

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 644**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/48** (2006.01)

**A61K 38/36** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2010 PCT/US2010/037605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10141938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10784223 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2437732**

54 Título: **Combinación de agonistas de dopamina más secretagogos de insulina de primera fase para el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

**05.06.2009 US 217906 P**

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

**21.09.2018**

73 Titular/es:

**VEROSCIENCE LLC (100.0%)  
1334 Main Road  
Tiverton RI 02878, US**

72 Inventor/es:

**CINCOTTA, ANTHONY, H.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 682 644 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 agonistas de dopamina más secretagogos de insulina de primera fase para el tratamiento de trastornos metabólicos

## Antecedentes de la invención

## 5 1. Campo de la invención

La presente invención se dirige a agentes que aumentan la actividad dopaminérgica central más los secretagogos de insulina de primera fase para el tratamiento de trastornos metabólicos como se definen en las reivindicaciones.

## 2. Descripción de la técnica relacionada

10 La diabetes tipo 2 (DT2) se caracteriza por la ineficacia de la insulina para mantener los niveles normales de glucosa en plasma debido a la resistencia del organismo a su acción normal para inducir la eliminación de glucosa de la circulación en tejidos sensibles a la insulina cuando la glucosa es anormalmente alta, por ejemplo después del consumo de una comida y también por la incapacidad de las células beta para secretar cantidades apropiadas de insulina particularmente después de una comida/sensibilización con glucosa. Esta resistencia a la insulina junto con la incapacidad de las células beta dan como resultado niveles de glucosa en plasma circulantes anormalmente altos y se combinan con una miríada de otros trastornos metabólicos tales como la dislipidemia y la hipertensión que predisponen colectivamente a las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de muerte en el paciente con DT2. La diabetes tipo 2 es ahora una pandemia global con más de 200 millones de personas afectadas por la enfermedad y la Organización Mundial de la Salud estima que para 2030 habrá aproximadamente 300 millones de personas con la enfermedad en todo el mundo. Adicionalmente, una afección denominada prediabetes también está creciendo a nivel mundial, con aproximadamente el doble de personas afectadas que la diabetes tipo 2. La definición de prediabetes varía entre las organizaciones de la salud, pero generalmente se clasifica como Alteración de la Glucosa en Ayunas (AGA) (niveles de glucosa en ayunas entre 110-125 mg/dl) o Alteración de la Tolerancia a la Glucosa (ATG) (2 horas después de una sobrecarga oral de glucosa (75 g) la glucosa en plasma es mayor de 140 a 199 mg por dL (7,8 a 11,0 mmoles)) y va acompañada de un mayor riesgo de desarrollo de DT2 franca. La AGA y la ATG son anomalías metabólicas distintas (Abdul-Ghani MA et al., Diabetes 55:1430-35, 2006). Ahora parece que el nivel de glucosa en plasma 1 hora después de la sobrecarga de glucosa es un mejor predictor del futuro inicio de DT2 que AGA o ATG (Abdul-Ghani MA et al., Diabetes Care 32:281-86, 2009). De hecho, en sujetos con hiperglucemia en ayunas y un nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una sobrecarga de glucosa normal, es la glucosa en plasma después de 1 hora la que más pronostica el inicio futuro de DT2 (Abdul-Ghani MA et al., Diabetes Care 33: 557-561, 2010). La respuesta secretora de insulina a una sobrecarga de glucosa oral se compone típicamente de una respuesta de primera fase y una de segunda fase. La insulina se libera del páncreas de forma bifásica en respuesta a un aumento de la onda cuadrada en la concentración de glucosa arterial. La primera fase consiste en un breve pico que dura ~ 10 min seguido de la segunda fase, que alcanza una meseta a las 2-3 h. Se cree ampliamente que la disminución de la liberación de insulina en la primera fase es el defecto detectable más temprano de la función de las células  $\beta$  en individuos destinados a desarrollar diabetes tipo 2 y que este defecto representa en gran medida el agotamiento de las células  $\beta$  después de años de compensación por resistencia a la insulina previa. Los sujetos con ATG se caracterizan por una respuesta de secreción de insulina de primera y segunda fase alterada, mientras que los sujetos con AGA se caracterizan principalmente por una respuesta secretora de la primera fase alterada (Abdul-Ghani MA et al., Eur J Clin Invest en prensa; Ferrannini E et al., Diabetologia 46: 1211-1219, 2003). Los sujetos con DT2 tienen deficiencias en ambas fases de la secreción de insulina. Los sujetos con AGA, ATG y DT2 tienen todos resistencia a la insulina. El dismetabolismo postprandial de la glucosa (niveles elevados de glucosa postprandial, hiperglucemia postprandial) se ha identificado como un factor de riesgo no solo para la progresión a DT2 sino también para la enfermedad cardiovascular (ECV) (Bonora E et al., Diabetologia 44: 2107-14, 2001; Ceriello A et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis 16:453-6, 2006; Di Filippo C et al., Curr Diabetes Rev 3:268-73, 2007). Por lo tanto, es importante corregir la hiperglucemia postprandial en los sujetos con prediabetes y DT2 para mejorar la salud metabólica y cardiovascular en general. Sin embargo, se ha prestado poca atención a los métodos para tratar la resistencia a la insulina postprandial y se sabe muy poco sobre qué controla esta respuesta de insulina postprandial en el músculo y el hígado. Actualmente no hay métodos de tratamiento disponibles que mejoren la resistencia a la insulina postprandial y la respuesta secretora de insulina de primera fase en sujetos con prediabetes o DT2. La capacidad de corregir estas dos anomalías probablemente redunde en un mejor control de la glucosa postprandial y en los resultados de salud en sujetos con AGA, ATG y DT2. Lo que se necesita es un método simple para tratar la resistencia a la insulina postprandial y la secreción de insulina en la primera fase como método para mejorar AGA, ATG y DT2.

55 El documento WO 2005/049088 describe composiciones farmacéuticas que incluyen inhibidores de DPP IV junto con agentes antiobesidad y similares utilizados para tratar una variedad de afecciones que incluyen insuficiencia cardíaca, cataratas y diabetes. El documento US 2009/143390 describe composiciones farmacéuticas estables, que tienen una vida útil prolongada, que comprenden agonistas de dopamina para el tratamiento de trastornos metabólicos. El documento WO 2005/120492 describe el uso de agonistas de ELP-1 para el tratamiento de la obesidad. El documento WO 98/08871 describe derivados de ELP-1 que tienen sustituyentes lipófilos que tienen una

gama de propiedades farmacéuticas. KOK PETRA y otros: "Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY : ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, BETHESDA, MD, US, vol. 291, núm. 5, 1 de noviembre de 2006 (2006-11-01), páginas E1038-E1043, XP002587257, ISSN: 0193-1849, DOI:10.1152/AJPENDO.00567.2005 [consultado el 27-06-2006] describe los efectos que los receptores de dopamina D2, bromocriptona, tienen sobre la moderación de los trastornos metabólicos.

### **Compendio de la invención**

La materia que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada. Recientemente se ha determinado que la administración una vez al día de agonistas de dopamina de acción central (tales como la bromocriptina) o de compuestos que aumentan la actividad dopaminérgica central, particularmente en el momento apropiado del día cuando la actividad dopaminérgica central/hipotalámica es alta en sujetos sin DT2 sensibles a insulina y baja en tales sujetos, mejora el metabolismo de la glucosa postprandial (inserto del paquete de la FDA Cycloset® 2009) sin aumentar la liberación de insulina. Esto sugiere que semejante tratamiento con agonistas de dopamina puede mejorar la resistencia a la insulina postprandial. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que si se combina dicho método de tratamiento de AGA, ATG o DT2 con un secretagogo de insulina de primera fase, se pueden producir efectos sinérgicos para reducir estos trastornos. Otros agonistas de dopamina útiles en la invención incluyen quinpirol, quinerolano, talipexol, ropinirol, apomorfina, lisurida, tergurida, fenoldopam, dihidroergotoxina, (hidergina), dihidroergocriptina y combinaciones de los mismos. Un agonista de dopamina de acción central más preferido es la bromocriptina.

Cycloset, una formulación de liberación rápida y alta absorción de mesilato de bromocriptina, un agonista de dopamina, mejora el control glucémico en la diabetes tipo 2 en gran parte al mejorar la respuesta postprandial a la insulina. Varios fármacos que estimulan directa o indirectamente un aumento en la liberación de insulina de primera fase (denominados secretagogos de insulina de primera fase) también producen mejoras en el control glucémico al disminuir los niveles de glucosa postprandial en sujetos con diabetes tipo 2.

