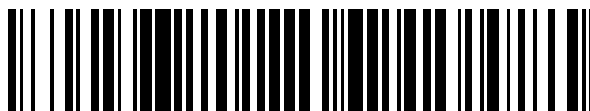


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 593**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009** **E 09175876 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2324853**

54 Título: **Lixisenatida como complemento de la metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2015

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

SILVESTRE, LOUISE;
SERT-LANGERON, CAROLINE y
ZHOU, TIANYUE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 553 593 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

Lixisenatida como complemento de la metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2

La materia de la presente invención es el tratamiento de la diabetes tipo 2 con AVE0010 (lixisenatida) como terapia complementaria a la administración de metformina.

- 5 Gabriel (Publicación de prensa Sanofi-aventis, 7 de junio de 2008), Ratner (DIABETES, vol. 57, Supl. nº 1, 2008, 68th Annual Meeting of the American-Diabetes-Association, Extracto nº 433-P) y Rosenstock (DIABETOLOGIA, vol. 51, Supl. 1, 2008, p. S66) divulgan que AVE0010 es bien tolerada y mejora significativamente el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina sola.

- 10 DeFronzo (Diabetes Care 2005, vol. 28, nº 5, mayo de 2005, pp. 1092-1100) describe los efectos de exendina-4 sobre el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2 tratado con metformina. La exendina-4 generalmente era bien tolerada y reducía la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 que no conseguían un control glucémico con metformina.

- 15 La metformina es un agente hipoglucémico de biguanida usado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 que no responde a una modificación de la dieta. La metformina mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a insulina. Habitualmente, la metformina se administra oralmente. Sin embargo, controlar la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos mediante metformina puede ser insuficiente. Así, en estos pacientes, se pueden requerir medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus tipo 2.

Un primer aspecto de la presente invención es una combinación para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, comprendiendo la combinación

- 20 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

(b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 25 en donde el sujeto que se va a tratar es obeso y tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m² y tiene una edad en el intervalo de 18 a 50 años, y en donde la diabetes mellitus tipo 2 no está controlada adecuadamente con metformina sola, y en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración mediante una inyección al día.

Los compuestos de (a) y (b) se pueden administrar a un sujeto que lo necesite, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) en un derivado de la exendina-4. AVE0010 se divulga como SEQ ID N°:93 en el documento WO 01/04156:

- 30 • SEQ ID N°: 1 AVE0010 (44 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

- SEQ ID N°: 2 Exendina-4 (39 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

- 35 Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden disminuir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina AVE0010 se caracteriza por un truncamiento C-terminal de la secuencia de exendina-4 natural. AVE0010 comprende seis residuos de lisina C-terminales no presentes en la exendina-4.

En el contexto de la presente invención, AVE0010 incluye sus sales farmacéuticamente aceptables. El experto en la técnica conoce sales farmacéuticamente aceptables de AVE0010. Una sal farmacéuticamente aceptable de AVE0010 preferida empleada en la presente invención es el acetato.

- 40 AVE0010 (desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar mediante inyección subcutánea. Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende en ingrediente activo, y una aguja para inyección. AVE0010 o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de 10 a 15 µg por dosis o de 15 a 20 µg por dosis una vez al día (ajuste progresivo de 10 a 15 y hasta 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz).
- 45

En la presente invención, AVE0010 o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en una dosis diaria en el intervalo de 10 a 15 µg o en el intervalo de 15 a 20 µg una vez al día (ajuste progresivo de 10 a 15 y hasta 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz). AVE0010 o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar mediante una inyección al día.

- 5 En la presente invención, se puede emplear una composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El experto en la técnica conoce composiciones líquidas de AVE0010 adecuadas para la administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido está preferiblemente en el intervalo de pH 1 – 6,8, pH 3,5 – 6,8 o pH 3,5 - 5. Un pH fisiológico está preferiblemente en el intervalo de pH 2,5 - 8,5, pH 4,0 a 8,5 o pH 6,0 a 8,5. El pH se puede ajustar mediante un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (típicamente HCl) o una base diluida farmacéuticamente aceptable (típicamente NaOH). El pH preferido está en el intervalo de pH 3,5 a 5,0.

La composición líquida puede contener un tampón, tal como un fosfato, un citrato, un acetato. Preferiblemente, puede contener un tampón de acetato, en cantidades de hasta 5 µg/ml, hasta 4 µg/ml o hasta 2 µg/ml.

- 15 La composición líquida de la presente invención puede comprender un conservante adecuado. Un conservante adecuado se puede seleccionar de fenol, m-cresol, alcohol bencílico y un éster de ácido p-hidroxibenzoico. Un conservante preferido es el m-cresol.

- 20 La composición líquida de la presente invención puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado se puede seleccionar de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos que contienen calcio o magnesio tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede estar en el intervalo de 100 - 250 mM. La concentración de NaCl puede ser de hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es el glicerol.

Además, la composición líquida puede contener L-metionina de 0,5 µg/ml a 20 µg/ml, preferiblemente de 1 µg/ml a 5 µg/ml. Preferiblemente, contiene L-metionina.

- 25 La metformina es el nombre común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (Número del CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención, la metformina se puede administrar oralmente. El experto conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante administración oral. La metformina se puede administrar en una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día. Para la administración oral, la metformina se puede formular en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o una píldora.

- 30 En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable se administra en una terapia complementaria a la administración de metformina.

- 35 En la presente invención, los términos "complemento", "tratamiento complementario" y "terapia complementaria" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina y AVE0010. La metformina y la AVE0010 se pueden administrar dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. Cada una de la metformina y la AVE0010 se puede administrar en una dosificación de una vez al día. La metformina y la AVE0010 se pueden administrar mediante vías de administración diferentes. La metformina se puede administrar oralmente, y la AVE0010 se puede administrar subcutáneamente.

El sujeto que va a ser tratado con la combinación de la presente invención puede tener un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.

- 40 El sujeto que va a ser tratado con la combinación de la presente invención puede ser un sujeto adulto.

Preferiblemente, la diabetes tipo 2 no está controlada adecuadamente mediante tratamiento con metformina sola con una dosis de al menos 1,0 g/día de metformina o al menos 1,5 g/día de metformina durante 3 meses. En la presente invención, un sujeto cuya diabetes tipo 2 no está adecuadamente controlada puede tener un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.

- 45 Otro aspecto más de la presente invención es el uso de una combinación que comprende

- (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- (b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en donde el sujeto que se va a tratar es obeso y tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m^2 y tiene una edad en el intervalo de 18 a 50 años, y en donde la diabetes mellitus tipo 2 no está controlada adecuadamente con metformina sola, y en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración mediante una inyección al día.

El medicamento comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y metformina en formulaciones separadas, según se describe en la presente memoria.

La invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

10 Estudio de 24 semanas que compara lixisenatida (AVE0010) con sitagliptina como complemento a la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 obesos de menos de 50 años

15 La materia del ejemplo es un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento, con doble simulación, con grupos paralelos de dos ramas, multicéntrico, que compara la eficacia y la seguridad de lixisenatida (AVE0010) con sitagliptina (Número del CAS 486460-32-6) como complemento a metformina en pacientes diabéticos tipo 2 obesos de menos de 50 años y no controlados adecuadamente con metformina. La sitagliptina es un fármaco antidiabético, que actúa como un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) dando como resultado un nivel incrementado de péptido similar a glucagón 1, reduciendo de ese modo los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Objetivos primarios del estudio

20 El objetivo primario de este estudio es determinar la eficacia de la lixisenatida sobre un criterio de valoración compuesto de control glucémico (HbA1c) y peso corporal en comparación con la sitagliptina como un tratamiento complementario a la metformina a lo largo de un período de 24 semanas en pacientes diabéticos tipo 2 obesos de menos de 50 años.

Objetivos secundarios del estudio son la determinación de los efectos de la lixisenatida sobre:

- 25 • Cambios absolutos en la HbA1c y el peso corporal
- Glucosa en plasma en ayunas
- Glucosa en Plasma, insulina, péptido C, glucagón y proinsulina durante una prueba de comida estandarizada de 2 horas
- Resistencia a insulina determinada mediante HOMA-IR
- 30 • Función de células β determinada mediante HOMA- β
- Determinar la seguridad y la tolerabilidad de la lixisenatida
- Determinar la farmacocinética de la lixisenatida usando el enfoque de farmacocinética poblacional y determinar el desarrollo de anticuerpos antilixisenatida.

