

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 651**

51 Int. Cl.:

A61K 38/31 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09793940 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2310042**

54 Título: **Utilización de pasireotida para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulenémica endógena**

30 Prioridad:

08.07.2008 EP 08159918

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

02.04.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

SCHMID, HERBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 651 T3

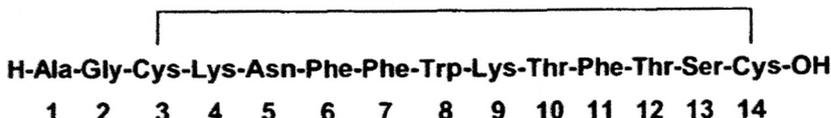
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Utilización de pasireotida para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena

La presente invención se refiere a un nuevo uso de peptidomiméticos de somatostatina (SRIF) (también denominados análogos de somatostatina o SRIF).

5 La somatostatina es un tetradecapéptido que tiene la estructura

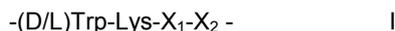


10 La clase de las somatostatinas es una clase conocida de pequeños péptidos que comprenden la somatostatina 14 presente en la naturaleza y análogos que tienen actividad relacionada con la somatostatina, p. ej. según se divulga por A. S. Dutta en Small Peptides, Vol. 19, Elsevier (1993). Por "análogo de somatostatina", según se utiliza en la presente memoria, significa cualquier polipéptido de cadena lineal o cíclico que tenga una estructura basada en la de la somatostatina 14 presente en la naturaleza en la que una o más unidades de aminoácido se han omitido y/o reemplazado por uno o más de otros radicales amínicos y/o en la que uno o más grupos funcionales se han reemplazado por uno o más de otros grupos funcionales y/o uno o más grupos se han reemplazado por uno o varios de otros grupos isostéricos. En general, el término cubre todos los derivados modificados de la somatostatina 14 natural que exhiban una actividad relacionada con la somatostatina, p. ej. se unen a al menos uno de los cinco receptores de somatostatina (SSTR), preferiblemente en el intervalo nmolar.

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

20 Los análogos de somatostatina disponibles sintéticamente difieren en su actividad de unión a los diferentes subtipos de receptores de somatostatina y a menudo se unen selectivamente a uno o unos pocos subtipos con una afinidad significativamente superior.

25 Análogos de somatostatina de particular interés según la presente invención tienen una alta afinidad para SSTR1,2,3,5 humanos y se han descrito, p. ej., en WO 97/01579, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Dichos análogos de somatostatina comprenden la secuencia de aminoácidos de fórmula I



en la que X₁ es un radical de fórmula (a) o (b)



30 en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente puede ser halógeno, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R₂ es -Z₁-CH₂-R₁, -CH₂-CO-O-CH₂-R₁,

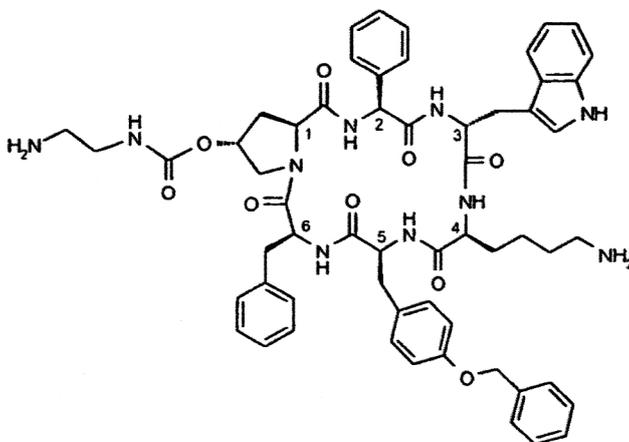


en donde Z₁ es O o S, y

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

Análogos de somatostatina de particular interés que tienen una alta afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos

también se han descrito, p. ej., en WO02/10192. Dichos análogos de somatostatina comprenden el compuesto de fórmula



5 también llamado ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] o pasireotida, así como sus diastereoisómeros y mezclas, en forma libre, en forma de sal o complejo o en forma protegida. Phg significa -HN-CH(C₆H₅)-CO y Bzl significa bencilo.

