

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 873**

51 Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2008 PCT/US2008/067953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2008 WO08157845**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2008 E 08780943 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2217073**

54 Título: **Método de tratamiento de trastornos metabólicos y depresión con agonistas del receptor de dopamina**

30 Prioridad:

21.06.2007 US 945555 P

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

01.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CINCOTTA, ANTHONY, H.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 763 873 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

Método de tratamiento de trastornos metabólicos y depresión con agonistas del receptor de dopamina

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a bromocriptina y a un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso simultáneamente en el tratamiento de diabetes tipo 2 y depresión.

Antecedentes de la invención

Los agonistas de dopamina han sido útiles en el tratamiento de diversas enfermedades tales como cefalea migrañosa, enfermedad de Parkinson, acromegalia, hiperprolactinemia, prolactinoma, galactorrea, amenorrea y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes.

10 La diabetes, una de las enfermedades principales más insidiosas, puede aparecer de manera súbita o permanecer sin diagnosticar durante años mientras que ataca los vasos sanguíneos y nervios. Los diabéticos, como grupo, se ven afectados con mayor frecuencia por ceguera, cardiopatía, accidente cerebrovascular, nefropatía, sordera parcial, gangrena e impotencia. Una de cada tres visitas a médicos en los Estados Unidos se produce por esta enfermedad y sus complicaciones, y la diabetes y sus complicaciones son una causa principal de muerte en los Estados Unidos y
15 otros países.

La diabetes afecta de manera adversa a la manera en que el cuerpo usa los azúcares y almidones que, durante la digestión, se convierten en glucosa. La insulina, una hormona producida por el páncreas, pone la glucosa a disposición de las células del cuerpo para obtener energía. En los tejidos musculares, adiposos (grasos) y conjuntivos, la insulina facilita la entrada de glucosa en las células mediante una acción sobre las membranas celulares. La glucosa ingerida se metaboliza normalmente en el hígado a CO₂ y H₂O (50%); a glucógeno (5%) y a
20 grasa (30-40%), que se almacena en depósitos de grasa. Los ácidos grasos circulan, regresan al hígado y se metabolizan a cuerpos cetónicos para su utilización por los tejidos. Los ácidos grasos también se metabolizan por otros órganos, siendo la formación de grasas una ruta principal para la utilización de hidratos de carbono. El efecto neto de la insulina es fomentar el almacenamiento y el uso de hidratos de carbono, proteína y grasa. La deficiencia de insulina es un estado patológico habitual y grave en seres humanos. En la diabetes tipo 1 el páncreas produce poca o ninguna insulina, y la insulina debe inyectarse diariamente para la supervivencia de los diabéticos. En la diabetes tipo 2 el páncreas produce insulina, pero la cantidad de insulina es insuficiente, o menos que completamente eficaz debido a la resistencia celular, o ambos. En cualquiera forma existen anomalías extendidas, pero los defectos fundamentales en los que pueden encontrarse anomalías son (1) una entrada reducida de glucosa en diversos tejidos "periféricos" y (2) una liberación aumentada de glucosa en la circulación desde el hígado (glucogénesis hepática aumentada). Por tanto, existe un exceso de glucosa extracelular y una deficiencia de glucosa intracelular que se ha denominado "inanición en medio de la abundancia". Existe también una disminución en la entrada de aminoácidos en el músculo y un aumento en la lipólisis. Por tanto, esto da como resultado, como consecuencia del estado diabético, unos niveles elevados de glucosa en la sangre, e hiperglucemia prolongada, que es indicativa de un estado que provocará daño de los vasos sanguíneos y nervios. La obesidad, o depósitos de
35 grasa en exceso, se asocia a menudo con una resistencia celular creciente a la insulina, que precede la aparición de la diabetes franca. Antes de la aparición de la diabetes, el páncreas del obeso se fuerzan para producir insulina adicional; pero finalmente, quizás a lo largo de varios años antes de la aparición de la diabetes tipo 2 franca, la productividad de la insulina desciende y da como resultado la diabetes.

40 La obesidad y la resistencia a la insulina, de las que la última se acompaña generalmente por hiperinsulinemia o hiperglucemia, o ambas, son señas de identidad de la diabetes tipo 2. Una dieta controlada y el ejercicio pueden producir resultados moderados en la reducción de depósitos de grasa corporal. La hiperinsulinemia es un nivel mayor que el normal de insulina en la sangre. La resistencia a la insulina puede definirse como un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica inferior a la normal. En pacientes con diabetes tratados con insulina, se considera que está presente la resistencia a la insulina siempre que la dosis terapéutica de insulina exceda la tasa secretora de insulina en personas normales. La resistencia a la insulina también se encuentra en el ámbito definido por los niveles mayores que los normales de insulina, es decir, hiperinsulinemia, cuando están presentes niveles normales o elevados de glucemia.

La insulina es una hormona con una multitud de actividades biológicas, de las que muchas son específicas de tejidos. Por ejemplo, la insulina puede aumentar la producción de leche en la glándula mamaria, estimular la síntesis de grasas en el hígado, fomentar el transporte de glucosa al tejido muscular, estimular el crecimiento de tejidos conjuntivos, y similares. Los efectos de la molécula de insulina en un tejido no dependen necesariamente de su efecto en otros tejidos. Es decir, estas actividades de insulina pueden ser y se separan molecularmente entre sí. Se sabe que los agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, bromocriptina) inhiben la receptividad lipogénica celular hepática (o que sintetiza grasa) a la insulina. Pero, la administración diaria programada de manera apropiada de un agonista de dopamina (por ejemplo, bromocriptina) puede usarse para estimular la receptividad hipoglucémica (o eliminación de glucosa) de los tejidos de todo el cuerpo (principalmente músculos) a la insulina, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.468.755.

Muchas de las hormonas implicadas en trastornos metabólicos, incluyendo la diabetes, presentan un ritmo diario de fluctuación de niveles séricos. Tales hormonas incluyen corticosteroides, por ejemplo, los glucocorticosteroides, en particular el cortisol y la prolactina, una hormona secretada por la hipófisis. Estos ritmos diarios producen índices útiles para entender y tratar enfermedades metabólicas. Por ejemplo, la concentración máxima de prolactina se produce en diferentes momentos del día en animales delgados y gordos.

