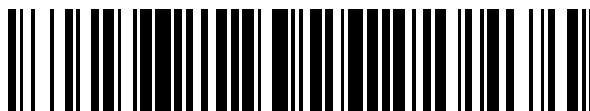


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 165**

51 Int. Cl.:

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03792272 .1**

96 Fecha de presentación: **06.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1526894**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Uso de un agonista de PPAR-alfa para tratar la ganancia de peso asociada con un tratamiento con un agonista de PPAR-Gamma**

30 Prioridad:  
**08.08.2002 EP 02291994**  
**14.11.2002 EP 02292830**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.04.2012**

73 Titular/es:  
**FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED**  
**ANN GROVE**  
**CARRIGHTWOHILL CORK, IE**

72 Inventor/es:  
**JUNIEN, Jean-Louis;**  
**EDGAR, Alan y**  
**CHAPUT, Evelyne**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 379 165 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

5      Uso de un agonista de PPAR-alfa para tratar la ganancia de peso asociada con un tratamiento con un agonista de PPAR-Gamma

10     La presente invención se refiere al uso de fenofibrato para tratar pacientes que sufren ganancia de peso asociada con un tratamiento de rosiglitazona.

15     Durante la última década se han realizado grandes avances en el tratamiento de la diabetes. Aunque a principios de la década de 1990 sólo se disponía de una clase de medicamentos orales (sulfonilureas) para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, se han desarrollado nuevas clases de agentes antidiabéticos orales. La clase de medicamentos de tiazolidindiona se introdujo por primera vez en EE.UU. cuando se comercializó la troglitazona a principios de 1997. La rosiglitazona, aprobada por la FDA durante la primavera de 1999, fue la segunda tiazolidindiona en comercializarse en EE.UU. Similar a la troglitazona, la rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina a través de la activación de los receptores gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) en tejidos adiposos y músculos esqueléticos.

20     La diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) es una forma de diabetes en la que el uso de insulina no es terapia de primera línea. Se produce principalmente en adultos, en los que se dispone de insulina para usar, aunque exista un defecto en el uso mediado por insulina y el metabolismo de la glucosa y los tejidos periféricos. Para algunas personas con diabetes, una mutación en los genes que codifican insulina, receptor de insulina y/o factores de transducción de la señal mediados por la insulina conduce a una insulina ineficaz y/o efectos mediados por la insulina ineficaces, lo que altera el uso o el metabolismo de la glucosa.

25     La fisiopatología de la diabetes mellitus no dependiente de insulina consiste en tres componentes principales, (1) resistencia a la insulina periférica, (2) incremento de la producción de glucosa hepática y (3) alteración de la secreción de insulina. Se ha dedicado una intensa investigación a cada una de estas áreas, de forma independiente, con el fin de determinar qué anomalía es primaria y cuál es secundaria.

30     Al centrarse en la resistencia a la insulina periférica, el fármaco de elección es una tiazolidindiona, que es un tipo de agente de sensibilización a la insulina.

35     Se ha demostrado que la serie química de la tiazolidindiona invierte la resistencia a la insulina en pacientes con DMNDI y alteración de la tolerancia a la glucosa y puede potenciar la acción de la insulina en numerosos modelos de roedores genéticos y adquiridos. Los efectos antihiper glucémicos de las tiazolidindionas son el resultado de la capacidad para incrementar la eliminación de la glucosa dependiente de insulina y reducir la producción de glucosa hepática. Se cree que, mediante potenciación de la acción de la insulina, el tratamiento con tiazolidindiona tiene como resultado euglucemia a un nivel de insulina en circulación bajo. A este respecto, los estudios clínicos realizados con roedores y con seres humanos normales y diabéticos no han revelado hipoglucemia como complicación de la terapia con tiazolidindiona. Por otro lado, la administración de estos fármacos a animales diabéticos normales o con déficit de insulina no alteró la glucosa en plasma ni la tolerancia a la insulina o a la glucosa, aunque, no obstante, aumentó la sensibilidad a la insulina.