La presente invención se dirige a la utilización de pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Existen múltiples etiologías y mecanismos para la hipoglucemia. La hipoglucemia se puede clasificar como hiperinsulinémica o hipoinsulinémica (Griffith MJ y Gamma R 2005 Hospital Medicine Vol 66(5)). Las causas de la hipoglucemia hiperinsulinémica se pueden deber a múltiples causas tales como trastornos congénitos de hiperinsulinismo, insulinomas, trastornos posprandiales (tales como síndrome de evacuación gástrica rápida e hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma) y la utilización de secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas y las meglitinidas (Kappor RR et ál., 2009. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism 5:101-112).

15 La hipoglucemia es un signo que se presenta comúnmente en pacientes de departamentos de urgencias. Las sulfonilureas son una clase ampliamente prescrita de medicaciones orales para el tratamiento de la diabetes. Se cree que las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina desde las células β pancreáticas a través de un mecanismo complejo que culmina en el aflujo de calcio y la liberación de insulina almacenada desde los gránulos secretores dentro del páncreas. Una reacción adversa frecuente y bien documentada de la administración de sulfonilureas es la hipoglucemia persistente, que a menudo necesita ingreso hospitalario para determinaciones de glucosa en serie. Otro tipo de fármacos para la diabetes tipo 2 que actúan sobre las células β pancreáticas tales como, p. ej., las meglitinidas también sufren la hipoglucemia como una reacción adversa.

20 Según se informa, la octreotida se ha utilizado como un antídoto en la reacción adversa de las administraciones de sulfonilureas (Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et ál. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol. 2006; 44: 803-932).

25 Un pequeño estudio con doble enmascaramiento aleatorizado sugería que la octreotida puede mejorar el control de la hipoglucemia (Fasano et ál., Annals of Emergency Medicine, Vol 51(4), p. 400-406). En pacientes que recibían octreotida, los niveles de glucosa en suero eran superiores que en los controles pero disminuían en 8 horas. No podían establecerse niveles de glucosa normales utilizando octreotida. Así, los autores concluyen que, a fin de cambiar la práctica clínica para controlar la hipoglucemia, probablemente se necesiten múltiples dosis o una infusión continua para prolongar la duración del efecto de la octreotida.

Dadas las limitaciones de la octreotida para controlar la hipoglucemia, así como la falta de opciones de tratamiento alternativas, existe una necesidad apremiante de desarrollar nuevos enfoques farmacológicos para controlar la hipoglucemia.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos según la presente invención, que tienen una gran afinidad de unión a varios SSTR, especialmente SSTR1,2,3,5, p. ej. pasireotida, son mucho más eficaces en el tratamiento de la hipoglucemia, en particular de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, que la octreotida y se pueden utilizar para establecer niveles de glucosa normales en pacientes hipoglucémicos.

La presente invención se dirige a la reivindicación 1 así como a la reivindicación 8.

40 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a la utilización de un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, o una de sus sales farmacéuticamente

5 aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el control de la hipoglucemia, en particular de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, tal como hipoglucemia hiperinsulinémica congénita, síndrome de evacuación gástrica rápida e hipoglucemia hiperinsulinémica endógena inducida por fármacos (p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, hipoglucemia inducida por meglitinida) u otros compuestos y afecciones que conducen a un incremento en la secreción de insulina, que no está acompañado o provocado por un nivel de glucosa en plasma elevado. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención de la hipoglucemia recurrente, provocada por un incremento en la secreción de insulina, que no está acompañado por un nivel de glucosa en plasma elevado, p. ej. después de la exposición inducida por sulfonilureas.

Los fármacos antidiabéticos de sulfonurea son muy conocidos en la técnica e incluyen, p. ej., carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclacida, glimepirida, glipicida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida.

15 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones hipoglucémicas relacionadas con afecciones hiperinsulinémicas, tales como insulinoma e hipoglucemia hiperinsulinémica congénita que se produce esporádicamente en neonatos.