Los autores de la presente invención han encontrado ahora que es posible un mejor control glucémico en sujetos con diabetes tipo 2 combinando estas dos clases de fármacos diferentes, p. ej., agentes que aumentan la actividad de dopamina central más secretagogos de insulina de la primera fase como se define en la presente memoria. Se ha observado que la combinación de tales agentes reguladores de la actividad de la dopamina y el secretagogo de insulina de primera fase tiene efectos ventajosos. En primer lugar, la combinación produce efectos más que aditivos, es decir, sinérgicos, sobre el control glucémico. Este sinergismo también se puede lograr con agonistas de dopamina, tales como Cycloset e insulinas de acción corta. En segundo lugar, la combinación permite reducir las dosificaciones diarias de Cycloset y secretagogo de insulina y obtener un beneficio adicional en el control glucémico cuando se combinan a estas dosificaciones más bajas en relación con sus respectivos usos de dosificación regulares. En tercer lugar, la combinación reduce los efectos secundarios generales de cada uno de estos agentes. En cuarto lugar, los beneficios metabólicos de las mejoras en el metabolismo lipídico, la presión sanguínea y la disfunción vascular y la enfermedad cardíaca y renal también se pueden lograr de una manera sinérgica similar con este agente que aumenta la actividad dopaminérgica central - combinación de fármaco secretagogo de insulina de primera fase. En total, esta combinación única permite una mayor eficacia sinérgica y la disminución simultánea de los efectos secundarios para tratar la enfermedad metabólica a dosis más bajas de cada clase de fármaco que las que se utilizan individualmente para tratar tales trastornos metabólicos.

La invención proporciona uno o más agentes que aumentan la actividad neuronal dopaminérgica central seleccionada entre bromocriptina, lisurida, hidergina y/o dihidroergotoxina, más un secretagogo de insulina de primera fase (SIPF), para su uso en el tratamiento de la prediabetes, la Alteración de la Glucosa en Ayunas, la Alteración de la Tolerancia a la Glucosa o la Diabetes Tipo 2, en donde el SIPF es un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP - 1) o un agonista del receptor de GLP - 1, en donde dicho agente se administra a un ser humano para aumentar la actividad dopaminérgica central principalmente en el plazo de 4 horas desde el despertar en la mañana.

Múltiples oscilaciones neuronales centrales circadianas gobiernan la regulación y la coordinación de múltiples eventos fisiológicos (p. ej., metabólicos) en la periferia como una función de su relación de fase circadiana (sincronización), descrita en la Patente de Estados Unidos 5.468.755. Uno de tales ritmos circadianos que regulan el estado metabólico es el ritmo circadiano central (hipotalámico) de la actividad dopaminérgica. Anteriormente se había observado que los cambios de fase en el ritmo circadiano de las actividades dopaminérgicas centrales influían en el estado de la obesidad o la diabetes. Sin embargo, ahora se ha encontrado sorprendentemente que la fase se aleja del ritmo circadiano normal saludable de la actividad dopaminérgica central o hipotalámica por el entorno, la dieta, el estrés, la genética y/u otros factores de alguna manera también son operativos en un sistema regulador fisiológico muy diferente y más amplio y potencian y conducen a las múltiples patologías metabólicas complejas de, y asociadas con, el síndrome metabólico como se describe en la presente memoria. Además, ahora se ha descubierto que restablecer estos ritmos circadianos dopaminérgicos centrales aberrantes hacia el estado normal sano da como resultado mejoras simultáneas en las múltiples patologías complejas y asociadas con el síndrome metabólico como se describe en la presente memoria. Como se describió anteriormente, el síndrome metabólico y sus patologías asociadas representan una patología diferente de la diabetes o la obesidad, cuya causa se desconoce. Sin embargo, los sujetos con síndrome metabólico tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar

enfermedad cardiovascular que los sujetos sin el síndrome. Dado que la obesidad y la diabetes tipo 2 no siempre se asocian con el síndrome metabólico y viceversa, es evidente que este importante riesgo para la salud representa un estado metabólico separado y único con características únicas. Se puede emplear el ajuste del ritmo circadiano de las actividades dopaminérgicas centrales por diversos medios para reducir las numerosas patologías asociadas con este síndrome, por ejemplo, tono vascular, salud vascular, función endotelial, metabolismo de glucosa y lípidos, funciones del sistema inmunitario aberrantes que influyen específicamente en la vasculatura, la acción de la insulina y la capacidad de coagulación de la sangre. Esta misma metodología de reinicio dopaminérgico circadiano también se puede utilizar para tratar el riesgo cardiometabólico, un conjunto de patologías fisiológicas de origen común o discordante que convergen para aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos factores de riesgo incluyen los del síndrome metabólico, pero también la inflamación, la disfunción endotelial, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo, el género y la edad. En lugar de simplemente aumentar la actividad dopaminérgica con agonistas de dopamina de acción central para mejorar el síndrome metabólico, el riesgo cardiometabólico y sus patologías asociadas, se puede influir mejor en estas afecciones al programar la administración de tales agonistas de dopamina para que coincidan con el pico diario en actividades dopaminérgicas centrales de sujetos sanos de la misma especie para obtener el máximo beneficio de dicha terapia con agonistas de dopamina en el tratamiento de estas afecciones.

También se describe el uso de agonistas de dopamina para el tratamiento del Síndrome Metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia e hipertensión), patologías no metabólicas asociadas con EM (un estado proinflamatorio, un estado procoagulante, un estado prooxidante, y/o disfunción endotelial), arteriosclerosis y/o enfermedad cardiovascular, todo en sujetos con o sin diabetes Tipo 2, se aplica durante intervalos diarios específicos para maximizar la eficacia de semejante tratamiento. El uso de tales agonistas de dopamina que actúan centralmente para el tratamiento de los trastornos vasculares metabólicos y no metabólicos descritos en la presente memoria se puede potenciar mediante su administración en el momento o los momentos del día apropiados. Se ha demostrado que los ritmos circadianos de actividad dopaminérgica dentro del sistema nervioso central y particularmente las relaciones de fase de estos ritmos neuronales dopaminérgicos con otras actividades neuronales circadianas tales como las actividades neuronales serotoninérgicas regulan el metabolismo periférico de glucosa y lípidos de una manera dependiente de la fase del pico diario en la actividad dopaminérgica central circadiana. En consecuencia, los aumentos de la actividad dopaminérgica en determinados momentos del día frente a otros producen la máxima eficacia en la mejora de enfermedades y trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2, obesidad, pre-diabetes, síndrome metabólico, riesgo cardiometabólico, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica y biomarcadores de enfermedad vascular inminente. Como tal, el tratamiento satisfactorio maximizado de estas patologías y anomalías mencionadas anteriormente se puede lograr mediante la administración diaria apropiadamente sincronizada de uno o varios agonistas de dopamina de acción central. Debido a que tal terapia con agonistas de dopamina ataca una causa raíz de estos trastornos metabólicos (la desregulación central del metabolismo periférico global), es posible efectuar mejoras en varias patologías metabólicas de manera simultánea que generalmente no se pueden lograr con otros medios convencionales que atacan síntomas específicos particulares de enfermedad metabólica, por ejemplo, hipertensión o colesterol alto o hiperglucemia, al actuar en dianas periféricas específicas aguas abajo, tales como rutas bioquímicas dentro del hígado o el músculo. Tal efecto de tratamiento carece actualmente del arsenal general de agentes terapéuticos para enfermedades metabólicas. Además, la terapia con agonistas de dopamina de acción central se puede acoplar a agentes terapéuticos de acción periférica directa o indirecta tales como agentes antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes reductores del colesterol, agentes antiinflamatorios o agentes antiobesidad para producir mejoras aditivas en enfermedades metabólicas tales como la obesidad o la diabetes tipo 2 o aspectos particulares de la enfermedad metabólica, tales como la hipertensión asociada con la obesidad o la diabetes tipo 2. Los detalles de los aspectos de la sincronización de la invención se pueden encontrar en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional copendientes WO 2008/150480 y WO 2008/121258.