45     Se piensa que los efectos de las tiazolidindionas sobre la eliminación de la glucosa son el resultado de la sensibilización a la insulina, lo que indica una absoluta necesidad de insulina. Los tratamientos con tiazolidindiona se basan en la suposición de que si mejora la resistencia a la insulina periférica, se aliviará la producción de glucosa hepática y la alteración de la secreción de la insulina a su debido tiempo.

50     Se ha observado que la rosiglitazona aumentaba acusadamente la ganancia de peso corporal (E Chaput y col., Biochem Biophys Res Commun 2000 May 10; 271 (2): 445-50). Este efecto secundario hace de la monoterapia con rosiglitazona una medida profiláctica no deseable en el tratamiento de la DMNDI.

55     Como ya se ha explicado, la rosiglitazona es un activador o agonista del PPAR $\gamma$ . En la presente invención, el término agonista o activador se usa de igual forma para designar un compuesto que puede activar un receptor PPAR.

60     El PPAR $\gamma$  es un subtipo de la familia de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma). El PPAR $\gamma$  se expresa predominantemente en tejido adiposo blanco en roedores. Su expresión se induce pronto durante el curso de diferenciación de varias líneas celulares de preadipocitos. En fibroblastos, la expresión forzada de PPAR $\gamma$  en presencia de un agonista tal como una tiazolidindiona tiene como resultado la diferenciación en un fenotipo de adipocitos.

65     Otros activadores de PPAR son fármacos eficaces para mejorar las anomalías metabólicas que relacionan la hipertrigliceridemia con la diabetes, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la aterosclerosis.

Entre ellos, los fibratos se pueden citar con activadores o agonistas de PPAR $\alpha$ .

El PPAR $\alpha$  es otro subtipo de la familia de los PPAR. El PPAR $\alpha$  se expresa principalmente en tejidos que catabolizan cantidades altas de ácidos grasos, como el hígado, el corazón y el tejido adiposo marrón. Los PPAR activados forman heterodímeros con el RXR (receptor del retinoide X) y el heterodímero se une a un elemento de respuesta específico, denominado PPRE (elemento de respuesta a PPAR), en las regiones reguladoras en los genes diana y, en consecuencia, altera su transcripción. La mayoría de los genes cuya expresión está bajo el control del código de PPAR $\alpha$  para proteínas implicadas en el metabolismo lipídico intra y extracelular, tal como acil CoA oxidasa, acil-CoA sintetasa y apolipoproteínas A-I, A-II y C-III.

Se ha dado a conocer que los fibratos disminuyen los triglicéridos en plasma y los niveles de colesterol, y que son beneficiosos en la prevención de la cardiopatía isquémica en individuos con dislipidemia. Asimismo, pueden producir una modesta disminución de los niveles elevados de fibrinógeno y PAI-1. Los compuestos de fibrato, por ejemplo gemfibrozilo, fenofibrato, benzofibrato y ciprofibrato, elevan el nivel de colesterol HDL en plasma.

Los procedimientos y composiciones presentadas como útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 con moduladores de PPAR se divulgan en el documento WO98/05331. Este documento divulga, en particular, una composición para tratar la diabetes de tipo 2 o la enfermedad cardiovascular con afecciones diabéticas o prediabéticas, que comprende un agonista de PPAR $\gamma$  y un agonista de PPAR $\alpha$ . Se ha demostrado que la administración simultánea de ácido fenofibrato y BRL 49653 da lugar a efectos más pronunciados sobre los perfiles de triglicéridos en plasma que la administración de cualquiera de los agentes por separado.

El perfil farmacológico de un activador de PPAR $\alpha$ , fenofibrato y un activador de PPAR $\gamma$ , rosiglitazona, se comparó (E Chaput y col., *Biochem Biophys Res Commun* 2000 May 10; 271 (2):445-50) sobre los parámetros en suero, la expresión del gen diana y la ganancia de peso corporal en ratas Zucker grasas (fa/fa) y ratones db/db, así como su asociación en ratones db/db. El fenofibrato modificó fielmente la expresión de los genes respondedores a PPAR $\alpha$ . La rosiglitazona aumentó el ARNm de aP2 en tejido adiposo en ambos modelos, al tiempo que aumentó el ARNm de acil CoA oxidasa hepática en ratones db/db pero no en ratas Zucker grasas. Ambos fármacos disminuyeron los niveles de triglicéridos en suero, aunque la rosiglitazona aumentó marcadamente la ganancia de peso corporal, mientras que el fenofibrato disminuyó la ganancia de peso corporal en ratas Zucker grasas. KRP 297, que se ha indicado que es un PPAR $\alpha$  y coactivador de  $\gamma$  también afectó a los niveles de triglicéridos en suero y de insulina en ratas Zucker grasas, aunque no se observaron cambios en la ganancia de peso corporal. También se observó que en ratones db/db, la rosiglitazona aumentó de forma significativa la ganancia de peso corporal en un 22 %, mientras que esto se redujo no significativamente en un 10 % por acción de fenofibrato, y la co-administración de fenofibrato y rosiglitazona no redujo la ganancia de peso inducida por rosiglitazona.