El perfil de nivel de prolactina diario normal de un ser humano sano es muy regular y reproducible, se caracteriza por un nivel de día bajo y relativamente constante seguido por un pico agudo durante la noche, regresando a un nivel bajo durante el día. Véase la patente estadounidense n.º 5.679.685. La alteración del perfil de prolactina de un sujeto que tiene un trastorno metabólico o elemento clave del mismo para parecerse al de un sujeto sano de la misma especie y sexo puede proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto. El ritmo circadiano de nivel de prolactina plasmático se "retroalimenta" de manera central para restablecer las actividades dopaminérgicas circadianas que son críticas en la regulación del metabolismo periférico de glucosa, lípidos y proteínas. Los cambios de fase en el ritmo circadiano de liberación de dopamina en el reloj biológico (los núcleos supraquiasmáticos), a partir de los observados en animales obesos resistentes a la insulina con respecto a los observados en animales delgados sensibles a la insulina produce el estado delgado sensible a la insulina. Los agonistas de dopamina son agentes útiles para el tratamiento de una enfermedad metabólica y/o elementos claves de una enfermedad metabólica y pueden usarse para restablecer los perfiles de prolactina diarios en sujetos con una enfermedad metabólica y/o que presentan elementos claves de la misma con respecto a los de seres humanos sanos.

Los estudios previos han demostrado que los agonistas del receptor de dopamina cuando se administran en un momento predeterminado del día, generalmente por la mañana en seres humanos, pueden mejorar los trastornos metabólicos incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Además, se acepta generalmente que la dopamina es un potenciador del estado de ánimo. Está bien establecido que aproximadamente el 30% de pacientes con diabetes tipo 2 tienen alguna forma de depresión clínica. Además, la depresión puede ser muy común entre pacientes obesos y pacientes con infarto de miocardio. Además, el uso de medicamentos antidepresivos parece estar asociado con el riesgo de diabetes (Diabetes Care, 31:420, 2008). La relación entre los trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2 y depresión, ya sea causa-efecto o asociativa, han estado en el foco de mucha investigación y debate. Está claro que la coexistencia de estos trastornos impide el tratamiento eficaz de cualquier trastorno y, por tanto, incluye de manera adversa en la calidad de vida de este tipo de pacientes. Pero, el tratamiento conjunto de trastornos metabólicos y depresión puede ser difícil en la medida que la mayoría de los antidepresivos que potencian la serotonina y los antidepresivos tricíclicos que aumentan la liberación de prolactina potencian o agravan trastornos metabólicos tales como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Existe la necesidad en la técnica de métodos de tratamiento tanto de trastornos metabólicos (incluyendo la diabetes tipo 2) como de depresión. Por consiguiente, los métodos de datos a conocer en el presente documento evitan los problemas asociados con los enfoques de la técnica anterior y mejoran el tratamiento de trastornos metabólicos y depresión en pacientes que padecen ambos tipos de estados. Los métodos dados a conocer en el presente documento evitan o reducen problemas tales como, por ejemplo, los efectos adversos de antidepresivos que potencian la serotonina en trastornos metabólicos, mediante el tratamiento o el tratamiento conjunto con uno o más agonistas de dopamina. Este tratamiento conjunto con uno o más agonistas del receptor de dopamina permiten además la reducción de la dosis de antidepresivos que potencian la serotonina y reducen de ese modo su impacto negativo sobre el metabolismo y los trastornos metabólicos.

Sumario de la invención

Se da a conocer un método para tratar un trastorno metabólico y depresión que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agonistas del receptor de dopamina.

Se da a conocer también un método de tratamiento de un trastorno metabólico y depresión que comprende administrar a un paciente que lo necesita una combinación terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de dopamina y un antidepresivo. Preferiblemente, el agonista del receptor de dopamina se administra en un primer momento predeterminado del día, por ejemplo, por la mañana, y el antidepresivo se administra en un segundo momento predeterminado del día, por ejemplo, por la noche.

El trastorno metabólico que va a tratarse puede ser diabetes tipo 2, obesidad o enfermedad cardiovascular.

El agonista del receptor de dopamina puede ser bromocriptina.

Se da a conocer una forma de dosificación que comprende un primer agente activo y un segundo agente activo, en la que dicho primer agente activo es un antidepresivo, dicho segundo agente activo es un agonista de dopamina, dicho primer agente activo se libera sustancialmente en el plazo de 2 horas tras la administración de dicha forma de dosificación y dicho segundo agente activo se libera sustancialmente dentro del periodo en el plazo de 2 horas tras despertarse cuando dicha dosificación se administra a la hora de acostarse.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 y depresión, en la que

se administra bromocriptina en un primer momento predeterminado del día por la mañana y el antidepresivo que potencia la serotonina se administra en un segundo momento predeterminado del día por la noche.

5 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar bromocriptina seguido por la liberación del antidepresivo que potencia la serotonina varias horas después.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar el antidepresivo que potencia la serotonina seguido por la liberación de bromocriptina varias horas después.

Descripción detallada de la invención

10 Se dan a conocer en el presente documento métodos para tratar uno o más trastornos metabólicos (tales como diabetes tipo 2) y depresión, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de dopamina y un antidepresivo.

15 Los agonistas del receptor de dopamina, cuando se administran en el momento apropiado del día, tienen la capacidad de mejorar cualquier trastorno metabólico, tales como diabetes tipo 2 y depresión. Además, en algunos casos, los medicamentos antidepresivos pueden reducirse cuando se usan en el momento apropiado del día junto con agonistas del receptor de dopamina y como resultado, mejoran el estado metabólico, debido a que la mayoría de los antidepresivos que potencian la serotonina y los antidepresivos que potencian la prolactina tales como los compuestos tricíclicos potencian o agravan trastornos metabólicos tales como obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Es decir, elevaciones anómalas en niveles diurnos (diurno: 05:00-22:00) (frente a niveles nocturnos) de serotonina sináptica neuronal central (por ejemplo, ISRS) o actividad serotoninérgica postsináptica o de prolactina plasmática a través de terapia farmacéutica puede potenciar tanto el estado deprimido como la enfermedad metabólica, de hecho, los trastornos que el tratamiento convencional actual tiene como objetivo mejorar. El enfoque dado a conocer en el presente documento es contrario a este enfoque y sus resultados son contrarios a los resultados de este enfoque. Los agonistas de antidepresivos que potencian la serotonina incluyen agentes que aumentan los niveles sinápticos de serotonina (por ejemplo, la propia serotonina, precursores de serotonina tales como 5-hidroxitriptófano o triptófano, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y/o agentes que aumentan la función postsináptica de la serotonina (por ejemplo, agonistas del receptor postsináptico de serotonina). Además, la administración diaria programada de manera apropiada de agonistas del receptor de dopamina y antidepresivos que potencian la serotonina puede mejorar adicionalmente (es decir, maximizar) la eficacia interactiva de ambos para mejorar la enfermedad metabólica, tal como diabetes tipo 2 y depresión. Generalmente, para lograr un resultado de este tipo, el agonista del receptor de dopamina podría administrarse por la mañana tras despertarse y el antidepresivo que potencia la serotonina podría administrarse más tarde en el día, de manera posiblemente preferible por la noche antes de la hora de acostarse. Además, la administración de agonistas del receptor de dopamina para tratar depresión en individuos con diabetes tipo 2 evita los efectos secundarios asociados con la administración de inhibidores de la recaptación de dopamina/norepinefrina (inhibidores de la recaptación de dopamina que también inhiben la recaptación de norepinefrina desde las neuronas presinápticas), a través de su influencia para elevar los niveles de norepinefrina sináptica, que puede tener consecuencias metabólicas negativas sobre la salud en individuos con trastornos metabólicos tales como obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. El enfoque dado a conocer en el presente documento evita la complicación y el daño metabólico del nivel de norepinefrina sináptica neuronal creciente mientras que trata de manera eficaz trastornos metabólicos y depresión y en muchos casos la presente invención puede reducir el nivel de norepinefrina sináptica neuronal anómalamente elevado hacia niveles normales observados en sujeto sanos. Se cree que los niveles de norepinefrina sináptica neuronal hipotalámicos elevados contribuyen a la enfermedad metabólica y, por tanto, que evitan un aumento de este tipo, como con terapia con agonistas del receptor de dopamina, es un beneficio sobre las terapias que aumentan los niveles de norepinefrina sináptica.

50 Se dan a conocer métodos de mejora de trastornos metabólicos y depresión en sujetos que necesitan tal tratamiento aumentando la actividad neuronal dopaminérgica diurna anómalamente baja (por ejemplo, con terapia con agonistas del receptor de dopamina) e inhibiendo o evitando aumentos en los niveles diurnos de prolactina plasmática y serotonina sináptica central y aumentando los niveles nocturnos de serotonina central o actividad neuronal y/o de prolactina plasmáticos. Este método no se emplea en ninguna terapia convencional existente para el tratamiento de trastornos metabólicos y depresión.

Los ejemplos de agonistas del receptor de dopamina pueden ser derivados relacionados con ergot o no con ergot. Estos incluyen agonistas del receptor de dopamina D₁ y/o agonistas del receptor de dopamina D₂.

55 Los métodos dados a conocer en el presente documento pueden comprender la administración de uno o más agonistas del receptor de dopamina D₁ y/o agonistas del receptor de dopamina D₂.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista del receptor de dopamina para seres humanos y otros vertebrados varían según varios factores, incluyendo las características del paciente y la vía de administración. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se

administra por vía parenteral solo (no junto con un agonista D₁) están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 300 µg/kg/día. Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 250 µg/kg/día. Más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 200 µg/kg/día. Lo más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 150 µg/kg/día. Las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra por vía parenteral solo (no junto con un agonista D₂) están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 10,0 mg/kg/día. Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 10,0 mg/kg/día. Más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 7,0 mg/kg/día. Lo más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 2,0 µg/kg/día a aproximadamente 5,0 mg/kg/día.

Cuando se administran cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados por vía parenteral juntos, se usan normalmente aproximadamente el 15% menos de cada uno del/de los agonista(s) D₁ y D₂. Preferiblemente, cuando se administran cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados por vía parenteral juntos, se usan aproximadamente el 17% de cada uno del/de los agonista(s) D₁ y D₂. Más preferiblemente, cuando se administran cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados por vía parenteral juntos, se usan aproximadamente el 20% menos de cada uno del/de los agonista(s) D₁ y D₂. Lo más preferiblemente, cuando se administran cantidades terapéuticamente eficaces del/de los agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados por vía parenteral juntos, se usan aproximadamente al menos el 25% menos de cada uno del/de los agonista(s) D₁ y D₂.

Los agonistas de dopamina D₁ activan o potencian receptores de dopamina D₁. Los ejemplos de agonistas D₁ incluyen, sin limitación, dopamina, apomorfina, SKF38393, dihidrexidina, SKF 75670, SKF 82957, SKF 81297, SKF 82958, SKF 82598, A77636, A68930 y SKF 82526 (fenoldopam), y trans-10,11-dihidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenzazepina y análogos de benzazepina relacionados, y los agonistas D₁ dados a conocer en las referencias citadas en el presente documento. Un agonista de dopamina D₁ preferido es SKF 38393 o apomorfina. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.855.707.

Los agonistas de dopamina D₂ activan o potencian receptores de dopamina D₂ (por ejemplo, receptores D₂, D₂ cortos y D₂ largos, D₄, y receptores de dopamina D₄). En un ejemplo, el agonista D₂ es un agonista selectivo para el receptor D₂ sobre el receptor D₁. En un ejemplo adicional, el agonista D₂ es un agonista D₁ débil o no es un agonista D₁.

Los agonistas D₂ relacionados con ergot incluyen, por ejemplo y sin limitación, 2-bromo- α -ergocriptina (bromocriptina), tergurida, hidergina, 6-metil-8- β -carbocencloxi-aminoetil-10- α -ergolina, 8-acilaminoergolina, 6-metil-8- α -(N-acil)-amino-9-ergolina, lisurida, dihidro-alfa-ergocriptina, dihidro-alfa-ergotoxina, 6-metil-8- α -(N-fenil-acetil)-amino-9-ergolina, ergocornina, 9,10-dihidroergocornina, cualquier ergolina sustituida con D-2-halo-6-alkil-8 y D-2-bromo-6-metil-8-cianometilergolina. De estos, bromocriptina, tergurida, lisurida, dihidroergotoxina (hidergina) o compuestos relacionados con ergot con poca o ninguna actividad del agonista del receptor 5HT_{2B} de serotonina es el más preferido.

Los agonistas D₂ no relacionados con ergot se seleccionan de, por ejemplo, y sin limitación, ropinirol, piribedil, talipexol, quinelorano y apomorfina.

Un inhibidor de prolactina (tal como bromocriptina) puede administrarse a un sujeto mamífero (particularmente a un ser humano) en un momento predeterminado durante un periodo de 24 horas si ese sujeto tiene niveles de prolactina diurnos anómalamente altos (mayores que cualquiera de los niveles diurnos normales para un sujeto de la misma especie y sexo). La administración y su programación se diseñan para disminuir los niveles de prolactina diurnos anómalamente altos del sujeto. Sin embargo, puede ser necesario administrar un estimulador de prolactina en un momento predeterminado diferente durante un periodo de 24 horas, si el sujeto tiene niveles de prolactina nocturnos anómalamente bajos, para aumentar estos niveles de prolactina nocturnos para que no sean preferiblemente menores que los niveles de prolactina nocturnos normales para el mismo sexo. Además, es posible que sea necesario administrar tanto un inhibidor de prolactina como un estimulador de prolactina en momentos diferentes al mismo sujeto para provocar tanto una disminución en los niveles de prolactina diurnos como un aumento en los niveles de prolactina nocturnos. Las aberraciones en el ritmo circadiano de prolactina plasmática (y posiblemente también la hormona glucocorticosteroide) puede ser un marcador de depresión así como de enfermedad metabólica y "restablecer" el ritmo de prolactina plasmática con la administración de agonistas de dopamina por la mañana y administración de agonistas de antidepresivos que potencian la serotonina por la noche

puede proporcionar un beneficio terapéutico adicional al/a los trastorno(s) metabólico(s) y el estado deprimido.

El término “administración parenteral” se define en el presente documento para significar un método de administración que contempla la absorción de una cantidad sustancial del fármaco a través de una mucosa distinta de la gástrica y/o intestinal del tubo digestivo.

- 5 Las vías de administración parenteral incluyen, sin limitación, bucal, sublingual, subcutánea, nasal, oral, ótica, ocular, rectal, vaginal o mucosa respiratoria superior, o a través de la piel o los pulmones. Por consiguiente, las formas de dosificación incluyen, sin limitación, inyección, pulverizadores o gotas orales, óticas, oftálmicas o nasales, pulverizadores sublinguales y/o bucales, gotas, comprimidos, disoluciones, suspensiones coloidales y/o pomadas, cápsula dura y cápsulas blandas, comprimidos, comprimidos recubiertos o sobres, pastilla para chupar, películas, chicle, comprimido masticable, gargarismo líquido, parche cutáneo, pomada, loción o crema, un inhalador respiratorio, aerosoles, o supositorio rectal o vaginal. La inyección puede ser, por ejemplo, subcutánea, intradérmica, y/o intraperitoneal. Los métodos de administración nasal incluyen pulverizadores y/o gotas nasales y/o aplicación de pomadas nasales. Los métodos de administración sublingual o bucal incluyen pulverizadores orales, gotas, disoluciones, suspensiones coloidales, comprimidos, pomadas, pastillas para chupar, películas, chicles, comprimidos masticables y/o gargarismo líquido. Los métodos de administración auricular u ocular incluyen pulverizadores, gotas, pomadas, lociones y/o cremas. Los métodos de administración rectal incluyen supositorio, pulverizador, gotas, pomada, loción y/o crema. Los métodos de administración vaginal incluyen supositorio, pulverizador, gotas, pomada, loción y/o crema. Los métodos de administración por la mucosa respiratoria superior o pulmonar incluyen un inhalador respiratorio, por ejemplo, nebulizador. Los métodos de administración transdérmica incluyen parches cutáneos, pulverizador, gotas, pomada, loción gel y/o crema dérmicos.

Las vías de administración preferidas para los agonistas del receptor de dopamina son inyección subcutánea, bucal, sublingual, nasal y transdérmica. Las vías de administración más preferidas son bucal, sublingual y nasal. Las vías de administración particularmente preferidas incluyen inyecciones subcutáneas, formas de dosificación de formas sublinguales o bucales, y aplicación transdérmica, por ejemplo, a través de parches cutáneos.

- 25 Cuando se realiza la administración parenteral a través de administración oral, la absorción a través de la mucosa gástrica y/o intestinal puede impedirse sustancialmente por el uso de determinados componentes en la formulación tales como bioadhesivos, agentes de permeabilización y estabilizadores que impiden y/o reducen la introducción de agonistas de dopamina en la mucosa gástrica y/o intestinal del tubo digestivo.

- 30 El término “trastorno metabólico” incluye trastornos asociados con metabolismo aberrante de la glucosa, lípidos y/o proteínas de todo el cuerpo de una especie y las consecuencias patológicas que se derivan del mismo. Estos trastornos metabólicos pueden asociarse o no con patrones aberrantes en los niveles diarios (y fluctuaciones) de secreción de prolactina.

- 35 Los “elementos claves” de estos trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o tolerancia alterada a la glucosa), síndrome metabólico o índices (elementos claves) del mismo (perímetro abdominal aumentado, glucosa plasmática en ayunas aumentada, triglicéridos plasmáticos en ayunas aumentados, nivel de lipoproteínas de alta densidad en ayunas aumentado, presión sanguínea aumentada), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular (o elementos claves de la misma tales como arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina plasmática elevada, factores inflamatorios relacionados con el cardiovascular elevados, factores plasmáticos elevados que potencian la disfunción endotelial vascular, hiperlipoproteinemia, arteriosclerosis o aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión o alta presión sanguínea, niveles de ácidos grasos libres o triglicéridos posprandiales plasmáticos aumentados, estrés oxidativo celular aumentado o indicadores plasmáticos del mismo, estado hipercoagulativo circulante aumentado, enfermedad renal incluyendo fallo renal e insuficiencia renal.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un componente de fármaco biológica o farmacológicamente compatible para su uso *in vivo*, y preferiblemente significa un componente de fármaco aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- 50 El término “biodisponibilidad” se refiere a la tasa y extensión a las que un agonista de dopamina se absorbe en un sistema biológico a partir de un producto terminado administrado y se vuelve disponible en el sitio de la acción biológica.

- 55 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un agente activo, tal como un agonista del receptor de dopamina o un antidepresivo, suficiente para tratar la enfermedad objetivo en el paciente.

Ciclo de prolactina y agonistas de dopamina

Los sujetos sanos (normales), es decir, los miembros delgados de una especie que no padece tal enfermedad

metabólica y/o elementos claves de la misma tienen perfiles de liberación de prolactina diarios muy predecibles. En seres humanos estos perfiles de liberación se caracterizan por un nivel de prolactina bajo y relativamente constante durante las horas de vigilia (día) seguido por una subida pronunciada hasta un máximo durante el sueño (noche) y posteriormente una disminución más gradual hasta el nivel de las horas de vigilia por la mañana. Uno o más agonistas del receptor de dopamina pueden administrarse a un sujeto que lo necesita para modificar los ritmos de niveles de prolactina diarios aberrantes de manera que se parecen, o se aproximan más cerca en fase y amplitud, a los ritmos de niveles de prolactina plasmáticos diarios normales de miembros delgados, jóvenes y sanos de la misma especie y sexo. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.468.755; 5.496.803; 5.344.832, 5.585.347, 5.830.895 y 6.855.707 y las solicitudes PCT US93/12701 y US95/09061. Tal modulación de los ritmos de prolactina se ha usado para tratar diabetes tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia o hiperglucemia, hiperlipoproteinemia, hiperfagia, obesidad, resistencia a la insulina (tolerancia alterada a la glucosa), hiperlipidemia, etc.

Existe una relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina, y esa obesidad puede conducir a resistencia a la insulina aumentada. De manera similar, los ritmos circadianos de prolactina plasmática y las concentraciones de glucocorticosteroides, respectivamente, tienen importantes consecuencias en la regulación de reservas de grasa corporal, y que la relación de fase entre los niveles de prolactina y glucocorticosteroides, respectivamente, difieren en animales delgados y gordos. En un animal gordo, la prolactina alcanzará un nivel máximo a una hora dada de un periodo de 24 horas (en un ser humano habitualmente cerca del mediodía), y el nivel de prolactina de un animal delgado en otro momento del día (en un ser humano habitualmente durante el sueño). En un animal delgado los glucocorticosteroides, por ejemplo, el cortisol, alcanzarán el máximo durante un periodo de 24 horas a una hora dada (generalmente en un momento diferente que el de la prolactina); en un ser humano generalmente en el plazo de unas pocas horas tras despertarse. Por tanto, las relaciones de fase de los ritmos de cortisol y prolactina difieren en animales delgados y gordos. Los periodos máximos de producción de prolactina y glucocorticosteroides, respectivamente, pueden diferir en alguna extensión entre machos y hembras de cualquier especie dada. Siendo así, las dosificaciones diarias de un agonista de dopamina, o inhibidor de prolactina, dadas a un sujeto obeso poco después del momento normal del día en el que la prolactina está en su máximo en un sujeto delgado de la misma especie y sexo producirán una reducción de peso en el sujeto obeso. Tal tratamiento restablecerá, si continua a lo largo de un periodo suficiente, a largo plazo o de forma permanente la fase de la oscilación neural para el ritmo de la prolactina, o las fases de las oscilaciones neurales tanto para los ritmos de la prolactina como de los glucocorticosteroides en el individuo obeso con respecto a los que se presentan en un sujeto delgado. El sujeto obeso, en el inicio del tratamiento con el agonista de dopamina o el inhibidor de prolactina, perderá reservas de grasa corporal, y bajarán los depósitos de grasa corporal del sujeto obeso en la continuación de los tratamientos a diario y se estabilizarán a los de un sujeto delgado de la misma especie. Al suspender los tratamientos diarios, la subida y bajada de la prolactina, o los niveles de prolactina y glucocorticosteroides en la sangre del paciente tratado a diario corresponderán con los de un sujeto delgado de la misma especie, y durante un periodo de larga duración. El efecto del restablecimiento de la prolactina, o los ritmos de prolactina y glucocorticosteroides, de esta manera también aumenta la sensibilidad de las células del sujeto a la insulina, reduce la hiperinsulinemia o la hiperglucemia, o ambas, y por tanto altera patologías a largo plazo que son características de la aparición de la diabetes tipo 2. Este efecto de restablecimiento de la prolactina o el ritmo de prolactina y glucocorticosteroides, a través de la administración diaria programada de agonistas del receptor de dopamina y agentes que potencian la serotonina también pueden mejorar el estado deprimido.

Administración de agonista(s) de dopamina

La cantidad del/de los agonista(s) de dopamina que va a administrarse a un paciente puede variar, dependiendo, por ejemplo, del peso del paciente y la naturaleza o gravedad de la enfermedad metabólica o los elementos claves de la misma. Una cantidad eficaz del/de los agonista(s) de dopamina puede administrarse en una o más formas de dosificación, o bien simultáneamente o bien en momentos diferentes, y un agonista de dopamina puede administrarse o bien de manera separada o bien junto con otro(s) agonista(s) de dopamina.

Preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina puede(n) administrarse a un paciente que lo necesita en una única dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50,0 mg de agente activo. El intervalo preferido es de 0,02 a 50 mg de agente activo, el intervalo más preferido es de 0,02 a 25 mg de agente activo y el intervalo más preferido es de 0,1 a 25 mg de agente activo.

La administración conjunta de uno o más agonistas de dopamina D_1 con uno o más agonistas D_2 da como resultado efectos sinérgicos en la mejora de uno o más índices metabólicos relacionados con la glucosa o el metabolismo lipídico, y, por tanto, una modificación o regulación mejorada de al menos uno de glucosa y metabolismo lipídico.

La administración del agonista D_2 se programa preferiblemente. El agonista D_2 puede administrarse en un momento predeterminado.

La administración del agonista D_1 se programa preferiblemente. El agonista D_1 se administra en un momento predeterminado. Debido a que el agonista D_1 amplifica el efecto del agonista D_2 conjunto, es ventajoso administrar el agonista D_1 en o aproximadamente el momento de la administración del/de los agonista(s) D_2 conjunto(s), de manera que el periodo de actividad del agonista D_1 en el torrente circulatorio del sujeto tratado se solapa (de hecho,

se solapa preferiblemente tanto como sea posible) con el periodo de actividad del/de los agonista(s) D₂ conjunto(s).

Preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina se administra una vez al día. Más preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina se administran una vez al día por la mañana. Lo más preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina se administran una vez al día en un momento predeterminado para la biodisponibilidad por la mañana en un punto después del máximo en el nivel de prolactina plasmático.

El/los agonista(s) del receptor de dopamina se administran preferiblemente por la mañana desde aproximadamente las 04:00 hasta aproximadamente las 12:00 h. Más preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina se administran por la mañana desde aproximadamente las 05:00 hasta aproximadamente las 12:00 h. Lo más preferiblemente, el/los agonista(s) del receptor de dopamina se administran por la mañana desde aproximadamente las 05:00 hasta aproximadamente las 10:00 h.

Para tratar vertebrados, las dosificaciones de agonistas de dopamina se administran normalmente a lo largo de un periodo que oscila entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 180 días, o mayor (por ejemplo, mayor de o igual a 1 año). Sin embargo, los pacientes, por ejemplo, los pacientes en un estado físico particularmente malo, o los de edad avanzada, pueden requerir un tratamiento más largo, o incluso continuo. Puede ser deseable una duración del tratamiento que supere los seis meses o incluso tratamiento continuo, incluso cuando no se requiera.

La administración de agonistas D₁ y D₂ normalmente conduce a la mejora de al menos un estado o índices indicativos de un trastorno metabólico.

Los métodos dados a conocer en el presente documento se adaptan particularmente al tratamiento de trastornos metabólicos y/o elementos claves de estos trastornos incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o tolerancia alterada a la glucosa), síndrome metabólico o índices (elementos claves) del mismo (perímetro abdominal aumentado, glucosa plasmática en ayunas aumentada, triglicéridos plasmáticos en ayunas aumentados, nivel de lipoproteínas de alta densidad en ayunas aumentado, presión sanguínea aumentada), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular (o elementos claves de la misma tales como arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina plasmática elevada, factores inflamatorios relacionados con el cardiovascular elevados, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión o alta presión sanguínea, niveles de ácidos grasos libres o triglicéridos posprandiales plasmáticos aumentados, estrés oxidativo celular aumentado o indicadores plasmáticos del mismo, estado hipercoagulativo circulante aumentado, enfermedad renal incluyendo insuficiencia renal.

Terapia de combinación con agonistas de dopamina y antidepresivos

Se da a conocer en el presente documento una combinación de un agonista de dopamina y un antidepresivo para tratar pacientes que padecen una enfermedad metabólica y depresión. Sorprendentemente, se ha encontrado que el tratamiento de combinación de tales pacientes se potencia de manera inesperada cuando un agonista de dopamina se administra en un primer momento predeterminado del día y un antidepresivo se administra en un segundo momento predeterminado diferente del día, en comparación con la administración del agonista de dopamina y el antidepresivo en el mismo momento del día.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 y depresión, en la que se administra bromocriptina en un primer momento predeterminado del día por la mañana y se administra el antidepresivo que potencia la serotonina en un segundo momento predeterminado del día por la noche. Un momento predeterminado preferido del día para administrar el agonista de dopamina, por ejemplo, cuando se usa en combinación con el antidepresivo, es por la mañana, por ejemplo, de 04:00 a 12:00 h, preferiblemente en el plazo de 1-2 horas y, más preferiblemente, en el plazo de 30 minutos tras despertarse. Un momento predeterminado preferido para administrar el antidepresivo, por ejemplo, cuando se usa en combinación con el agonista de dopamina, es por la noche, por ejemplo, de 20:00 a 24:00 h, preferiblemente en el plazo de 1-2 horas y, más preferiblemente, en el plazo de 30 minutos de la hora de acostarse.

En determinadas realizaciones, el agonista de dopamina se administra en un primer momento predeterminado del día y el antidepresivo se administra en un segundo momento predeterminado diferente del día, administrando una única forma de dosificación que contempla la liberación del agonista de dopamina y un antidepresivo en momentos diferentes tras la administración. Por tanto, tras la administración, una forma de dosificación puede liberar en primer lugar el antidepresivo, seguido varias horas después por la liberación del agonista de dopamina. Una forma de dosificación de este tipo se toma preferiblemente a la hora de acostarse para producir la introducción a la circulación del antidepresivo a alrededor de la hora de acostarse (alrededor de 22:00 a 24:00 h) y la introducción a la circulación del agonista de dopamina entre las 04:00 y las 12:00 h producirá el efecto beneficioso deseado sobre los trastornos metabólicos y la depresión. Alternativamente, tras la administración, una forma de dosificación puede liberar en primer lugar el agonista de dopamina, seguido varias horas después por la liberación del antidepresivo. Una forma de dosificación de este tipo se toma preferiblemente por la mañana, más preferiblemente tras despertarse, por ejemplo, de 04:00 a 12:00 h para producir la introducción a la circulación del agonista de dopamina y la introducción

del antidepresivo varias horas después, por ejemplo, a alrededor de la hora de acostarse (alrededor de 22:00 a 24:00 h).

Se da a conocer una composición, por ejemplo, una forma de dosificación, que comprende un primer agente activo y un segundo agente activo, en la que dichos agentes activos se liberan en momentos sustancialmente diferente tras la administración de la forma de dosificación. Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar bromocriptina seguido por la liberación del antidepresivo que potencia la serotonina varias horas después. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar el antidepresivo que potencia la serotonina seguido por la liberación de bromocriptina varias horas después. En determinadas realizaciones, los agentes activos primero y segundo se liberan sustancialmente, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 horas de separación tras la administración de la forma de dosificación. En determinadas realizaciones, los agentes activos primero y segundo se liberan sustancialmente con 1-4, 1-6, 1-8, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18, 1-20, 2-4, 2-6, 2-8, 2-10, 2-12, 2-14, 2-16, 2-18, 2-20, 3-6, 3-8, 3-10, 3-12, 3-14, 3-16, 3-18, 3-20, 4-8, 4-10, 4-12, 4-14, 4-16, 4-18, 4-20, 6-10, 6-12, 6-14, 6-16, 6-18, 6-20, 8-10, 8-12, 8-14, 8-16, 8-18, 8-20, 10-12, 10-14, 10-16, 10-18, 10-20, 12-14, 12-16, 12-18, 12-20, 14-16, 14-18, 14-20, 16-18, 16-20 ó 18-20 horas de separación tras la administración de la forma de dosificación. En una realización preferida dicho primer agente activo es el antidepresivo, dicho segundo agente activo es el agonista de dopamina y dichos agentes activos se liberan con 4-12 horas de separación. En determinadas realizaciones dicho primer agente activo es el agonista de dopamina, dicho segundo agente activo es un antidepresivo y dichos agentes activos se liberan con 12-16 horas de separación. Más preferiblemente cada una de dichas formas de dosificación mencionadas anteriormente contempla el primer agente activo que va a liberarse en el plazo de 2 horas tras la administración de la forma de dosificación. Además, se prefieren formas de dosificación en las que dicho primer agente es el antidepresivo que se libera en el plazo de 2 horas tras la administración y dicho segundo agente activo es el agonista de dopamina que se libera en el plazo 2 horas tras despertarse, cuando dicha forma de dosificación se administra a la hora de acostarse.

En determinadas realizaciones, el agonista de dopamina y el antidepresivo son para la administración en cantidades que juntas constituyen una cantidad terapéuticamente para tratar diabetes tipo 2 y depresión, pero que no constituirían por separado una cantidad terapéutica, es decir, o bien una o bien ambas de la(s) cantidad(es) del agonista de dopamina y el antidepresivo para la administración a una cantidad inferior al umbral.

Administración de antidepresivos

La administración terapéutica de antidepresivos se conoce bien en la técnica. Los ejemplos de antidepresivos y la guía para su uso para tratar la depresión se encuentran, por ejemplo, en Baldessarini, R.J., (2006), *Drug Therapy of Depression and Anxiety*, capítulo 17 en Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, undécima edición, Brunton, L.L., *et al.* (ed.), Magraw-Hill, Nueva York, páginas 429-459. Los agentes antidepresivos que potencian la serotonina para el tratamiento de combinación con bromocriptina incluyen los ISRS, serotonina, 5-hidroxitriptófano y triptófano, compuestos tricíclicos, por ejemplo, fenotiazinas, compuestos tricíclicos de aminas terciarias y compuestos tricíclicos de aminas secundarias y antidepresivos atípicos. Los ejemplos de los ISRS incluyen, sin limitación, fluoxetina y paroxetina. Los ejemplos de compuestos tricíclicos de aminas terciarias incluyen, sin limitación, amitriptilina, doxepina, imipramina y trimipramina. Los ejemplos de compuestos tricíclicos de aminas secundarias incluyen, sin limitación, amoxapina, desipramina y nortriptilina. Los ejemplos de antidepresivos atípicos (incluyendo antipsicóticos atípicos, véase Baldessarini *et al.*, *Pharmacotherapy of Psychosis and Mania*, capítulo 18, págs. 461-500 en Goodman & Gilman, mencionado anteriormente incluyen, sin limitación, duloxetina y mirtazapina.

Ejemplos

El siguiente ejemplo representa determinadas realizaciones de la invención. El ejemplo es sólo ilustrativo y no se pretende que limite la invención.

Ejemplo 1: efecto de la administración matutina una vez al día del agonista del receptor de dopamina D₂ sobre la tasa de notificación de acontecimientos adversos de depresión, tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos e hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Una gran proporción de sujetos con diabetes tipo 2 tiene enfermedad cardiovascular (aproximadamente el 65% de sujetos con diabetes tipo 2 muere de acontecimientos relacionados con enfermedades cardiovasculares) y aproximadamente el 30% tiene alguna forma de depresión. Se evaluó el impacto de Cycloset (una formulación de liberación rápida de mesilato de bromocriptina) sobre la hiperglucemia, la tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos y la tasa de notificación de acontecimientos adversos de depresión en una amplia población de sujetos con diabetes tipo 2, de los que muchos tenían factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y muchos diagnosticados con depresión en el registro del estudio.

Se realizó un estudio multicéntrico de 52 semanas, doble ciego, 2:1 aleatorizado en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían un régimen terapéutico contra la diabetes que consistía en dieta o no más de dos agentes

hipoglucémicos o insulina con o sin un agente oral adicional que se aleatorizaron para el tratamiento con Cycloset (valorado desde 1,6 mg/día hasta una dosis tolerada máxima de hasta 4,8 mg diarios; n= 2,054), o placebo (n= 1,016) (el ensayo de seguridad de Cycloset). Se les dieron instrucciones a los sujetos de tomar su fármaco de estudio (Cycloset o placebo) una vez al día por la mañana tras despertarse. Si el sujeto no se tomaba el fármaco de estudio en el plazo de dos horas tras despertarse, se le dieron instrucciones al sujeto de saltarse esa dosis del día y reanudar la administración de dosis a la mañana siguiente. Se les dieron instrucciones a los sujetos que tomaban antidepressivos que potencian la serotonina de tomar tales medicaciones por la noche a menos que estuviera contraindicado por una práctica médica razonable o el etiquetado del fármaco. Los criterios de inclusión incluían sujetos con una edad de 30-80 con diabetes tipo 2, una HbA1c de $\leq 10,0$ y un IMC ≤ 43 . Se registraron todos los acontecimientos adversos por el personal del sitio de investigación a partir del archivo de historias clínicas, la información derivada del sujeto o individuos de atención sanitaria asociados con el sujeto asociados con el acontecimiento, según el protocolo de estudio especificado y la declaración de consentimiento informado del sujeto y de conformidad con las recomendaciones de la ICH (por sus siglas en inglés) y las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Los criterios de valoración primarios y secundarios fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento adverso grave (SAE) de cualquier causa y SAE cardiovascular (compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva), respectivamente, que se adjudicaron mediante un comité de revisión independiente. Además, se realizó un análisis especificado previamente de las diferencias entre tratamientos en la HbA1c tras 24 semanas de terapia entre una subpoblación de sujetos que recibían metformina y sulfonilurea y la HbA1c de $\geq 7,5$ en la referencia.

Hubo 176 sujetos con Cycloset y 98 con placebo que experimentaron un SAE, que proporcionaron una razón de tasas de 0,88 y un cociente de riesgos instantáneos de SAE de todas las causas de 1,023 (límite de confianza unilateral del 96% de 1,27). Hubo 31 (1,5%) SAE cardiovasculares en el grupo del Cycloset y 30 (3,0%) acontecimientos en el grupo del placebo dando como resultado el 42% de reducción de desenlaces cardiovasculares en sujetos tratados con Cycloset frente al placebo (CRI = 0,58, 95% IC: 0,35 - 0,96; P = 0,036). La razón de tasas de incidencias para cada uno de los componentes del material compuesto cardiovascular fue de menos de 1,0. Entre la subpoblación de sujetos tratados con metformina y sulfonilurea, el tratamiento con Cycloset (n= 121) dio como resultado una reducción de la HbA1c de -0,674 desde la referencia frente a un aumento para el placebo (n = 71) de 0,015 para dar un cambio ajustado al placebo desde la referencia de -0,69 (P < 0,0002). De estos sujetos tratados con Cycloset, el 39% (frente al 11% del placebo) alcanzó el objetivo de la Asociación Americana de Diabetes de HbA1c $\leq 7,0$ (P < 0,0007) y el 53% (frente al 21% del placebo) experimentó una reducción mínima en la HbA1c desde la referencia de 0,7 (p < 0,0001).

El Cycloset redujo significativamente el riesgo para el criterio de valoración del acontecimiento adverso cardiovascular adjudicado a priori y era comparable al placebo para todos los otros acontecimientos adversos graves para la población completa del estudio. Entre los individuos controlados de manera inadecuada con metformina y sulfonilurea, las 24 semanas de terapia con Cycloset mejoraron significativamente el control glucémico en relación con el placebo.

El Cycloset tuvo un beneficio estadísticamente significativo sobre el criterio de valoración compuesto de ECV especificado previamente de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva (el 42% de reducción de riesgo [RR]; p = 0,036). Otro análisis incluye un análisis a posteriori de este ensayo de seguridad de Cycloset que evalúa el efecto de Cycloset sobre el tiempo hasta la primera aparición de acontecimientos cardiovasculares adversos graves (MACE) definido como el compuesto por IM, accidente cerebrovascular y muerte por ECV y análisis planificado adicional de la influencia de Cycloset sobre el criterio de valoración compuesto de ECV estratificado por la mediana de referencia de la HbA1c. Se estimaron las estimaciones de riesgo de ECV como un cociente de riesgos instantáneos [CRI] y un intervalo de confianza del 95% [IC] basándose en la regresión de riesgos proporcionales de Cox. El Cycloset tuvo un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por ECV (55% de RR; p = 0,049). Entre los sujetos con HbA1c $\leq 7,0$ hubo menos ECV con Cycloset (15, n = 1219) en comparación con el placebo (18, n = 615). Para aquellos con HbA1c $> 7,0$ también hubo menos acontecimientos ECV con Cycloset (16, n = 830) en comparación con el placebo (12, n = 400). El CRI del criterio de valoración compuesto de ECV para sujetos con una referencia de HbA1c de $\leq 7,0$ ó $> 7,0$ fue de 0,48 (IC del 95% 0,24 - 0,95) o 0,74 (IC del 95% 0,35 - 1,56), respectivamente. De manera adicional, la reducción beneficiosa en el criterio de valoración compuesto de ECV fue evidente independientemente de la edad, género o raza. El Cycloset redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares. La reducción de riesgo macrovascular para el criterio de valoración compuesto cardiovascular especificado previamente fue evidente incluso entre sujetos con buen control glucémico.

El número de acontecimientos adversos relacionados con la depresión, el trastorno de adaptación, el estado de ánimo deprimido y el intento de suicidio, y el número de acontecimientos adversos graves relacionados con la depresión, el suicidio y el intento de suicidio se presentan en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Acontecimientos adversos notificados	Cycloset (2054 sujetos)	Placebo (1016 sujetos)
Depresión	13	12
Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido	0	1
Estado de ánimo deprimido	2	1
Intento de suicidio	0	2
Acontecimientos adversos graves notificados	Cycloset	Placebo
Depresión	2	0
Suicidio	1	0
Intento de suicidio	0	1
TOTALES	Cycloset	Placebo
n.º de acontecimientos adversos graves o adversos notificados	18	17
% de sujetos que informan	0,87 (18/2054)	1,67 (17/1016)

Sujetos con diabetes tipo 2 expuestos a Cycloset experimentaron acontecimientos adversos relacionados con depresión a una tasa del 48% menos que cuando se expusieron al placebo.

La incidencia de informes de acontecimientos adversos para depresión, síntomas relacionados con la depresión, suicidio e intentos de suicidio se redujo de manera sustancial entre los sujetos con diabetes tipo 2 tratados con Cycloset frente al placebo. Además, el control glucémico se mejoró significativamente en el grupo del Cycloset frente al grupo de control del placebo, tal como se evidenció en parte por una reducción relativa en el nivel de HbA1c.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 y depresión, en la que se administra bromocriptina en un primer momento predeterminado del día por la mañana y el antidepresivo que potencia la serotonina se administra en un segundo momento predeterminado del día por la noche.
3. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso según la reivindicación 1, en la que el primer momento predeterminado del día es tras despertarse.
- 10 3. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso según la reivindicación 1, en la que el primer momento predeterminado del día está entre las 04:00 y las 12:00 h.
4. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso según la reivindicación 1, en la que el segundo momento predeterminado del día es en el plazo de 1-2 horas antes de la hora de acostarse.
- 15 5. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso según la reivindicación 1, en la que el segundo momento predeterminado del día está entre las 20:00 y las 24:00 h.
6. Combinación terapéuticamente eficaz de bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina para su uso según la reivindicación 1, en la que el antidepresivo que potencia la serotonina se administra en una cantidad inferior al umbral.
- 20 7. Forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar bromocriptina seguido por la liberación del antidepresivo que potencia la serotonina varias horas después.
- 25 8. Forma de dosificación que comprende bromocriptina y un antidepresivo que potencia la serotonina, en la que dicha forma de dosificación libera en primer lugar el antidepresivo que potencia la serotonina seguido por la liberación de bromocriptina varias horas después.