El tratamiento novedoso para trastornos metabólicos, incluyendo el síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia e hipertensión), diabetes tipo 2, obesidad y/o prediabetes incluyendo elementos clave de trastornos metabólicos, consiste en la administración a una especie de mamífero que necesita semejante tratamiento, de una composición farmacéutica que simultáneamente estimula un aumento en el nivel de actividad neuronal dopaminérgica central (particularmente dentro de las neuronas que inervan el hipotálamo y el propio hipotálamo) y una disminución en el nivel de actividad neuronal noradrenérgica central (particularmente dentro de la región del tallo cerebral que inerva el hipotálamo y el propio hipotálamo). Se ha descubierto inesperadamente que al aumentar la razón de actividad neuronal dopaminérgica con respecto a la actividad neuronal noradrenérgica dentro del sistema nervioso central, particularmente el hipotálamo del sistema nervioso central, se reducen los trastornos metabólicos y mejoran las afecciones asociadas con el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la obesidad y/o la prediabetes y sus elementos clave. Según se define en la presente memoria, "actividad neuronal" se refiere a un aumento o disminución en el potencial de acción de una neurona. Más específicamente, según se define en la presente memoria, "actividad neuronal" se refiere a un aumento o disminución en la transmisión de señal neuroquímica sináptica de una neurona a otra, afectando de ese modo al potencial de acción. Más estrechamente todavía, según se define en la presente memoria, "actividad neuronal" se refiere a la comunicación bioquímica con una neurona (secundaria [p.ej., postsináptica]) a partir de la transmisión de señal neuroquímica de otra neurona (primaria [p.ej., presináptica]) (p.ej., a través de un neurotransmisor endógeno) o a partir de cualquier compuesto

neuromodulador (p.ej., un modulador del receptor de neurotransmisores exógeno tal como un agente farmacéutico) que afecta de ese modo al potencial de acción o la liberación de neurotransmisores de la neurona secundaria. Como tal, un aumento en la actividad neuronal dopaminérgica se caracterizaría por a) un aumento en la liberación de moléculas de dopamina de una neurona productora de dopamina (primaria), un aumento en las moléculas de dopamina dentro de la sinapsis por cualquier mecanismo, y/o un aumento en los compuestos miméticos de dopamina de cualquier fuente (p.ej., farmacéutica) que da como resultado un aumento de la unión a sitios receptores dopaminérgicos de otra u otras neuronas secundarias que afectan al potencial de acción de dichas otras neuronas o a la liberación de neurotransmisores de manera compatible con el aumento de ligando de dopamina - transducción de señal de unión al receptor de dopamina (p.ej., agonista del receptor de dopamina postsináptico) y/o b) la capacidad de que un aumento en la sensibilidad o capacidad de respuesta de dicha o dichas "otras neuronas (secundarias)" a semejante compuesto o compuestos de dopamina o miméticos de dopamina afecten al potencial de acción o la liberación de neurotransmisores en dicha "otra neurona (secundaria)" (p.ej., como un aumento en el número de receptores de dopamina o en la afinidad o capacidad de respuesta). Por el contrario, la unión de miméticos de dopamina a neuronas productoras de dopamina (es decir, neuronas con dopamina presinápticas) y/o el aumento de sensibilidad o capacidad de respuesta de las neuronas productoras de dopamina para responder a neurotransmisores o neuromoduladores que reducen de ese modo la liberación de dopamina se consideraría una actividad que conduce a una disminución en la actividad neuronal dopaminérgica [y, cuando se considera por sí misma, es un aspecto no deseable de la actividad dopaminérgica que respeta esta invención]. En aras de la claridad, los agonistas del receptor de dopamina postsinápticos incluyen los agonistas del receptor D1, D2, D3, D4 y D5 de dopamina y los antagonistas del receptor de norepinefrina postsinápticos incluyen antagonistas alfa 2bc y alfa 1.

### Descripción detallada de la invención

#### Materiales y métodos

##### Estudios en animales

Se adquirieron hámsteres macho Syrian conocidos por desarrollar resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa a las 4 semanas de edad y se mantuvieron con dieta para roedores durante 10 semanas a 22,22 °C (72 grados F) y un ciclo de luz:oscuridad diario de 14 horas:10 horas. Cuando los animales tenían 14 semanas de edad en este fotoperíodo diario (se sabía que eran resistentes a la insulina e intolerantes a la glucosa en estas condiciones), se les administró intraperitonealmente (IP) mesilato de bromocriptina durante 2 semanas a 4 mg/kg por hámster 13 horas después del inicio de la luz a la mitad de los animales, mientras que la otra mitad recibió inyecciones con vehículo durante 2 semanas.