Poblaciones vulnerables específicas:

35 Mujeres en edad de procrear que usan anticonceptivos.

Criterios de inclusión

40 Pacientes (hombres y mujeres) con diabetes mellitus tipo 2, según se define por la OMS (21), diagnosticados durante al menos 1 año en el momento de la visita de cribado, controlados insuficientemente con metformina con una dosis estable de al menos 1,5 g/día, durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado. Pacientes con obesidad ($\text{IMC } 2 \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y de edades de 18 años a menos de 50 años.

Criterios de exclusión

- HbA1c < 7,0% o HbA1c >10% en el cribado
 - Diabetes mellitus tipo 1
 - Embarazo o lactancia
 - Mujeres en edad de procrear sin un método anticonceptivo eficaz
- 5
- Glucosa en plasma en ayunas en el cribado > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l)
 - Cambio de peso de más de 5 kg durante los 3 meses que preceden a la visita de cribado
 - Antecedentes de pancreatitis no explicada, pancreatitis crónica, pancreatectomía, cirugía estomacal/gástrica, enteropatía inflamatoria
 - Antecedentes de acidosis metabólica, incluyendo cetoacidosis diabética menos de 1 año antes del cribado
- 10
- Hemoglobinopatía o anemia hemolítica o recepción de productos de sangre o plasma menos de 3 meses antes del momento del cribado
 - En los últimos 6 meses antes del cribado: antecedentes de infarto de miocardio, apoplejía, o insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización
 - Antecedentes conocidos de abuso de drogas o alcohol menos de 6 meses antes del momento del cribado
- 15
- Cualquier anomalía clínicamente significativa identificada durante el examen físico, las pruebas de laboratorio, ECG o signos vitales en el momento del cribado que a juicio del investigador o cualquier colaborador impedirían la terminación segura del estudio o restringirían la determinación de la eficacia, tales como enfermedades sistémicas importantes, presencia de retinopatía diabética clínicamente significativa o presencia de edema macular con probabilidades de requerir tratamiento con láser dentro del período del estudio
- 20
- Hipertensión no controlada o controlada inadecuadamente en el momento del cribado con una presión sanguínea sistólica o diastólica en reposo > 180 mm Hg o > 110 mm Hg, respectivamente
 - Hallazgos de laboratorio en el momento del cribado:
 - Amilasa y/o lipasa >3 veces el límite superior del intervalo de laboratorio normal
- 25
- Bilirrubina total: > 1,5 veces el límite superior del intervalo de laboratorio normal (excepto en el caso del síndrome de Gilbert)
 - Hemoglobina < 11 g/dl y/o neutrófilos < 1.500/mm³ y/o plaquetas < 100.000/mm³
 - Prueba positiva para el antígeno superficial de la hepatitis B y/o el anticuerpo de la hepatitis C
 - Prueba de embarazo en suero positiva en mujeres en edad de procrear
- 30
- Uso de otros agentes antidiabéticos o hipoglucémicos orales o inyectables distintos a la metformina (p. ej., sulfonilurea, inhibidor de α -glucosidasa, tiazolidindiona, exenatida, inhibidores de DPP-IV, insulina, etc.) menos de 3 meses antes del momento del cribado
 - Dieta inestable o tratamiento inestable contra la obesidad menos de 3 meses antes del momento del cribado
- 35
- Uso de glucocorticoides sintéticos (excluyendo la aplicación tópica o formas inhaladas) durante una semana o más menos de 3 meses antes del momento del cribado
 - Uso de cualquier fármaco en fase de investigación menos de 3 meses antes del cribado
 - Antecedentes clínicamente relevantes de una enfermedad gastrointestinal asociada con náuseas y vómitos prolongados, incluyendo, pero no limitada a, gastroparesis y enfermedad del reflujo

gastroesofágico, que requiera tratamiento médico, menos de 6 meses antes del momento del cribado