20 Otras afecciones hipoglucémicas relacionadas con la hiperinsulinemia que, según la presente invención, son tratadas eficazmente por un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, se describen, por ejemplo, en E. Seaborg, Endocrine News mayo de 2009, página 12 a 15 (p. ej. tabla 1 y 2), e incluyen por ejemplo:

1. Trastornos de células β funcionales (nesidioblastosis)
2. Hiperinsulinismo paraneoplástico
3. Síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma (NIPHS)
4. Sobredosis de secretagogos de insulina tales como sulfonilureas, nateglinida o repaglinida
5. Insulinoma (hipoglucemia provocada por insulinoma)
6. Hipoglucemia hiperinsulinémica congénita incluyendo pacientes con mutaciones en los siguientes genes: ABCC8, KCNJ11, HADH, GSK, GLUD1, HNF4A y SLC16A1
7. Síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma (NIPHS)
8. Hipoglucemia reactiva posprandial (secundaria a hiperinsulinismo) incluyendo síndrome de vaciado gástrico rápido
9. Hipoglucemia en el síndrome de Beckwith-Wiedemann
10. Hiperplasia de los islotes de Langerhans que provoca hipoglucemia
11. Hipoglucemia en pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum*.
12. Hipoglucemia autoinmune insulínica (anticuerpo para insulina o anticuerpo para receptor de insulina)
12. Hipoglucemia provocada por fármacos, p. ej.:
 - i) alcohol
 - ii) Cibezolina, gatifloxa, pentamidina, quinina, indometacina, glucagón (durante una endoscopia)
 - iii) Cloroquinoxalinsulfonamida, artesunato/artemisina/arteméter, IGF-1, litio, propoxifeno/dextropropoxifeno
 - iv) Inhibidores de enzima conversiva de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, levofloxacina, mifepristona, disopiramida, trimetoprim-sulfametoxazol, heparina, 6-mercaptopurina
 13. Enfermedades críticas tales como fallo hepático, renal o cardíaco, sepsis, inanición
 14. Deficiencia de hormonas, p. ej. deficiencia de cortisol o glucacón o epinefrina (en la diabetes mellitus insulínica dependiente).

45 Se ha encontrado según la presente invención que un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, puede tener efectos antiproliferativos en insulinomas. Así, en otra realización, la invención se refiere a la utilización de un análogo de somatostatina (SRIF) que tiene una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, p. ej. pasireotida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del efecto proliferativo de un insulinoma.