Después de 2 semanas de tratamiento, se dividieron los grupos tanto de Bromocriptina como de vehículo en dos grupos para un total de 4 grupos: 1. Vehículo durante 2 semanas y Vehículo al inicio de un ensayo de tolerancia a la glucosa (ETG); 2. Vehículo durante 2 semanas y Exendina-4 al inicio del EG; 3. Bromocriptina durante 2 semanas y Vehículo en ETG; 4. Bromocriptina durante 2 semanas y Exendina-4 en el ETG.

El ensayo de tolerancia a la glucosa se realizó entre los 4 grupos de estudio el día 15 del estudio por sensibilización con 3 g/kg de peso corporal de glucosa a las 7 horas después del comienzo de la luz entre cada uno de los 4 grupos de tratamiento (tratamiento con bromocriptina o vehículo durante 2 semanas y con inyección IP de vehículo o 4 µg/kg de Exendina-4, un análogo de GLP-1 [Sigma Chemical, St Louis, MO] disuelto en solución salina) en el ETG. Además, un grupo adicional de hámsteres tratados con vehículo durante 2 semanas recibió Exendina-4 el día de ETG a 8 µg/kg. Se extrajo sangre de la vena yugular y se midió el nivel de glucosa en sangre cada 30 minutos durante 2 horas después de la administración de la sobrecarga de glucosa.

En un experimento diseñado de manera similar entre 4 grupos de animales, se inyectó IP insulina a 240 ng/kg en lugar de Exendina-4 como secretagogo de insulina de la primera fase (SIPF).

##### Estudios en seres humanos

Se enrolaron 494 sujetos obesos con diabetes tipo 2 que estaban mal controlados con una dosis de sulfonilurea estable durante al menos 60 días antes del inicio del estudio en un estudio multicéntrico, asignando al azar 244 al tratamiento con Cycloset más una dosis estabilizada de la sulfonilurea actualmente utilizada, y asignando al azar 250 al tratamiento con placebo más una dosis estabilizada de la sulfonilurea actualmente utilizada. Los sujetos ingresaron en un centro de investigación clínica una semana antes y 24 semanas después del inicio de la administración de Cycloset y se les administraron comidas normalizadas en el desayuno, el almuerzo y la cena. Se midieron la insulina en plasma postprandial de una hora y la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) (una medida del control glucémico) una semana antes y 24 semanas después del inicio de la administración de Cycloset. Las mejoras inducidas por Cycloset en HbA1c con respecto al placebo se analizaron como una función del nivel de insulina postprandial de 1 hora en el momento inicial en los sujetos del estudio.

#### Resultados

##### Estudios en animales

La administración de bromocriptina programada durante 2 semanas no redujo de forma estadísticamente significativa el área bajo curva (AUC) de la glucosa en sangre durante el ETG más de dos horas después de la administración de glucosa (reducción de 21%,  $P < 0,09$ ). Del mismo modo, la Exendina-4 inmediatamente antes de la administración de glucosa a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  u 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no redujo de manera estadísticamente significativa el área bajo la curva (AUC) de la glucosa en sangre durante el ETG más de dos horas después de la administración de glucosa (reducción de 19% y 27%,  $P = 0,23$  y  $P = 0,13$  respectivamente). Sin embargo, en animales que fueron tratados con bromocriptina durante 2 semanas y recibieron Exendina-4 a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  antes del inicio del ETG, se observó una disminución estadísticamente significativa del AUC de Glucosa de 60% ( $P < 0,0002$ ). Por lo tanto, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento con agonistas de dopamina o del secretagogo de insulina de primera fase sobre la intolerancia a la glucosa, aunque la combinación de los dos produjo una marcada mejora en la intolerancia a la glucosa, cuyo valor numérico fue 50% mayor que la adición de los efectos de los dos fármacos por separado y también más del doble del efecto de duplicar la dosis de exendina-4 ( $P = 0,05$ ). Incluso cuando se observa en estos términos, una reducción de 50% en el AUC del ETG representa una mejora sólida en la intolerancia relativa a la glucosa (Ceriello A et al., *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16:453-6, 2006; Abdul-Ghani MA et al., *Diabetes Care* 32: 281-86, 2009). Este efecto sinérgico de estos agentes (0 + 0 = efecto marcado) permite disminuir la dosis de secretagogo de insulina de primera fase (SIPF) y aun así lograr mejores resultados cuando se combina con un agonista de dopamina de acción central (como evidencia el resultado de que 2X la dosis de Exendina-4 no produjo ningún beneficio para la intolerancia a la glucosa y no fue ni siquiera la mitad del efecto numérico de la dosis de agonista de dopamina/la mitad de la dosis de SIPF sobre la intolerancia a la glucosa). La disminución del SIPF permite reducir sus efectos secundarios y la tensión sobre las células beta (agotamiento de células beta) lo que es beneficioso para el sujeto tratado.

En un experimento diseñado de una manera similar a la anterior, pero reemplazando el SIPF de exendina-4 por insulina exógena, el AUC de glucosa durante dos horas después de dicha administración de glucosa no se redujo significativamente en 2 semanas de tratamiento con bromocriptina (reducción de 28%,  $P = 0,23$ ) o con administración de insulina inmediatamente antes de la administración de glucosa ( $P = 0,64$ ). Sin embargo, los animales que fueron tratados con Bromocriptina durante 2 semanas y recibieron insulina antes del ETG mostraron una disminución del AUC de glucosa de 55% ( $P = 0,014$ ). Una vez más, la combinación de un SIPF (insulina) más un agonista de dopamina de acción central produce un efecto mucho mayor que la suma de los tratamientos individuales ya que ninguno fue eficaz en la producción de ningún resultado beneficioso. Una vez más, incluso cuando se observaron en términos numéricos independientemente de la significación estadística, la combinación produjo una reducción en la intolerancia a la glucosa 50% mayor que la adición de cada terapia sola que, como se indicó anteriormente, es una mejora notable en la intolerancia a la glucosa con beneficios para la salud demostrables.

La observación de que este sinergismo se logra con 2 moléculas de SIPF marcadamente diferentes que comparten solamente la capacidad de aumentar el nivel de insulina en plasma después de una comida cuando se administran antes de la comida, indica que este es un fenómeno de clase y no algo particular de los agentes SIPF empleados. Anteriormente se ha demostrado que diversos agentes que aumentan la actividad dopaminérgica central mejoran todos los trastornos metabólicos, lo que indica nuevamente que el fenómeno, en un sentido general, no es específico de la molécula, sino más bien un efecto de clase. Por lo tanto, se puede esperar que este sinergismo sea un sinergismo de interacción de clases.

Dado que las comidas para los seres humanos se realizan típicamente 3 veces al día, es posible reducir esta combinación sinérgica terapéutica para trastornos metabólicos a una dosis diaria una vez preparando un SIPF de acción prolongada con agentes de acción corta que aumentan la actividad dopaminérgica central a una hora específica del día solamente en formas de dosificación únicas. Tales formas de dosificación proporcionan el beneficio del sinergismo, permiten el efecto máximo de la estimulación de dopamina sincronizándola con el momento apropiado del día y proporcionan comodidad de uso (solamente una administración única por día). Tales formas de dosificación pueden adoptar la forma de vías de administración no orales u orales.

#### Estudios en seres humanos

El nivel promedio de insulina en plasma postprandial de 1 hora fue de 50  $\mu\text{U}/\text{ml}$  en los grupos tratados con Cycloset y Placebo al inicio del estudio; la HbA1C entrante fue 9,4% y 9,5%, respectivamente. En el grupo tratado con Cycloset, la HbA1C se redujo en 0,3% durante las 24 semanas de tratamiento, mientras que la HbA1C aumentó en 0,26% en el grupo con Placebo ( $P < 0,0001$ ). Para los sujetos con insulina postprandial de 1 hora entrante  $< 30 \mu\text{U}/\text{ml}$ , no hubo efecto de Cycloset sobre HbA1c, para los sujetos con insulina postprandial de 1 hora  $> 30 \mu\text{U}/\text{ml}$  y  $< 50 \mu\text{U}/\text{ml}$ , el efecto de Cycloset fue -0,57 ( $P < 0,0004$ ) y entre los sujetos con insulina postprandial de 1 hora entrante  $> 50 \mu\text{U}/\text{ml}$ , el efecto de Cycloset sobre HbA1C fue -0,79 ( $P < 0,0001$ ).

Estos resultados indican que el efecto del agonista de dopamina para mejorar el control glucémico en sujetos con DT2 se correlaciona positivamente con el nivel de insulina postprandial de 1 hora en los sujetos que respaldan el concepto de que la combinación de un agente que aumenta la actividad dopaminérgica central con SIPF producirá mejoras sinérgicas en el metabolismo de la glucosa. Además, los resultados colectivos de estos estudios en animales y seres humanos indican que los agentes farmacéuticos que conservan la función de las células beta pancreáticas per se, es decir, retrasan la pérdida de capacidad respuesta de insulina de células beta apropiada a la

5 glucosa de la comida (y como tal mejoran la respuesta secretora de insulina postprandial a la glucosa) tales como las tiazolidinodionas y los análogos del péptido similar a glucagón tipo 1, también presentarán sinergismo con agentes que aumentan la actividad dopaminérgica central para mejorar los trastornos metabólicos y producir un beneficio duradero en el control glucémico (p.ej., durante un año o más). Esta combinación de terapias para el tratamiento de trastornos metabólicos también está prevista por esta invención.

Exendina-4

10 La Exendina-4, un péptido de 39 aminoácidos, aislado originalmente del veneno de *Heloderma suspectum* (lagarto monstruo de Gila), activa los receptores de GLP-1 (péptido similar a glucagón tipo 1) para aumentar el AMPc intracelular en células acinares pancreáticas. La Exendina-4 sintética también se conoce como Exenatida o Byetta; su peso molecular es: 4187.

15 El GLP-1 es una hormona gastrointestinal, que regula la glucosa en sangre principalmente al estimular la liberación de insulina dependiente de glucosa (secreción de insulina de primera fase). La exendina-4 es un agonista del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 de alta afinidad (GLP-1) ( $K_d = 136 \text{ pM}$ ). La Exendina-4 es un agonista de acción prolongada del receptor de GLP-1. La Exenatida tiene una potencia comparable a GLP-1 y es resistente a la degradación por DPP-IV. La Exenatida mejora el control glucémico principalmente al reducir la hiperglucemia postprandial.

La dosis de Exendina-4 utilizada en este estudio es comparable a la dosis utilizada en los estudios referidos por Strauss et al., 2008 y Nachnani et al., 2010

Referencias

- 20 Cervera et al., (2008) Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E846-E852.
- Eng, J. et al., (1992) Isolation and characterization of exendin-4 an exendin-3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J. Biol. Chem.* 267, 7402,
- 25 Goke et al (1993) Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting b-cells. *J.Biol.Chem.* 268 19650
- Nachnani J. et al., (2010) Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 53:153-159
- Thorens et al (1993) Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. *Diabetes* 42 1678.
- 30 Strauss A. et al., (2008) Exendin-4 improves the oral glucose tolerance in diabetic rats: pancreas regeneration, better function of pancreatic islets, or impaired glucose uptake? *Transplantation Proceedings*, 40, 533-535

35

**REIVINDICACIONES**

1. Uno o más agente(s) que aumentan la actividad neuronal dopaminérgica central seleccionados entre bromocriptina, lisurida, hidergina y/o dihidroergotoxina, más un secretagogo de insulina de primera fase (SIPF), para su uso en el tratamiento de la prediabetes, Alteración de la Glucosa en Ayunas, la Alteración de la Tolerancia a la Glucosa o la Diabetes Tipo 2, en donde el SIPF es un péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) o un agonista del receptor de GLP-1 en donde dicho agente se administra a un ser humano para aumentar la actividad dopaminérgica central principalmente en las primeras 4 horas desde el despertar matutino.
- 5 2. El agente(s) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente que incrementa la actividad neuronal dopaminérgica central es la bromocriptina y el SIPF es la proteína similar a glucagón tipo 1 (GLP-1).
- 10 3. El agente(s) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente se administra en las primeras 2 horas desde el despertar matutino.