- Cualquier tratamiento previo con lixisenatida (p. ej. participación en un estudio previo con lixisenatida)
 - Reacción alérgica a cualquier agonista de GLP 1 en el pasado (p. ej. exenatida, liraglutida) o a metacresol
 - Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad intensa a sitagliptina.
- 5
- Deterioro renal moderado o intenso (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min)

Duración del período de estudio por sujeto

Duración máxima de 27 semanas $\pm$ 7 días (cribado de 3 semanas + tratamiento controlado por principio activo, con doble enmascaramiento, con doble simulación, de 24 semanas + seguimiento de 3 días)

PRODUCTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

INN	Código del compuesto	Forma farmacéutica	Vía de administración
Lixisenatida	AVE0010	inyección	subcutánea
Sitagliptina		cápsulas	cápsulas

10

RAMAS DEL ESTUDIO Número de ramas: 2

Etiqueta de la Rama	Descripción de la rama	Tipo de rama
Lixisenatida	Inyección de lixisenatida una vez al día por la mañana menos de 1 hora antes del desayuno (primeras 2 semanas del período con doble enmascaramiento: ajuste de 10 a 15 μ g, a continuación de 15 a 20 μ g) y una cápsula de placebo de sitagliptina tomada por la mañana con o sin alimento. Además de la terapia básica con metformina.	Experimental
Sitagliptina	Una cápsula de sitagliptina tomada por la mañana con o sin alimento e inyección de placebo compatible con lixisenatida una vez al día por la mañana menos de una hora antes del desayuno. Además de la terapia básica con metformina.	Calibrador/Comparador de Principios Activos

CRITERIOS DE VALORACIÓN

Criterio(s) de Valoración Primario(s):	Espacio de tiempo para la evaluación
Porcentaje de pacientes con valores de HbA1c < 7% Y una pérdida de peso de al menos 5% del peso corporal de referencia	24 semanas
Criterio(s) de Valoración Secundario(s)	Espacio de tiempo para la evaluación
Cambio absoluto en los valores de HbA1c	24 semanas
Porcentaje de pacientes con valores de HbA1c ≤ 6,5	24 semanas
Cambio absoluto en el peso corporal	24 semanas
Cambio en la glucosa en plasma en ayunas	24 semanas
Cambio en la glucosa en plasma y en la función de las células β durante una comida de prueba	24 semanas
Cambio en la resistencia a la insulina determinada mediante HOMA-IR	24 semanas
Cambio en la función de las células β determinada mediante HOMA-β	24 semanas
Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de doble enmascaramiento	24 semanas

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- <120> Método de tratamiento de la diabetes tipo 2 que comprende una terapia complementaria a la metformina
- <130> DE2009/199
- <160> 2
- <170> PatentIn version 3.3
- 10 <210> 1
- <211> 44
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 15 <223> AVE0010 (44 AS)
- La posición 44 (Lys) está amidada
- <400> 1

ES 2 553 593 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Leu Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys
35 40

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Heloderma Suspectum

La posición 39 (Ser) está amidada

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10

REIVINDICACIONES

1. Una combinación para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, comprendiendo la combinación
 - (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - (b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 5 en donde el sujeto que se va a tratar es obeso y tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m² y tiene una edad en el intervalo de 18 a 50 años, y en donde la diabetes mellitus tipo 2 no está controlada adecuadamente con metformina sola, y en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración mediante una inyección al día.
- 10 2. La combinación para el uso según la reivindicación 1, en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra subcutáneamente.
3. La combinación para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la metformina se administra oralmente.
4. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable se administra en una terapia complementaria a la administración de metformina.
- 15 5. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar es un sujeto adulto.
6. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento con una dosis de al menos 1,5 g/día de metformina sola durante tres meses no controla adecuadamente la diabetes mellitus tipo 2.
- 20 7. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar tiene un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.
8. Uso de una combinación de
 - (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - (b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 25 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en donde el sujeto que se va a tratar es obeso y tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m² y tiene una edad en el intervalo de 18 a 50 años, y en donde la diabetes mellitus tipo 2 no está controlada adecuadamente con metformina sola, y en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración mediante una inyección al día.