- Hipoglucemia, según la presente solicitud, se refiere a una afección en la que el azúcar en sangre cae hasta un nivel anormalmente bajo que no se puede controlar fácilmente mediante la toma oral de carbohidratos. Hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, según la presente solicitud, se refiere a una afección en la que el azúcar en sangre cae hasta un nivel anormalmente bajo que no se puede controlar fácilmente mediante la toma oral de carbohidratos y hay evidencia de secreción endógena incrementada de insulina a pesar de los bajos niveles de glucosa en sangre.
- 5 Como se entenderá según la presente invención, el término "hiperinsulinemia endógena" incluye cualquier afección hiperinsulinémica que no esté provocada por insulina exógena. En los seres humanos, un nivel de glucosa en sangre por debajo de 70 mg/dl se puede considerar como anormalmente bajo. En individuos sanos, los síntomas de hipoglucemia se desarrollan a una concentración de glucosa en plasma media de aproximadamente 55 mg/dl (3,0 mmol/litro) según las Endocrine Society's Clinical Guidelines (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, marzo de 2009, 94(3): 709-728). Los hallazgos de síntomas, signos o ambos con concentraciones de glucosa en plasma menores de 55 mg/dl (3,0 mmol/litro), insulina de al menos 3,0 mU/ml (18 pmol/litro), péptido C de al menos 0,6 ng/ml (0,2 nmol/litro) y proinsulina de al menos 5,0 pmol/litro documentan hiperinsulinismo endógeno según las Endocrine Society's Clinical Guidelines.
- 10
- 15 Control de la hipoglucemia se refiere a la prevención o el tratamiento de un estado de hipoglucemia de modo que el nivel de azúcar en sangre se incremente hacia el azúcar en sangre normal, o idealmente se establezca el nivel de azúcar en sangre normal. Los niveles de azúcar en sangre normales se conocen en la técnica, p. ej. en seres humanos un nivel de azúcar en sangre de 70-125 mg/dl.
- 20 El término análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que tienen una gran afinidad de unión a SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5, preferentemente una IC50 < 10 nmol/l en SSTR1 y SSTR2 y una IC50 < 3 nmol/l en SSTR3 y SSTR5; (Schmid et ál., Neuroendocrinol. 2004; 80: 47-50).
- 25 El término secretagogos de insulina, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a sustancias que estimulan a las células β para secretar insulina. Los secretagogos incluyen, por ejemplo, las sulfonilureas y las glinidas, tales como, p. ej., sulfonilureas, nateglinida o repaglinida.
- 30 Se puede mostrar mediante modelos de prueba establecidos que la utilización de un "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" da como resultado una prevención y/o un tratamiento eficaces de la hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, y en particular el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena.
- 35 Según los hallazgos particulares de la invención, la presente divulgación también proporciona un método para tratar la hipoglucemia y en particular al tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 La presente divulgación se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, y en particular el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 45 La presente divulgación se refiere además a un estuche comercial que comprende un "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" junto con instrucciones para su utilización en el tratamiento de la hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas y en particular el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena.
- 50 Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, 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 portadores farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se pueden formular de modo convencional. Los análogos de somatostatina también se pueden administrar en forma de liberación sostenida, p. ej. en forma de implantes, microcápsulas, microesferas o nanoesferas que comprenden, p. ej., un polímero o copolímero biodegradable, en forma de una formulación liposómica, o en forma de un autogel, p. ej. una composición sólida o semisólida capaz de formar un gel después de la interacción con los fluidos corporales del paciente.
- 55 El "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" se puede formular, por ejemplo, como se divulga en WO05/046645 (especialmente pasireotida).
- El "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar mediante cualquier ruta convencional, por ejemplo parenteralmente, p. ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables (incluyendo, p. ej., la forma de liberación sostenida que se indica anteriormente), oralmente utilizando un mejorador de la absorción convencional si es necesario, en una forma nasal o de supositorio o tópicamente, p. ej. en la forma de una preparación oftálmica en forma líquida, de gel, de pomada o de suspensión, p. ej. una formulación liposómica, de microesferas o de

nanoesferas, p. ej. para instilación o inyecciones subconjuntivales o intra- o perioculares.

Las composiciones farmacéuticas se preparan de un modo conocido de por sí, y comprenden aproximadamente de 1% a 100%, preferentemente de aproximadamente 1% a 40%, especialmente de aproximadamente 20% a 30%, de ingrediente activo.

- 5 La estructura de los ingredientes activos identificados por nº de código, nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, p. ej. Patents International (p. ej. IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está totalmente capacitado para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, está asimismo capacitado para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.
- 10 Se entenderá que en el análisis de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también están destinadas a incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estas sales tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácidos. También se pueden formular sales de adición de ácidos correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales incluyen sales de adición de ácido con, p. ej., ácidos inorgánicos, ácidos poliméricos o ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico o ácido pamoico. Las sales de adición de ácidos pueden existir como sales mono- o divalentes, p. ej. dependiendo de si se añaden 1 o 2 equivalentes de ácido al "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humanos" en forma de base libre. Sales preferidas son el lactato, el aspartato, el benzoato, el succinato y el pamoato, incluyendo mono- y disales, más preferiblemente la disal de aspartato y la monosal de pamoato, p. ej. de pasireotida.
- 15
- 20

El ingrediente activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros disolventes utilizados para la cristalización.

