por vía s.c. octreotida y pasireotida y su combinación en ratas en 1 ml de solución salina. Se extrajeron muestras de sangre mediante sangrado sublingual de las ratas 15 min., 30 min., 1 h, 3 h, 6 h y 8 h tras la inyección y se determinó la glucemia usando ACCU-Chek Compact (Roche), que se calibraba de nuevo antes de cada medición. Con el fin de determinar el efecto global del tratamiento sobre la glucosa se determinó el área bajo la curva (AUC) usando GraphPad Prism. 4.0. En los experimentos a largo plazo se infundieron por vía s.c. octreotida y pasireotida y su combinación en ratas usando minibombas osmóticas (Alzet modelo: 2002). Se extrajeron muestras de sangre mediante sangrado sublingual el día antes del implante de las minibombas y tras 1, 7 y 14 días. La glucosa se determinó usando ACCU-Chek Compact (Roche) y los niveles de IGF-1 usando un ELISA comercial (octeia rat IGF-1 de Immunodiagnosics, RU).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación que comprende al menos dos análogos diferentes de somatostatina (SRIF) en la que un análogo de SRIF es octreotida y el otro análogo de SRIF es pasireotida, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado o secuencial.
2. Combinación según la reivindicación 1, que es una preparación combinada o una composición farmacéutica.
- 10 3. Combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra una enfermedad mediada por la activación de receptores de somatostatina (SSTR1-5) y en la que los compuestos pueden estar presentes también en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un trastorno con una etiología que comprende o está asociada con la secreción de GH en exceso y/o el exceso de IGF-1 en un animal de sangre caliente que lo necesita.
- 15 4. Composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra un trastorno con una etiología que comprende o está asociada con la secreción de GH en exceso y/o el exceso de IGF-1, de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Uso de una combinación según la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno con una etiología que comprende o está asociada con la secreción de GH en exceso y/o el exceso de IGF-1.
- 25 6. Uso según la reivindicación 5, para el tratamiento de acromegalia, diabetes mellitus tipo I o tipo II, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía, fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo obesidad, hiper- e hipoglucemia, por ejemplo obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y pancreático-cutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad de Grave, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de diarrea líquida, diarrea relacionada con el SIDA, diarrea inducida por quimioterapia o radiación, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas carcinoides y similares), proliferaciones malignas de linfocitos, por ejemplo linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, por ejemplo hemorragia por rotura de varices esofágicas, apnea del sueño, grelinoma, síndrome de Prader-Willi.
- 30 7. Envase comercial que comprende una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial de la misma en el tratamiento de un trastorno con una etiología que comprende o está asociada con la secreción de GH en exceso y/o el exceso de IGF-1.

Figura 1:

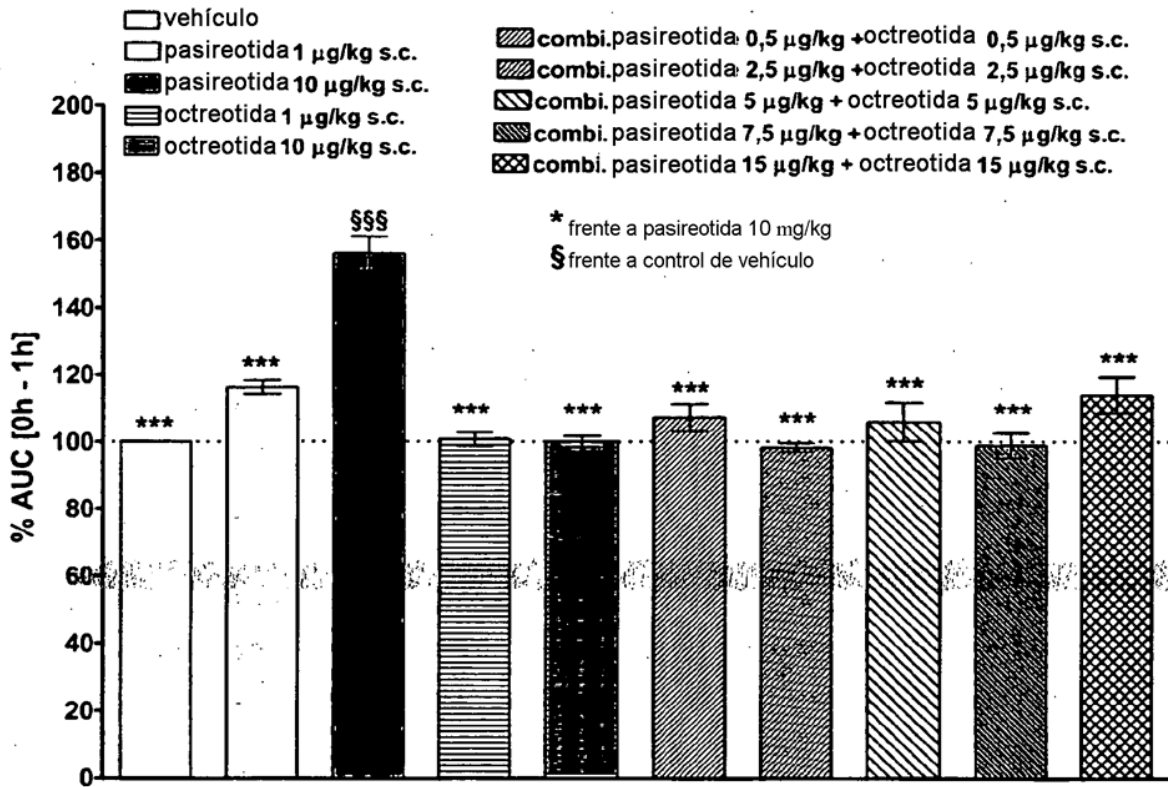


Figura 2:

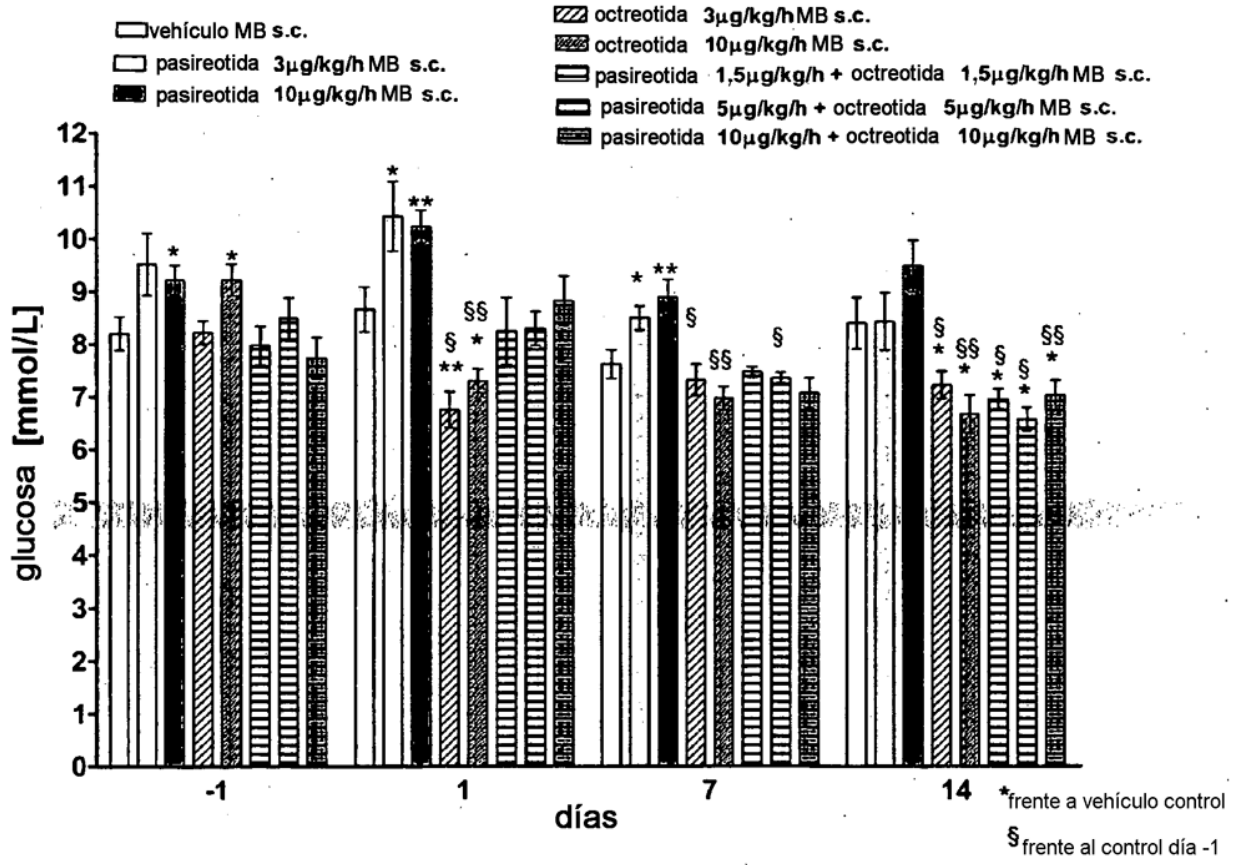


Figura 3:

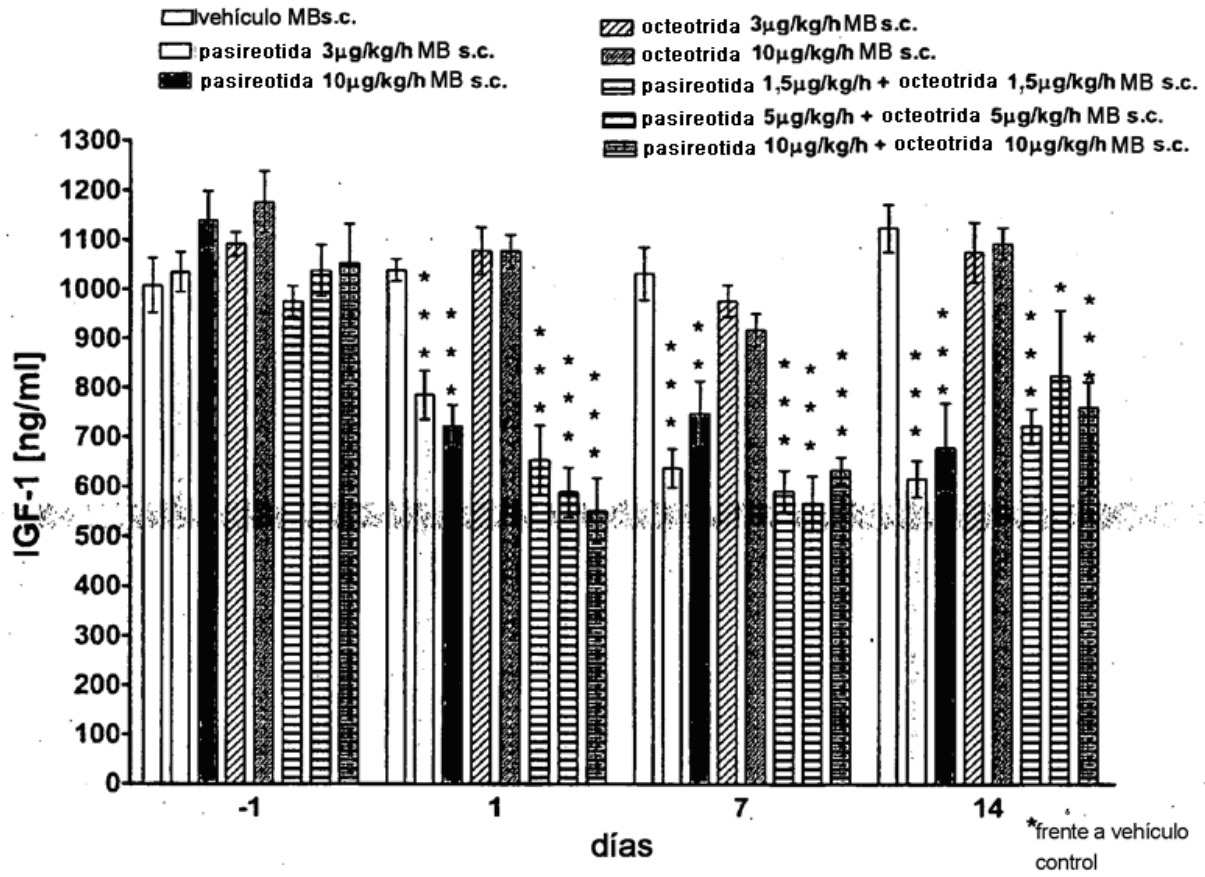


Figura 4:

