



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 383**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01203170 .4**
96 Fecha de presentación : **20.06.1996**
97 Número de publicación de la solicitud: **1174135**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende pioglitazona y glimepirida para uso en el tratamiento de diabetes.**

30 Prioridad: **20.06.1995 JP 7-153500**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2009

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Ikeda, Hitoshi;**
Sohda, Takashi y
Odaka, Hiroyuki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 327 383 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

Composición farmacéutica que comprende pioglitazona y glimepirida para uso en el tratamiento de diabetes.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un mejorador de la sensibilidad a la insulina en combinación con uno o más de otros antidiabéticos que difieren en el mecanismo de acción de dicho mejorador.

10 En años recientes, la patología de la diabetes se ha llegado a comprender más y mejor y, en paralelo, se han desarrollado los fármacos específicos para los estados patológicos respectivos. En consecuencia han aparecido uno detrás de otro una variedad de fármacos que tienen nuevos mecanismos de acción.

15 Los mejoradores de la sensibilidad a la insulina también conocidos como desbloqueantes de la resistencia a la insulina, ya que tienen la acción de normalizar la función del receptor de insulina incapacitado, están siendo objeto de gran atención en estos años.

20 En relación con estos mejoradores de la sensibilidad a la insulina, se ha desarrollado un compuesto muy útil que es la pioglitazona [Fujita *et al.*, Diabetes, 32, 804-810, 1983, documento JP-A S55(1980)-22636 (EP-A 8203), documento JP-A S61 (1986)-267580 (EP-A 193256)]. La pioglitazona restaura la función del receptor de insulina incapacitado para normalizar la distribución desigual de los transportadores de glucosa en las células, los sistemas enzimáticos principales asociados con el glucometabolismo, tal como la glucoquinasa, y los sistemas enzimáticos asociados con el metabolismo de lípidos, tal como la lipasa de las lipoproteínas. Como resultado, la resistencia a la insulina se desbloquea para mejorar la tolerancia a la glucosa, y bajar las concentraciones en el plasma de los lípidos neutros y los ácidos grasos libres. Ya que estas acciones de la pioglitazona son comparativamente graduales y el riesgo de efectos secundarios en la administración a largo plazo es también bajo, este compuesto es útil para los pacientes obesos de los que se presume que pudieran ser altamente insulino-resistentes.

30 Los mejoradores de la sensibilidad a la insulina como CS-045, los derivados de la tiazolidinadiona y los derivados sustituidos de la tiazolidinadiona se han descrito también para usarse en combinación con la insulina, documento [JP-A H4(1992)-66579, documento JP-A H4(1992)-69383, documento JP-A H5(1993)-202042]. Clinic All Around vol.43, 1994, páginas 2615-2621, menciona la combinación de sulfonilurea y un fármaco que mejora la resistencia de insulina, incluyendo pioglitazona, ciglitazona y CS 045. Whitcomb *et al.* "Thiazolidinediones", Expert Opin. Invest. Drugs, vol. 4, n° 12, 1995 páginas 1299-1309 describe una combinación de troglitazona y glibenclamida. Sin embargo, la composición farmacéutica de la presente invención que tiene una combinación específica es desconocida.

35 La diabetes es una enfermedad crónica con manifestaciones patológicas diversas y está acompañada por trastornos del metabolismo de los lípidos y trastornos circulatorios así como trastornos del glucometabolismo. Como resultado, en muchos casos la diabetes tiende a progresar vinculada a varias complicaciones. Así que es necesario seleccionar el fármaco de elección para el estado de enfermedad prevaleciente en cada caso individual. Sin embargo, esta selección está a menudo dificultada en el marco clínico ya que el empleo único de cada fármaco individual no es capaz de producir efectos suficientes en algunos estados de enfermedad y hay varios problemas tales como los efectos secundarios que son causados por un aumento de la dosis o una administración a largo plazo.

40 En vista del estado de la técnica anterior, los inventores de la presente invención investigaron para desarrollar anti-diabéticos que virtualmente no causaran reacciones adversas ni siquiera en la administración a largo plazo y pudieran ser eficaces para un gran colectivo de la población diabética. Como consecuencia, descubrieron que el anterior objeto puede conseguirse usando un mejorador de la sensibilidad a la insulina, tal como el fármaco descrito anteriormente en combinación con otros antidiabéticos que difieren en el mecanismo de acción de dicho mejorador, y consecuentemente han llevado a cabo la presente invención.

50 Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida.

55 La composición farmacéutica como se definió anteriormente, que es para la profilaxis o tratamiento de la diabetes.

El término "mejorador de la sensibilidad a la insulina" como se usa en esta memoria significa cualquiera y todos los fármacos que restauran la función disminuida del receptor de insulina para desbloquear la resistencia a la insulina y consiguientemente mejorar la sensibilidad a la insulina.

60 Las sales farmacológicamente aceptables de la pioglitazona están ejemplarizadas por las sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

65 Ejemplos preferidos de sales con bases inorgánicas incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc., sales con metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, etc., y sales con aluminio, amonio, etc.

Ejemplos preferidos de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, N,N-dibenciletildiamina, etc.

ES 2 327 383 T3

Ejemplos preferidos de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

5 Ejemplos preferidos de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.

10 Ejemplos preferidos de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, etc., y ejemplos preferidos de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

La sal farmacológicamente aceptable de la pioglitazona es preferiblemente una sal con un ácido inorgánico, más preferiblemente una sal con ácido clorhídrico. Especialmente, la pioglitazona es usada preferiblemente en la forma de sal con ácido clorhídrico.

15 La pioglitazona o una sal de la misma puede producirse según, por ejemplo, métodos descritos en el documento JPA S55 (1980)-22636 (EP-A-8203), etc. o métodos análogos a los mismos.

20 Los mejoradores de la secreción de la insulina son fármacos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas. Ejemplos de mejoradores de la secreción de insulina incluyen las sulfonilureas (SU). Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas transmitiendo señales de secreción de insulina por medio de receptores de SU en las membranas celulares.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden la pioglitazona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de secreción de insulina glimepirida, ambos proporcionados según la presente invención, pueden respectivamente usarse mezclando los respectivos componentes activos todos juntos o independientemente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. fisiológicamente aceptable y administrando la mezcla o las mezclas por vía oral o no oral como una composición farmacéutica. Cuando los componentes activos están formulados independientemente, las formulaciones respectivas pueden ser extemporáneamente mezcladas usando un diluyente o semejante, y administradas, o pueden ser administradas independientemente, la una de la otra ya sea al mismo tiempo o a intervalos establecidos al mismo sujeto.

30 La forma de la dosis para la susodicha composición farmacéutica incluye formas tales de dosificación oral como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, etc. y formas de dosificación no orales tales como inyectables (por ejemplo inyectables subcutáneos, intravenosos, intramusculares e intraperitoneales), infusiones de gota a gota, formas de aplicación externas (por ejemplo preparaciones para pulverizador nasal, preparaciones trasdérmicas, ungüentos etc.), y supositorios (por ejemplo supositorios rectales y vaginales).

40 Estas formas de dosificación pueden fabricarse por la técnica conocida *per se* convencionalmente usada en los procedimientos farmacéuticos. Los procedimientos específicos de fabricación son como se describen a continuación.

45 Para fabricar una forma de dosificación oral, se añade un excipiente (por ejemplo lactosa, sacarosa, almidón, manitol, etc.) un dispersante (por ejemplo carbonato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, etc.) un aglutinante (por ejemplo α -almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc.), y un lubricante (por ejemplo talco, estearato magnésico, polietilenglicol 6000 etc.) por ejemplo se añaden al componente o componentes activos y la composición resultante se comprime. Cuando es necesario, el producto comprimido se recubre, por la técnica conocida, para enmascarar el sabor o para disolución entérica o liberación retardada. El material de recubrimiento que puede usarse incluye, por ejemplo, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polioxietilenglicol, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y Eudragit (Rohm & Haas, Alemania, copolímero metacrílico-acrílico).

50 Los inyectables pueden fabricarse típicamente por el procedimiento siguiente. El componente o los componentes activos se disuelven, suspenden o emulsionan en un vehículo acuoso (por ejemplo agua destilada, solución fisiológica salina, solución de Ringer, etc.) o un vehículo oleoso (por ejemplo aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, etc. o propilenglicol) junto con un dispersante (por ejemplo Tween 80 (Atlas Powder, U.S.A.), HCO 60 (Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato sódico, etc.), un conservante (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente isotónico (por ejemplo cloruro sódico, glicerol, sorbitol, glucosa, azúcar invertido, etc.) y otros aditivos. Si se desea, un solubilizante (por ejemplo salicilato sódico, acetato sódico, etc.) un estabilizante (por ejemplo albúmina de suero humano), un agente calmante (por ejemplo cloruro de benzalconio, hidrocioruro de procaína, etc.) y otros aditivos pueden también añadirse.

60 Una forma de dosificación para aplicación externa puede fabricarse procesando el componente o los componentes activos en una composición sólida, semisólida o líquida. Para fabricar una composición sólida, por ejemplo, el componente o componentes activos, como tales o mezclados con un excipiente, (por ejemplo lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.), un espesante (por ejemplo gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros acrílicos, etc.), etc., se procesan en polvo. La composición líquida puede fabricarse sustancialmente en la misma forma que los inyectables mencionados anteriormente. La composición semisólida se proporciona preferiblemente en un gel acuoso o aceitoso o en forma de ungüento. Estas composiciones pueden opcionalmente contener un agente de control del pH (por ejemplo ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, etc.), y un

conservante (por ejemplo los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etc.), entre otros aditivos.

Los supositorios pueden fabricarse procesando el componente activo o componentes en una composición aceitosa o acuosa, tanto si es sólido, semisólido o líquido. La base oleaginosa que se puede usar incluye, por ejemplo, glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo manteca de cacao, Witepsols (Dinamit-Nobel), etc.], ácidos grasos de cadena media [por ejemplo Migriols (Dinamit-Nobel), etc.], aceites vegetales (por ejemplo aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de algodón, etc.), etc. Las bases solubles en agua incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, etc. Las bases hidrófilas incluyen, por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, y polímeros acrílicos, etc.

La composición farmacéutica de la presente invención es baja en toxicidad y puede usarse con seguridad en mamíferos (por ejemplo seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos).

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención puede determinarse apropiadamente por referencia a las dosis recomendadas para los componentes activos respectivos y pueden seleccionarse apropiadamente según el paciente, la edad del paciente y su peso corporal, su estado clínico actual, el tiempo de administración, la forma farmacéutica de la dosis, el método de administración, y la combinación de los componentes activos, entre otros factores. Por ejemplo, la dosis del mejorador de la sensibilidad a la insulina para un adulto puede seleccionarse del intervalo de dosis clínica oral de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal (preferiblemente 0,05 a 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal) o del intervalo de dosis clínica parenteral de 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal (preferiblemente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal (más preferiblemente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal)). El otro componente activo o componentes que tienen diferentes modos de acción para el uso en combinaciones pueden también usarse en intervalos de dosis seleccionados por referencia a los intervalos de dosis clínicas recomendadas respectivas. La frecuencia preferida de administración es 1 a 3 veces al día.

Las proporciones de los componentes activos en la composición farmacéutica de la presente invención pueden seleccionarse apropiadamente según el paciente, la edad del paciente y su peso corporal, su estado clínico actual, el tiempo de administración, la forma de dosificación, el método de administración, y la combinación de los componentes activos, entre otros factores.

La composición farmacéutica de la presente invención muestra un efecto sinérgico marcado cuando se comparan sus efectos con la administración de cada componente activo por separado. Por ejemplo, cuando se comparó la acción de cada ingrediente activo en la rata obesa diabética Wistar, con obesidad genética, con los efectos observados después de su administración conjunta, se observó una marcada mejoría en la hiperglucemia y en la reducción a la tolerancia a la glucosa. De esta forma, la composición farmacéutica de la presente invención reduce la concentración de glucosa en los diabéticos más eficazmente que lo hace la administración de cada componente por separado y, por lo tanto, puede ventajosamente usarse en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones diabéticas.

Adicionalmente, puesto que la composición farmacéutica de la presente invención muestra suficiente eficacia con dosis reducidas de los componentes cuando se compara con la administración de cualquiera de los componentes activos por separado, los efectos secundarios de los componentes respectivos (por ejemplo, trastornos gastrointestinales tales como diarreas etc.) pueden reducirse.

El siguiente ejemplo de trabajo se intenta meramente que ilustre como referencia la presente invención en más detalle pero no está dentro del alcance de la invención.

Ejemplo de trabajo

50 Comprimidos

	(1)	Hidrocloruro de pioglitazona	10 mg
	(2)	Glibenclamida	1,25 mg
55	(3)	Lactosa	86,25 mg
	(4)	Almidón de maíz	20 mg
60	(5)	Polietilenglicol	2,5 mg
	(6)	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
	(7)	Carmelosa de calcio	5,5 mg
65	(8)	Estearato de magnesio	0,5 mg

130 mg (por comprimido)

ES 2 327 383 T3

Se mezclan bien las cantidades totales de (1), (2), (3), (4) y (5), dos tercios de las cantidades de (6) y (7), y la mitad de la cantidad de (8) y se granulan de manera convencional. Se añade entonces el resto de (6), (7) y (8) a los gránulos, que se mezclan bien y la composición total se comprime con una máquina de comprimir. La dosis para un adulto es de 3 comprimidos/día, para tomar de 1 a 3 dosis.

5

La composición farmacéutica de la presente invención muestra un potente efecto depresor de la hiperglucemia diabética y es útil en la profilaxis y tratamiento de la diabetes. Además, esta composición farmacéutica es útil en el tratamiento y profilaxis de las complicaciones diabéticas tales como la neuropatía diabética, nefropatía, retinopatía, macroangiopatía, y osteopenia. Adicionalmente, por medio de la selección apropiada de los tipos de fármacos usados como componentes, ruta de administración, dosis etc. según el estado clínico, puede esperarse eficacia hipoglucémica en la terapia a largo plazo con un riesgo extremadamente bajo de efectos secundarios.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica que comprende un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el mejorador de la sensibilidad a la insulina y el mejorador de la secreción de la insulina se formulan conjuntamente.

10 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el mejorador de la sensibilidad a la insulina y el mejorador de la secreción de la insulina se formulan independientemente para la administración independiente uno de otro, tanto para administración simultánea o para intervalos sucesivos al mismo paciente.

15 4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la profilaxis o tratamiento de la diabetes.

5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la profilaxis o tratamiento de las complicaciones diabéticas.

20 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el mejorador de la sensibilidad a la insulina es la sal de la pioglitazona con ácido clorhídrico.

25 7. El uso de un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida, para la fabricación de una composición farmacéutica para la profilaxis y tratamiento de la diabetes.

30 8. El uso de un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida, para la fabricación de una composición farmacéutica para la profilaxis y tratamiento de las complicaciones diabéticas.

35 9. El uso de un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida, para la fabricación de formulaciones en donde el mejorador a la sensibilidad de la insulina y el mejorador de la secreción de insulina se formulan independientemente, para ser administrados independientemente para administración simultánea o para intervalos sucesivos al mismo paciente, para la profilaxis y tratamiento de la diabetes.

40 10. El uso de un mejorador de la sensibilidad a la insulina seleccionado de la pioglitazona, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en combinación con el mejorador de la secreción de insulina glimepirida, para la fabricación de formulaciones en donde el mejorador de la sensibilidad a la insulina y el mejorador de la secreción de insulina se formulan independientemente, para ser administrados independientemente para administración simultánea o para intervalos sucesivos al mismo paciente, para la profilaxis y tratamiento de las complicaciones diabéticas.

45 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el mejorador de la sensibilidad a la insulina es la sal de la pioglitazona con el ácido clorhídrico.

50

55

60

65