- El experto en la técnica pertinente está totalmente capacitado para seleccionar un modelo de prueba oportuno para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria.
- 25

- La actividad farmacológica de un "análogo de SRIF con una gran afinidad de unión a SSTR1,2,3,5" humanos en la hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, y en particular el tratamiento de hipoglucemia hiperinsulinémica también se puede demostrar, por ejemplo, en estudios clínicos. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos doblemente enmascarados aleatorizados en pacientes que sufren hipoglucemia, p. ej. hipoglucemia inducida por sulfonilureas, y en particular el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica.
- 30

- La dosis eficaz de los ingredientes activos empleada puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, el modo de administración, la gravedad de la afección que se esté tratando. Así, el régimen de dosificación se selecciona según una variedad de factores que incluyen la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, profesional clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, mejorar o detener el avance de la afección. Una precisión óptima para alcanzar una concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que dé eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para sitios diana. Esto implica tener en cuenta la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos. Por ejemplo, la pasireotida se puede administrar como un depósito mensual con una dosis de 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg o 100 mg, o como inyecciones intramusculares o intravenosas de 100, 200, 300, 400 o 500 mcg de dos a cuatro veces al día (p. ej. dos veces al día, tres veces al día).
- 35
- 40

EJEMPLOS

- A fin de investigar el efecto de la octreotida y la pasireotida sobre la hipoglucemia inducida por gliburida, ratas de Lewis macho adultas se mantuvieron en ayunas durante 24 h y a continuación recibieron una dosis oral de gliburida (30 mg/kg) seguida inmediatamente por una inyección s.c. bien de pasireotida (10 o 30 mg/kg) o bien de octreotida (10 o 30 mg/kg). La restricción de alimento durante 24 h reducía la concentración de glucosa en plasma en todos los grupos de tratamiento desde aproximadamente 8 mmol/l hasta aproximadamente 6 mmol/l 30 min. antes de la aplicación del compuesto (Figura 1, Tabla 1). La gliburida sola reducía los niveles de glucosa en plasma significativamente 1, 3 y 6 h después de la aplicación (mínimo 3,5 mmol/l 6 h después de la aplicación de gliburida). 1, 3 y 6 h después de la aplicación de pasireotida en ratas tratadas con gliburida, la glucosa en plasma se incrementaba hasta los niveles de las ratas en ayunas no tratadas o por encima. El efecto era dependiente de la dosis, sugiriendo que añadiendo una dosis apropiada de pasireotida es posible vencer o incluso superar el efecto hipoglucémico de la gliburida. La octreotida no era eficaz para prevenir la hipoglucemia inducida por gliburida después de 1 h y solo mostraba una pequeña tendencia a incrementar los niveles de glucosa en ratas tratadas con gliburida a la dosis más alta después de 3 y 6 h.
- 45
- 50
- 55

En las ratas alimentadas el efecto hipoglucémico de la gliburida no era muy pronunciado y la pasireotida (en contraste con la octreotida) provocaba un efecto significativo pero transitorio sobre la glucosa en plasma (Figura 2,

Tabla 2). Estos experimentos sugieren que en las ratas alimentadas así como en ayunas la pasireotida es capaz de incrementar la glucosa en plasma en ratas pretratadas con un agente hipoglucémico (p. ej. gliburida).

Tabla 1

compuesto	glucosa -24 h [mmol/l]	glucosa -30 min [mmol/l]	glucosa 1 h [mmol/l]	glucosa 3 h [mmol/l]	glucosa 6 h [mmol/l]
vehículo 2 ml/kg v. o. 1 ml/kg s.c. animales en ayunas	7,98 ± 0,37	6,43 ± 0,26	6,65 ± 0,33	6,10 ± 0,36	6,07 ± 0,15
Gliburida 30 mg/kg v. o. animales en ayunas	7,87 ± 0,34	6,07 ± 0,39	5,48 ± 0,15	4,17 ± 0,16*	3,53 ± 0,13
Gliburida 30 mg/kg v. o. + pasireotida 10 mg/kg s.c. animales en ayunas	8,07 ± 0,45	5,88 ± 0,16	7,00 ± 0,42***	6,22 ± 0,42 **	6,48 ± 0,52
Gliburida 30 mg/kg v. o. + pasireotida 30 mg/kg s.c. animales en ayunas	7,93 ± 0,52	6,10 ± 0,23	6,98 ± 0,59 ***	7,55 ± 0,47**	7,58 ± 0,47*
Gliburida 30 mg/kg v. o. + octreotida 10 mg/kg s.c. animales en ayunas	8,53 ± 0,27	5,75 ± 0,21	4,27 ± 0,07	4,28 ± 0,14	4,28 ± 0,23
Gliburida 30 mg/kg v. o. + octreotida 30 mg/kg s.c. animales en ayunas	8,63 ± 0,19	6,43 ± 0,49	4,22 ± 0,14	5,83 ± 0,28	4,83 ± 0,24
* frente al control con vehículo	Prueba de Dunnet ANOVA unidireccional				

Tabla 2

compuesto	glucosa -24 h [mmol/l]	glucosa -30 min [mmol/l]	glucosa 1 h [mmol/l]	glucosa 3 h [mmol/l]	glucosa 6 h [mmol/l]
vehículo 2 ml/kg v. o. 1 ml/kg s.c. animales alimentados	8,58 ± 0,23	8,40 ± 0,36	8,02 ± 0,17	7,07 ± 0,26	7,48 ± 0,23
Gliburida 30 mg/kg v. o. animales alimentados	8,65 ± 0,11	8,72 ± 0,14	7,42 ± 0,18	5,33 ± 0,16**	6,27 ± 0,16***
Gliburida 30 mg/kg v. o. + pasireotida 10 mg/kg s.c. animales alimentados	8,65 ± 0,18	8,53 ± 0,34	13,48 ± 0,65	12,42 ± 0,39	6,85 ± 0,23
Gliburida 30 mg/kg v. o. + pasireotida 30 mg/kg s.c. animales alimentados	8,85 ± 0,25	8,10 ± 0,29	13,47 ± 0,91	13,13 ± 0,69*	9,12 ± 0,47*
Gliburida 30 mg/kg v. o. + octreotida 10 mg/kg s.c. animales alimentados	8,17 ± 0,38	8,37 ± 0,31	7,27 ± 0,15***	5,80 ± 0,24**	6,00 ± 0,44**
Gliburida 30 mg/kg v. o. + octreotida 30 mg/kg s.c. animales alimentados	8,07 ± 0,43	8,47 ± 0,31	7,48 ± 0,25 ***	5,63 ± 0,24	6,10 ± 0,43
* frente al control con vehículo	Prueba de Dunnet ANOVA unidireccional				

REIVINDICACIONES

1. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización en el tratamiento o la prevención de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, en donde la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no está provocada por insulinoma.
- 5 2. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 1, para la prevención de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena recurrente.
3. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de nesidioblastosis, hipoglucemia hiperinsulinémica congénita, sobredosis de secretagogos de insulina, hiperinsulinismo paraneoplástico, síndrome de hipoglicemia pancreatogena sin insulinoma (NIPHS), hipoglucemia reactiva posprandial (secundaria a hiperinsulinismo tal como síndrome de vaciado gástrico rápido), hipoglucemia en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, hiperplasia de los islotes de Langerhans que provoca hipoglucemia, hipoglucemia en pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum*, hipoglucemia hiperinsulinémica congénita incluyendo pacientes con mutaciones en los siguientes genes: ABCC8, KCNJ11, HADH, GSK, GLUD1, HNF4A y SLC16A1, hipoglucemia autoinmune insulínica (anticuerpo para insulina o anticuerpo para receptor de insulina).
- 10 4. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 3, en donde el secretagogo de insulina es sulfonilureas, nateglinida o repaglinida.
5. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena provocada por uno o más fármacos seleccionados de i) alcohol, ii) cibeazolina, gatifloxa, pentamidina, quinina, indometacina, glucagón (durante una endoscopia), iii) cloroquinolonasulfonamida, artesunato/artemisina/arteméter, IGF-1, litio, propoxifeno/dextropropoxifeno, o iv) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, levofloxacina, mifepristona, disopiramida, trimetoprim-sulfametoxazol, heparina, 6-mercaptapurina.
- 20 6. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena provocada por una enfermedad crítica tal como fallo hepático, renal o cardíaco, sepsis, inanición.
7. Pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena provocada por deficiencia hormonal, p. ej. deficiencia de cortisol o glucagón o epinefrina (en la diabetes mellitus insulino dependiente).
- 30 8. Una composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, en donde la hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no está provocada por insulinoma, que comprende pasireotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para la misma.