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para tratar la ganancia de peso asociada con un tratamiento con rosiglitazona.

Al alcanzar este y otros objetivos, se ha proporcionado, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, un procedimiento terapéutico compuesto por la coadministración de una dosis farmacológicamente eficaz de fenofibrato y rosiglitazona, de modo que la ganancia de peso asociada con el tratamiento con rosiglitazona disminuye. A este respecto, se ha descubierto, sorprendentemente, que la co-administración de fenofibrato y una dosis baja de rosiglitazona, fue, al menos, tan eficaz como una dosis más alta de rosiglitazona sola en lo que respecta a la disminución de la glucosa en sangre, y, además, con menos ganancia de peso.

Por "agonista de PPAR $\alpha$ " se quiere decir un compuesto o composición que, cuando se combina con PPAR $\alpha$  directa o indirectamente (preferentemente, unión directamente a PPAR $\alpha$ ) simula o incrementa una reacción in vivo o in vitro típica para el receptor, por ejemplo actividad de regulación de la transcripción, medida por un ensayo conocido por un experto en la técnica, incluidos, entre otros, los ensayos de "cotransfección" o "cis-trans" descritos o divulgados en las patentes de EE.UU. n.º 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429, 5.506.102, W089/05355, W091/06677 W092/05447, W093/1123 W093/23431, W094/23068, W095/18380 CA 2.034.220, y Lehmann, y col., *J. Biol. Chem.* 270:12953-12956 (1995). Los agonistas de PPAR $\alpha$  también se pueden identificar de acuerdo con un ensayo descrito en la patente de EE.UU. 6.008.239.

Agonistas de PPAR $\alpha$  bien conocidos son fibratos compuestos, incluidos, entre otros, gemfibrozilo, fenofibrato, benzafibrato, clofibrato, ciprofibrato y derivados análogos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de PPAR $\alpha$  se divulgan en Tontonez y col., *Cell* 79:1147-1156 (1994), Lehmann y col., *J. Biol. Chem.* 270(22): 1-4, 1995, Amri y col., *J. Lipid Res.* 32: 1449-1456 (1991), Kliewer y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4318-4323 (1997), Amri y col., *J. Lipid Res.* 32:1457-1463, (1991) y Grimaldi y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1 0930-1 0934 (1992). Los compuestos agonistas de PPAR $\alpha$  se describen en la patente de EE.UU. 6.008.239, WO 97/27847, WO 97/27857, WO 97/28115, WO 97/28137 y WO 97/28149. Ciertos compuestos de fibrato se describen en los documentos WO92/10468 y WO01/80852.

En la presente invención, el fibrato es fenofibrato y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de fenofibrato. Los derivados de ácido fibrato disminuyen los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos, tales como VLDL, elevan los niveles de HDL y tienen efectos variables sobre los niveles de LDL. Los efectos sobre los niveles de VLDL parecen

ser el resultado de, principalmente, un incremento de la actividad de lipoproteína lipasa, especialmente en el músculo. Esto conduce a un aumento de la hidrólisis del contenido de triglicéridos VLDL y un aumento del catabolismo de las VLDL. Asimismo, los agentes de ácido fibrótico pueden alterar la composición de las VLDL, por ejemplo, disminuyendo la producción hepática de apoC-III, un inhibidor de la actividad de lipoproteína lipasa.

5 Asimismo, se ha indicado que estos compuestos disminuyen la síntesis hepática de triglicéridos VLDL, posiblemente inhibiendo la síntesis de ácidos grasos y estimulando la oxidación de ácidos grasos.

De acuerdo con la presente invención, el fibrato es fenofibrato, que está disponible comercialmente como cápsulas de Tricor™. Cada cápsula contiene 67 mg de fenofibrato micronizado.

10 Por "agonista de PPAR $\gamma$ " se quiere decir un compuesto o composición que, cuando se combina con PPAR $\gamma$  directa o indirectamente (preferentemente, unión directamente a PPAR $\gamma$ ) simula o incrementa una reacción in vivo o in vitro típica para el receptor, por ejemplo actividad de regulación de la transcripción, medida por un ensayo conocido por un experto en la técnica, incluidos, entre otros, los ensayos de "cotransfección" o "cis-trans" descritos o divulgados en las patentes de EE.UU. n° 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429, 5.506.102, WO89/05355, W091/06677 W092/05447, W093/11235 W093/23431, W094/23068, W095/18380 CA 2.034.220, y Lehmann, y col., J. Biol. Chem. 270:12953-12956 (1995).

20 Agonistas de PPAR $\gamma$  bien conocidos son compuestos de tiazolidindiona, incluidos rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona, englitazona, darglitazona y análogos, derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de PPAR $\gamma$  se divulgan en Tontonez y col., Cell 79:1147-1156 (1994), Lehmann y col., J. Biol. Chem. 270(22):1-4, 1995, Amri y col., J. Lipid Res. 32:1449-1456 (1991), Kliewer y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4318-4323 (1997), Amri y col., J. Lipid Res. 32:1457-1463, (1991) y Grimaldi y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10930-10934 (1992).

25 De acuerdo con la presente invención, el compuesto de tiazolidindiona es rosiglitazona.

Se usa fenofibrato, en combinación con rosiglitazona, para tratar la ganancia de peso asociada con el tratamiento con rosiglitazona, opcionalmente con otras terapias, mejorando el control lipídico.

30 La invención incluye un procedimiento de disminución de la ganancia de peso corporal asociada con el tratamiento con rosiglitazona, que comprende coadministrar una dosis eficaz de fenofibrato y rosiglitazona.

35 En otra realización, la invención incluye un procedimiento de disminuir la ganancia de peso asociada con un tratamiento con rosiglitazona, que comprende coadministrar una dosis eficaz de fenofibrato y rosiglitazona, en el que la dosis eficaz de fenofibrato está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 3.000 mg al día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg al día.

40 En otra realización, la dosis eficaz de rosiglitazona está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg al día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg al día, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg al día, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mg al día, por ejemplo 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 y 3,0 mg al día.

45 En otra realización, fenofibrato y rosiglitazona se administran de forma simultánea, en un procedimiento de disminución de la ganancia de peso corporal asociada con el tratamiento con rosiglitazona, que comprende coadministrar una dosis eficaz de fenofibrato y rosiglitazona.

50 En otra realización de un procedimiento de disminución de la ganancia de peso corporal asociada con el tratamiento con rosiglitazona, fenofibrato y rosiglitazona se administran de forma secuencial.

En otra realización, la invención incluye el uso de fenofibrato, rosiglitazona y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para disminuir la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona.

55 Como se demuestra en la presente memoria descriptiva, el uso de fenofibrato y rosiglitazona ha conducido a resultados favorablemente inesperados. Los estudios se diseñaron para evaluar los efectos del fenofibrato y rosiglitazona como terapia de combinación sobre la ganancia de peso en ratas diabéticas. Los datos mostraron que la ganancia de peso asociada con la monoterapia con rosiglitazona disminuía cuando se administraba fenofibrato junto con ella. Los datos demostraron además que una dosis baja de rosiglitazona era tan eficaz como una dosis alta de este compuesto.

60 Como se usa en esta solicitud, "coadministración" significa la administración de dos o más compuestos al mismo paciente, en un periodo de tiempo de hasta aproximadamente dos a aproximadamente doce horas. Por ejemplo, coadministración abarca (1) administración simultánea de un primero y segundo compuesto; (2) administración de un primer compuesto, seguido de la administración de un segundo compuesto aproximadamente 2 horas después de la administración del primer compuesto; y (3) administración de un primer compuesto, seguida de la

administración de un segundo compuesto aproximadamente 12 horas después de la administración del primer compuesto. Como se describe en el presente documento, la presente invención abarca la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona a un paciente.

5 En la presente invención, rosiglitazona se define como un compuesto de la clase de las tiazolidindionas. Una clase de compuestos que funcionan potenciando la acción de la insulina y estimulando el uso de glucosa en tejido periférico. Apparently, funcionan potenciando la acción de la insulina y, por tanto, estimulando el uso de glucosa en tejidos periféricos, estimulando posiblemente el metabolismo no oxidativo de la glucosa en músculo y suprimiendo la gluconeogénesis en el hígado.

10 El maleato de rosiglitazona se vende como la marca Avandia™ y se usa en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) o diabetes de inicio en el adulto).

15 Químicamente, el maleato de rosiglitazona es (±)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona, (Z)-2-butenodioato (1:1). La fórmula molecular es C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. La molécula tiene un único centro quiral y está presente como un racemato. Debido a la rápida interconversión, los enantiómeros son funcionalmente indistinguibles.

20 La rosiglitazona se describe en la patente de EE.UU. 5.002.953.

De acuerdo con la presente invención se define una preparación como la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo que, por tanto, está asociado con él. Esto incluye comprimidos, 25 polvos, cápsulas, píldoras, píldoras y pastillas que se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Una dosis eficaz se define en la presente invención como la cantidad de un compuesto que evita o alivia las afecciones adversas o síntomas de enfermedad(es) o trastorno(s) que se están tratando. Con respecto al fenofibrato y rosiglitazona, dosis eficaz significa una dosis farmacológica en el intervalo definido anteriormente.

30 La presente invención se refiere al descubrimiento inesperado de que la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona ejerce efectos beneficiosos sobre la ganancia de peso inducida por un tratamiento con rosiglitazona.

35 La invención incluye una composición farmacéutica que comprende fenofibrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, rosiglitazona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso en la disminución de la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona.

40 Como se mostrará en el ejemplo, el solicitante encontró inesperadamente que una dosis baja de rosiglitazona, que no permite la normalización de la glucemia, cuando se asocia con fenofibrato, era al menos tan eficaz como una dosis más alta de rosiglitazona sola en la disminución de la glucosa en sangre y que, además, reduce significativamente la ganancia de peso inducida por la rosiglitazona.

45 En este uso, la dosis eficaz de ambos agonistas es como se ha definido anteriormente.

En el uso de la invención, el fenofibrato y la rosiglitazona se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. En una realización preferida de la invención, el fenofibrato y la rosiglitazona se administran de forma simultánea, más preferentemente en una formulación que contiene ambos compuestos.

50 Las formulaciones de moléculas de fenofibrato y/o rosiglitazona se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos. La vía preferida de administración de fenofibrato y/o rosiglitazona es la administración mucosa, más preferentemente administración oral.

55 Para preparar composiciones farmacéuticas que contienen fenofibrato y/o rosiglitazona, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

60 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de unión en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen, preferentemente, de cinco o diez a aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, pectina, 65 dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares.

Las preparaciones de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o soluciones de agua y propilenglicol. Para inyección parenteral se pueden formular preparaciones líquidas en solución, por ejemplo en solución de polietilenglicol acuoso.

5 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

10 También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

15 La preparación farmacéutica está, preferentemente, en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, en la que el paquete contiene cantidades pequeñas de la preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, gragea o pastilla, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

20 Otra realización de la invención está relacionada con el uso de fenofibrato, o fenofibrato y rosiglitazona, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para disminuir la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona. Dicho uso es especialmente valioso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

El medicamento puede ser la preparación farmacéutica como se ha definido anteriormente.

30 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

**EJEMPLO 1: Efecto de la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona sobre el peso corporal y sobre la glucemia**

35 Este estudio se diseñó para evaluar los efectos de usar una combinación de fenofibrato y rosiglitazona, para el tratamiento de la diabetes y, además, si esta terapia de combinación evitaría la ganancia de peso corporal que está asociada con el tratamiento con rosiglitazona.

PROCEDIMIENTO

40 *Animales:*

45 Ratas Zucker macho homocigotas de 9 a 11 semanas de edad y sus controles intactos se recibieron de Iffa Credo (Francia). Se introdujeron en jaulas individuales en condiciones de temperatura, humedad y luz controladas (21-23 °C, 12-12h de ciclo de luz-oscuridad). Se las alimentó con una dieta estándar de laboratorio y tenían acceso libre al agua. Después de la aclimatación, fueron aleatorizadas en grupos de 10, en base al peso corporal.

Los grupos experimentales fueron:

- 50 Grupo 1 ratas intactas, sin tratar;
- Grupo 2 = ratas obesas, tratadas con el vehículo v.o., dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);
- Grupo 3 = ratas obesas, tratadas con fenofibrato, 100 mg/kg v.o., dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);
- 55 Grupo 4 = ratas obesas, tratadas con rosiglitazona, 0,3 mg/kg v.o., dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);
- Grupo 5 = ratas obesas, tratadas con rosiglitazona, 3,0 mg/kg v.o., dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);
- 60 Grupo 6 = ratas obesas, tratadas con fenofibrato, 100 mg/kg y rosiglitazona, 0,3 mg/kg, v.o. dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);
- Grupo 7 = ratas obesas, tratadas con fenofibrato, 100 mg/kg y rosiglitazona, 3,0 mg/kg, v.o. dos veces al día (a las 8 de la mañana y a las 8 de la tarde);

65 Se monitorizaron los parámetros siguientes: Glucemia (mg/dl) y ganancia de peso corporal (g). Los resultados se resumen en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1: Resultados tras 41 días de tratamiento**

Grupo	Glucemia	Peso corporal
1	131,3 ± 4,8	328,4 ± 4,5
2	624,4 ± 32,1	386,2 ± 5,9
3	222,2 ± 53,1	357,0 ± 7,9
4	274,6 ± 56,4	538,8 ± 15,8
5	119,6 ± 5,9	601,4 ± 9,3
6	159,1 ± 34,5	400,8 ± 4,3
7	133,3 ± 5,7	466,5 ± 4,6

5

**Tabla 2: Resultados tras 69 días de tratamiento**

Grupo	Glucemia	Peso corporal
1	153,5 ± 4,6	371,3 ± 4,9
2	733,3 ± 22,8	397,1 ± 3,7
3	372,5 ± 78,5	380,6 ± 13,7
4	446,0 ± 52,4	615,2 ± 25,9
5	151,4 ± 6,5	721,0 ± 12,3
6	262m5 ± 56,9	435,2 ± 10,1
7	181,5 ± 10,4	548,6 ± 8,6

Estos datos demuestran los siguientes

- 10 • En lo que respecta a la ganancia del peso corporal, rosiglitazona sola produjo un incremento dependiente de la dosis de la ganancia de peso corporal. Se observó una reducción de la ganancia de peso corporal tras la coadministración de fenofibrato con rosiglitazona, siendo el control de la ganancia de peso corporal mejor con la dosis baja de rosiglitazona de 0,3 mg/kg.
- 15 • En lo que respecta a la glucemia, (1) se alcanzó euglucemia con 3,0 mg/kg de rosiglitazona sola, mientras que la glucemia no se controló con la dosis de 0,3 mg/kg entre el día 41 y el día 69, y (2) la euglucemia se mantuvo perfectamente el día 69 con la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona (3,0 mg/kg) y se siguió alcanzando en 8 atas de 10 cuando 0,3 mg/kg de rosiglitazona se co-administraron con fenofibrato (valores medios de estas 8 ratas: 170,7 ± 6,3 mg/dl).

20 **EJEMPLO 2: Efecto de la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona sobre la tolerancia de la glucosa y la respuesta a la insulina**

PROCEDIMIENTO

25 A ratas ZDF macho obesas y sus controles intactos (GMO, Indianápolis) se les administró a demanda dieta con Purina 5008. A partir de las 6,5 semanas de edad, se las trató con fenofibrato (100 mg/kg, v.o., dos veces al día), rosiglitazona (0,3 mg/kg, v.o., dos veces al día) la combinación de ambos, o vehículo durante 13 semanas.

30 El día 98, las ratas en ayunas se sometieron a un ensayo OGT (glucosa 1 g/kg en forma de una solución al 40 %). La glucemia se midió mediante la técnica estándar de glucosa oxidasa y se determinó la insulina en plasma mediante RIA (Linco Research) (figura 1).

35 Tras 13 semanas de tratamiento, se sacrificó a las ratas y se extrajo el páncreas, se fijó y se procesó para inmunohistoquímica (figura 2). Se usó el suero anti-insulina y las secciones se fotografiaron tras tinción de inmunofluorescencia indirecta.

40 Los resultados observados demuestran que la combinación de una dosis baja de rosiglitazona con fenofibrato mejorana la tolerancia a la glucosa y proporcionada un perfecto control glucémico con una desviación baja de la glucemia y un desplazamiento de la respuesta a la insulina.

Por tanto, la coadministración de fenofibrato y rosiglitazona posibilita, no solo controlar la glucemia sino también

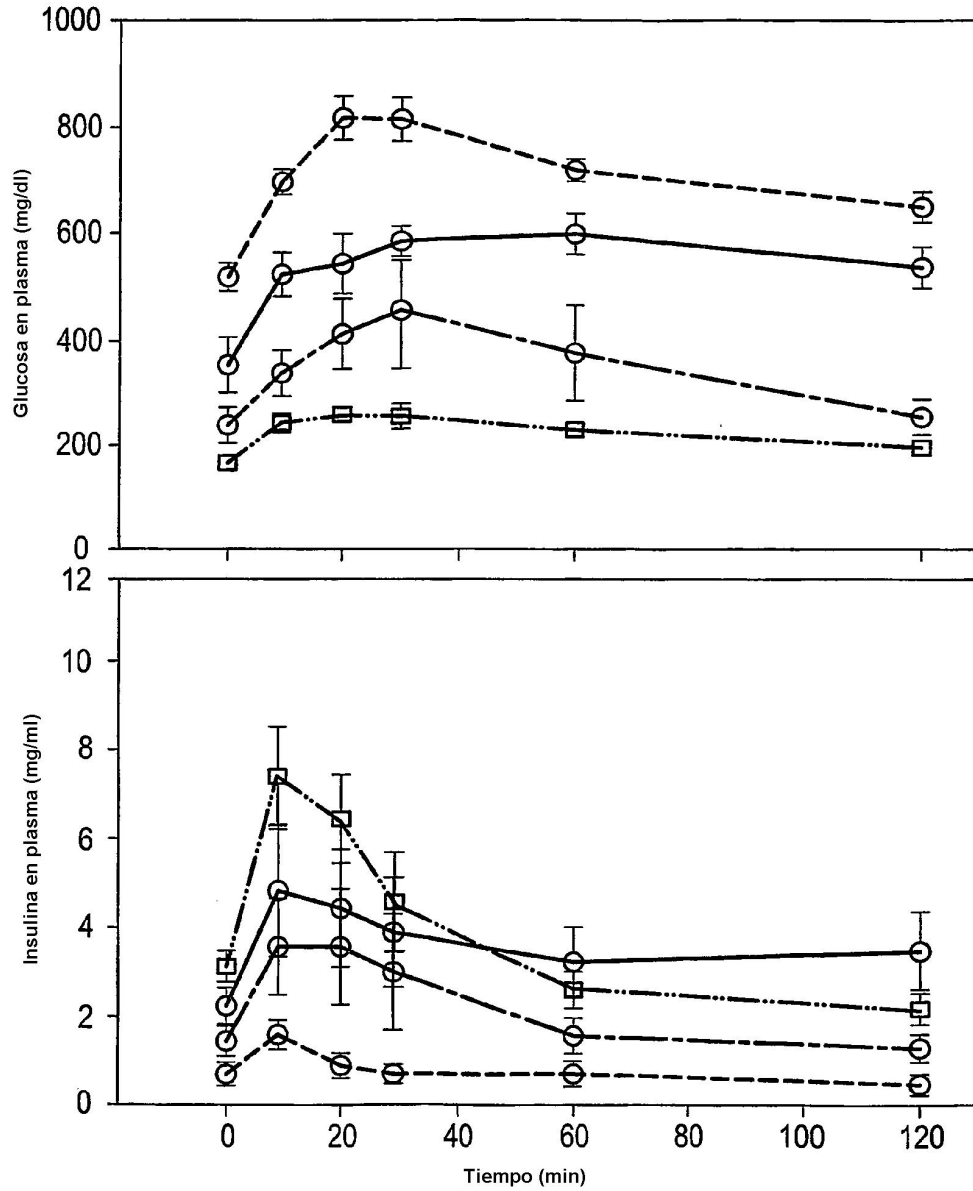
reducir la ganancia de peso corporal asociada con el tratamiento con rosiglitazona. Una dosis baja eficaz de rosiglitazona es especialmente adecuada para alcanzar ambos objetivos.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de fenofibrato, rosiglitazona y un vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para disminuir la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona.
2. Uso de fenofibrato, rosiglitazona y un vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para disminuir la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el fenofibrato y la rosiglitazona se van a administrar de forma simultánea o secuencial.
- 15 4. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la dosis eficaz de fenofibrato está en el intervalo de 50 a 300 mg al día y la dosis eficaz de rosiglitazona está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg al día.
- 20 5. Una composición farmacéutica que comprende fenofibrato, rosiglitazona y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en la disminución de la ganancia de peso corporal asociada con un tratamiento con rosiglitazona.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la dosis eficaz de fenofibrato está en el intervalo de 50 a 300 mg al día y la dosis eficaz de rosiglitazona está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg al día.
- 25 7. Una combinación de fenofibrato y rosiglitazona, para usar en la disminución de la ganancia de peso corporal inducida por rosiglitazona.
8. La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el fenofibrato y la rosiglitazona se van a administrar de forma simultánea o secuencial.
- 30 9. La combinación de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que la dosis eficaz de fenofibrato está en el intervalo de 50 a 300 mg al día y la dosis eficaz de rosiglitazona está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg al día.

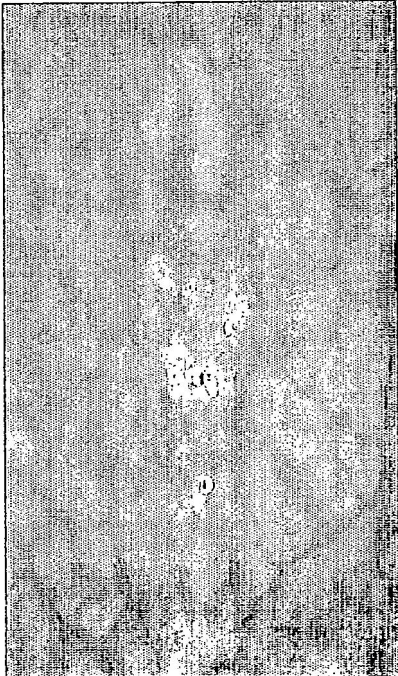
FIG.1



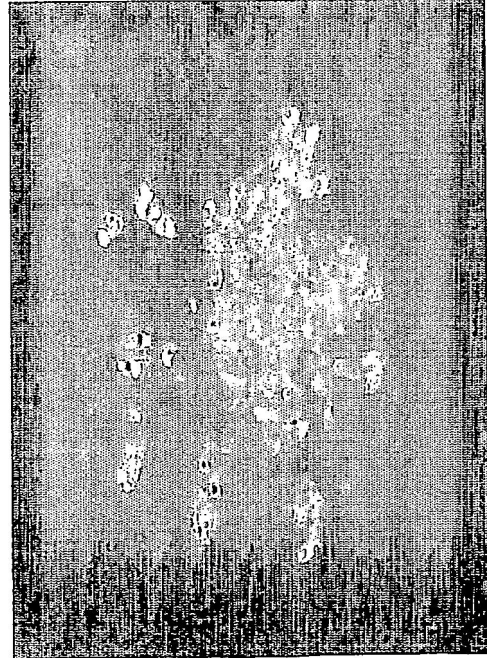
- Vehículo
- Fenofibrato
- Rosiglitazona 0,3 mg/kg
- Fenofibrato + Rosiglitazona 0,3 mg/kg



**Rosiglitazona 0,3 mg**



**Vehículo**



**Rosiglitazona 0,3 mg + Fenofibrato**

**Figura 2**