35

Fig. 1:

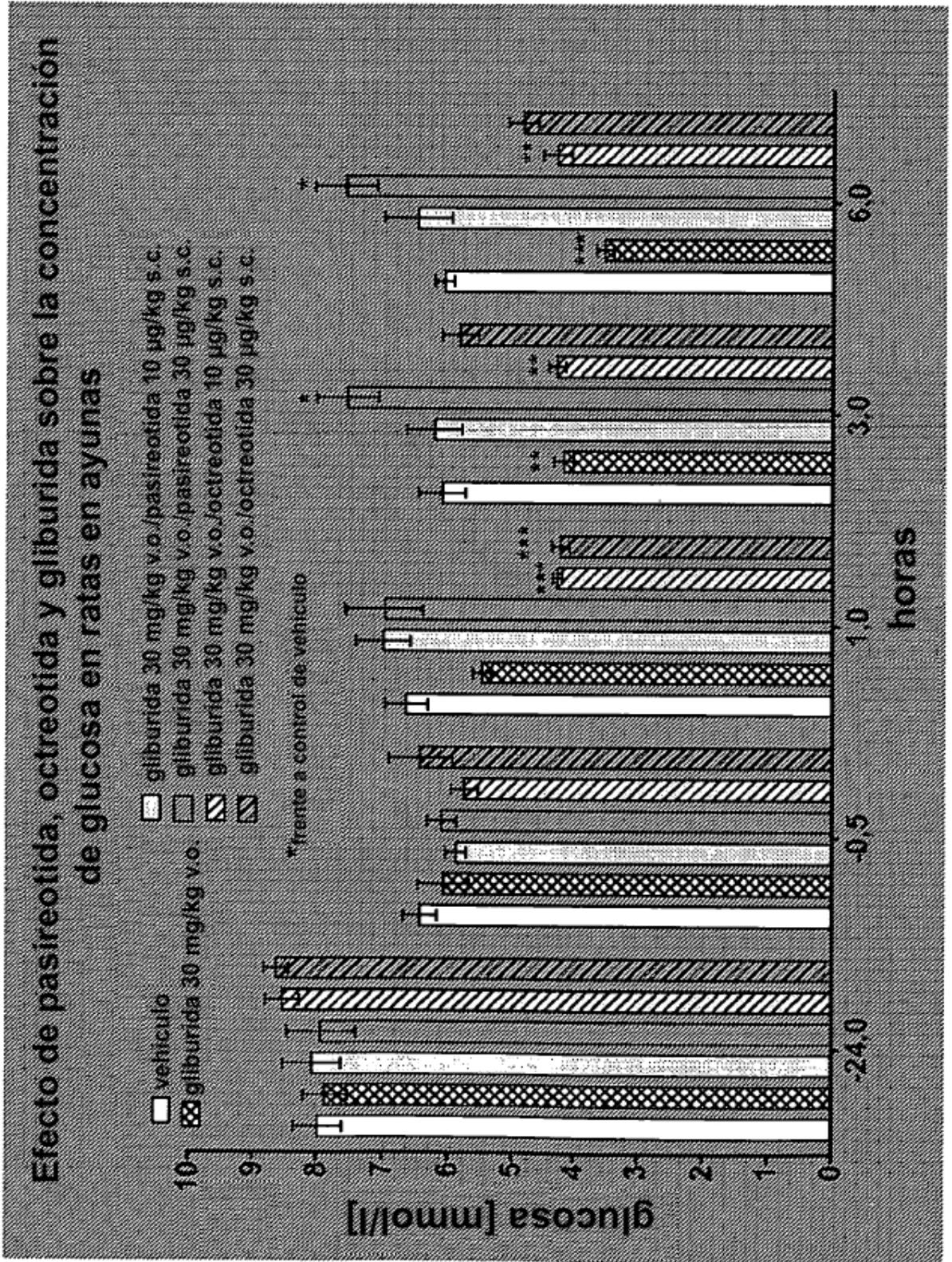


Fig. 2:

