(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 390 231**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/496	(2006.01)	***A61P 3/04***	(2006.01)
A61K 31/133	(2006.01)	***A61P 3/06***	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	***A61P 3/10***	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	***A61P 7/02***	(2006.01)
A61K 31/64	(2006.01)	***A61P 9/12***	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)		
A61K 31/4412	(2006.01)		
A61K 38/22	(2006.01)		
A61K 38/28	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06747114 .4**

(96) Fecha de presentación: **02.06.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1894567**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

(54) Título: **Agentes farmacéuticos concomitantes y su uso**

(30) Prioridad:
03.06.2005 JP 2005164213

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2012

(73) Titular/es:
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (100.0%)
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

(72) Inventor/es:
ABE, YUJI;
ANABUKI, JUN y
AKAHOSHI, FUMIHIKO

(74) Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 390 231 T3

DESCRIPCIÓN

Agentes farmacéuticos concomitantes y su uso.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente concomitante para ser usado simultánea o separadamente, que comprende una combinación de:

(a) 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o un hidrato del compuesto, o un hidrato de la sal, y

(b) un fármaco antidiabético el cual es al menos una clase de ingrediente activo seleccionada del grupo que consiste en (i) un agente tipo sulfonilurea, (ii) una glitazona, (iii) una biguanida, y (iv) un agente inhibidor de la alfa-glucosidasa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un hidrato del fármaco o un hidrato de la sal.

Antecedentes de la técnica

La diabetes se refiere a una afección con una concentración de glucosa en sangre (concentración de glucosa en plasma) anormalmente elevada, y es uno de los factores de riesgo importantes de enfermedades arterioscleróticas tales como enfermedades cardíacas isquémicas y semejantes, además de microangiopatía diabética.

Por lo tanto, se requiere mejorar el estilo de vida así como el control de la concentración de glucosa en plasma hasta un valor apropiado tomando un fármaco antidiabético.

Actualmente se han comercializado y usado varios fármacos antidiabéticos en situaciones clínicas. Sin embargo, ningún agente farmacéutico único es capaz de mejorar suficientemente la patología complicada de la diabetes, y para el tratamiento de la diabetes se usan agentes farmacéuticos plurales en combinación.

Un fármaco concomitante representativo para el tratamiento de la diabetes es un agente tipo sulfonilurea (de aquí en adelante denominada algunas veces SU). Sin embargo, puesto que los agentes tipo SU tienen el riesgo de provocar hipoglucemia, se requiere una atención particular cuando se usan agentes farmacéuticos plurales en combinación. Además, se teme que el uso a largo plazo de un agente tipo SU cause el agotamiento de las células β.

En los últimos años se ha advertido un riego muy elevado de enfermedades arterioscleróticas debido al desarrollo duplicativo de factores de riesgo plurales que incluyen el metabolismo anormal de la glucosa, el metabolismo anormal de los lípidos, obesidad, hipertensión y semejantes. Esta patología que implica factores de riesgo plurales atrae la atención como “síndrome metabólico” o “síndrome de factores de riesgo múltiples”. Con respecto a esta patología se requiere un tratamiento de hiperlipidemia, hipertensión y obesidad además del control de la concentración de glucosa en plasma. Por otra parte, en esta patología puede desarrollarse fácilmente un trombo debido a la mayor viscosidad de la sangre. Por tanto, también puede usarse en combinación un agente farmacéutico que suprima la formación del trombo, es decir, un fármaco antiplaquetas o un anticoagulante.

El péptido-1 semejante al glucagón (de aquí en adelante se le denominará algunas veces como GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (de aquí en adelante se le denominará algunas veces como GIP), que son secretados en el tracto gastrointestinal después de una comida, tienen un fuerte efecto secretagogo de insulina. Sin embargo, puesto que GLP-1 y GIP son degradados por la dipeptidil peptidasa IV (de aquí en adelante se la denominará algunas veces como DPP-IV), pueden no exhibir el efecto suficientemente en el cuerpo vivo.

Un agente inhibidor de DPP-IV promueve la secreción de insulina suprimiendo la degradación de GLP-1 y GIP, y muestra un efecto hipoglucémico. Así, está en desarrollo como fármaco terapéutico para la diabetes tipo 2 (véase la referencia 1 de las que no son patentes).

Por otra parte, se conoce un método de tratamiento que ayuda a controlar la glucosa en el plasma combinando un agente inhibidor de DPP-IV y otro fármaco antidiabético (véanse las referencias de patente 1, 2). Además, un resultado reciente tiene estudios clínicos documentados de control de glucosa en plasma mediante una combinación de un agente inhibidor LAF237 de DPP-IV y metformina (véase la referencia 2 de las que no son patentes).

Sin embargo, todas estas combinaciones están entre un compuesto particular que tiene un efecto inhibidor de DPP-IV y otro fármaco antidiabético, sin ninguna descripción específica de una combinación de 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico, mono o dibásico, o uno de sus solvatos, como agente inhibidor de DPP-IV, y otro fármaco antidiabético, y no se conoce en absoluto un efecto terapéutico sobre la diabetes producido por la combinación.

El documento EP-A-1308439 describe 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidina-2-il carbonil}tiazolidina en una lista de compuestos inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la diabetes. Los compuestos de dicho documento pueden administrarse con otros fármacos terapéuticos para la diabetes.

Referencia 1 de patente: WO 01/052825.

Referencia 2 de patente: WO 01/097808.

Referencia 1 no patente: Drucker DJ, Expert Opin Investig Drugs 2003, 12: 87-100.

Referencia 2 no patente: Ahren B et al., Diabetes Care. 2004, 27: 2874-80.

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

El problema a ser resuelto por la presente invención es la provisión de un agente farmacéutico superior para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, el cual está aún por ser establecido, y un método de tratamiento que use el mismo.

Medio de resolver el problema

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en vista de lo anterior y han encontrado que el control apropiado de la glucosa en el plasma se posibilita combinando 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico, mono o dibásico, o uno de sus solvatos, y un fármaco antidiabético tal como metformina, voglibosa y semejantes, como se describe en las reivindicaciones. Han estudiado la combinación en detalle, y también han encontrado que una combinación con un agente inhibidor de la α-glucosidasa, tal como voglibosa, produce un efecto hipoglucémico el cual está casi exento de inducción de secreción de insulina.

Efecto de la invención

El agente concomitante de la presente invención es efectivo como fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, y puede administrarse para la profilaxis, el progreso retardado o el tratamiento de la hiperglucemia, diabetes, un trastorno del metabolismo de la glucosa resistente a la insulina, una afección de tolerancia deteriorada a la glucosa (de aquí en adelante denominada algunas veces como IGT), una afección de glucosa en plasma en ayunas deteriorada en mamíferos de sangre caliente representados por los seres humanos. Particularmente, puesto que el agente concomitante de la invención muestra un efecto hipoglucémico sin que acompañe la secreción de insulina, proporciona un nuevo tratamiento de la diabetes.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. La figura muestra el efecto del compuesto 3 y la voglibosa sobre los valores del área de concentración de glucosa en el plasma acrecentada-tiempo después de la carga oral de carbohidratos, así como el efecto de una combinación del compuesto 3 y voglibosa en rata ZF. Cada columna muestra la media $\pm$ el error estándar. El valor del área en el tiempo se calculó a partir de los cambios en la concentración de glucosa en el plasma durante 60 min después de la carga de carbohidratos. * $P < 0,05$: comparación entre el compuesto 3 ó voglibosa sola (grupo 2 ó 3) y uso combinado (grupo 4) (test t de Student).

Figura 2. La figura muestra el efecto del compuesto 3 y la voglibosa sobre los valores del área de concentración de glucosa en el plasma acrecentada-tiempo después de la carga oral de carbohidratos, así como el efecto de una combinación del compuesto 3 y voglibosa en rata ZF. Cada columna muestra la media $\pm$ el error estándar. El valor del área en el tiempo se calculó a partir de los cambios en la concentración de insulina en el plasma durante 60 min después de la carga de carbohidratos. * $P < 0,05$: comparación entre el compuesto 3 ó voglibosa sola (grupo 2 ó 3) y uso combinado (grupo 4) (test t de Student).

Figura 3. La figura muestra el efecto del compuesto 3 y metformina sobre los valores del área de concentración de glucosa en el plasma acrecentada-tiempo después de la carga oral de carbohidratos, así como el efecto de una combinación del compuesto 3 y metformina en rata ZF. Cada columna muestra la media $\pm$ el error estándar. El valor del área en el tiempo se calculó a partir de los cambios en la concentración de glucosa en el plasma durante 120 min después de la carga de carbohidratos. * $P < 0,05$: comparación entre el compuesto 3 ó metformina sola (grupo 2 ó 3) y uso combinado (grupo 4) (test t de Student).

Mejor modo de realizar la invención

Esto es, la presente invención se refiere a lo siguiente:

(1). Un agente concomitante para ser usado simultánea o separadamente, que comprende una combinación de:

(a) 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o un hidrato del compuesto, o un hidrato de la sal, y

(b) un fármaco antidiabético el cual es al menos una clase de un ingrediente activo seleccionada del grupo que consiste en (i) un agente tipo sulfonilurea, (ii) una glitazona, (iii) una biguanida, y (iv) un agente inhibidor de la alfa-glucosidasa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un hidrato del fármaco o un hidrato de la sal.

(2). El agente concomitante del apartado (1) anteriormente mencionado, en el que el agente tipo sulfonilurea (b) (i) se selecciona del grupo que consiste en glimepirida, glipizida y gliburida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(3). El agente concomitante del apartado (1) anteriormente mencionado, en el que la glitazona (b) (ii) se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

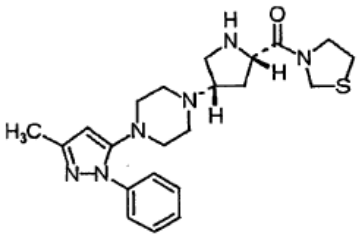
(4). El agente concomitante del apartado (1) anteriormente mencionado, en el que la biguanida (b) (iii) es metformina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(5). El agente concomitante del apartado (1) anteriormente mencionado, en el que el agente inhibidor de la alfa-glucosidasa (b) (iv) se selecciona del grupo que consiste en acarbosa, voglibosa y miglitol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(6). El agente concomitante que se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (5) anteriormente mencionados, para usar en la profilaxis, progreso retardado o tratamiento de la hiperglucemia, diabetes, un trastorno del metabolismo de la glucosa resistente a la insulina, una afección de tolerancia deteriorada a la glucosa o una afección de glucosa en plasma en ayunas deteriorada, de un mamífero de sangre caliente.

Las definiciones de los términos en la presente memoria descriptiva se muestran a continuación. Sin embargo, las siguientes definiciones no limitan el alcance de la presente invención, el cual se define mediante las reivindicaciones.

“3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina (de aquí en adelante se le indicará como compuesto 2)” es un compuesto representado por la siguiente fórmula química (2).



(2)

El hidrocloruro 3 del compuesto 2 puede producirse según el método de síntesis descrito como ejemplo 222 del documento WO 02/14271. Además, éste puede convertirse en el compuesto 2 usando una base adecuada. El compuesto 3, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o uno de sus solvatos, que es el ingrediente activo del fármaco concomitante de la presente invención, puede formarse convirtiendo el compuesto 2 en varias formas salinas nuevas según un método convencional.

El “ácido mono o dibásico” es un ácido capaz de donar 1 ó 2 protones, y el ácido mono o dibásico puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos del “ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico” incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, mesilato, tosilato, besilato, ácido maleico, ácido naftaleno-1-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido gálico, ácido canforsulfónico y semejantes. Los preferidos son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido maleico, mesilato, tosilato, ácido naftaleno-1-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, y semejantes.

El “solvato” es un compuesto en el que está enlazado un disolvente, y cuando el disolvente es agua, el solvato puede algunas veces particularmente denominarse como hidrato. Una sal como ingrediente activo en el fármaco concomitante de la presente invención puede estar presente como cualquier solvato, y el hidrato es el más preferible.

El “fármaco antidiabético” quiere decir un agente farmacéutico que contiene una sustancia biológica, tal como insulina y semejantes, como ingrediente activo, un agente segretagogo de insulina que promueve la secreción de insulina desde las células β pancreáticas, un agente sensibilizador de la insulina o un agente modulador de la transducción de señales de la insulina que aumente la sensibilidad a la insulina recuperando la reactividad deteriorada de la insulina, un agente farmacéutico que contenga, como un ingrediente activo, un compuesto que influya en la regulación anormal de la producción de glucosa en el hígado, un agente inhibidor de la absorción de los carbohidratos que inhiba la absorción de los carbohidratos en el tracto intestinal, y semejantes.

Específicamente, un agente farmacéutico que contenga una sustancia biológica como un ingrediente activo (insulina,

etc.), un agente segretagogo de insulina (agente tipo sulfonilurea), un agente sensibilizador de la insulina (derivado de tiazolidinadiona, de aquí en adelante denominado como glitazona), un agente farmacéutico que contenga, como ingrediente activo, un compuesto que influya en la regulación anormal de la producción de glucosa en el hígado (biguanida), o un agente inhibidor de la absorción de los carbohidratos (agente inhibidor de la α-glucosidasa).

Ejemplos del "agente tipo sulfonilurea" incluyen glimepirida, glipirida, tolbutamina, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirrolidinilamino)carbonil]-bencenosulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), glicazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolilciclamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos del "derivado de tiazolidinadiona (glitazona)" incluyen isaglitazona, (S)-{(3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil}-tiazolidina-2,4-diona (eneglitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]- fenil}-metil)-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il))etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC-555), 5-{[2-(2-naftil)-benzooxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) ó 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamido (KRP297). Los más preferidos son, por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona.

Ejemplos de la "biguanida" incluyen metformina, buformina y fenformina.

Ejemplos del "agente inhibidor de la α-glucosidasa" incluyen voglibosa, acarbosa y miglitol. El miglitol se describe en la patente de EE.UU. nº 4639436. El miglitol puede administrarse, por ejemplo, en una forma de dosificación comercialmente disponible tal como la marca comercial registrada DIASTABOL 50 (DIASTABOL, marca comercial registrada).

El "al menos una clase de ingrediente activo" quiere decir una o más, preferiblemente dos o tres clases, de uno o más, preferiblemente dos o tres grupos, de ingredientes activos diferentes del compuesto 2.

El "fármaco concomitante" en las reivindicaciones de esta solicitud comprende característicamente el compuesto 2, una sal con el compuesto y un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o uno de sus solvatos, y el anteriormente mencionado "al menos una clase de ingrediente activo". Particular y preferiblemente pueden mencionarse una combinación del compuesto 2, una sal con un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o uno de sus solvatos, y metformina o voglibosa.

En el fármaco concomitante de la presente invención, uno de sus ingredientes activos puede estar contenido en preparaciones separadas como preparaciones plurales, o contenido en una preparación como una preparación individual.

El "uso simultáneo" quiere decir un estado en el que agentes farmacéuticos plurales o ingredientes activos de los mismos se administran sustancial y simultáneamente a pacientes. Preferiblemente, los agentes farmacéuticos plurales o sus ingredientes activos pueden formularse en una preparación, o dos o más preparaciones se administran al menos sustancial y simultáneamente, por ejemplo, en aproximadamente 1 h una de otra.

El "uso separado" quiere decir un estado en el que agentes farmacéuticos plurales o sus ingredientes activos se administran a pacientes en cualquier orden. Los agentes farmacéuticos plurales o sus ingredientes activos pueden administrarse en el mismo número de veces o en diferente número de veces. Específicamente, uno puede administrarse primero y el otro solo puede administrarse varias veces a pacientes a intervalos dados, y modos semejantes.

La actividad farmacéutica exhibida mediante la administración del fármaco concomitante de la presente invención puede, por ejemplo, demostrarse, usando los correspondientes modelos farmacológicos conocidos en el campo farmacéutico. Los expertos en la técnica deben ser capaces de establecer suficientemente la indicación de tratamiento y los efectos beneficiosos mencionados anteriormente y los que se mencionarán luego, usando modelos relevantes de ensayo en animales. Por lo tanto, el fármaco concomitante de la presente invención puede, por ejemplo, usarse para la profilaxis, el progreso retardado o el tratamiento de enfermedades, síntomas y trastornos anteriormente mencionados o los que se mencionarán luego.

También se describe: una sal del compuesto 2 con un ácido orgánico o inorgánico, mono o dibásico, o uno de sus solvatos, y otro ingrediente activo de un agente farmacéutico seleccionado de un fármaco antidiabético, un agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un fármaco antihipertensor, una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente activos se administran en combinación, mediante lo cual puede obtenerse un efecto terapéutico

beneficioso, particularmente potenciador o sinérgico, para la enfermedad anteriormente mencionada y semejantes.

Otra ventaja del fármaco concomitante de la presente invención es una posible reducción de la dosis usando una baja dosis de agentes farmacéuticos individuales a combinar. Por ejemplo, la ventaja incluye no sólo la baja dosis sino también la menor frecuencia de aplicación, el menor desarrollo de efectos secundarios y ventajas similares. Adviértase que la ventaja está sujeta a cambio dependiendo del deseo de los pacientes a ser tratados, las condiciones necesarias y factores semejantes.

El fármaco concomitante de la presente invención se usa para la administración oral a mamíferos de sangre caliente, y puede contener el compuesto farmacológicamente activo anteriormente mencionado solo o junto con un vehículo para preparaciones y semejantes. Por ejemplo, el fármaco concomitante de la presente invención contiene el compuesto activo en una proporción de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, preferiblemente aproximadamente 1% a aproximadamente 80%. Éste puede producirse por un método conocido per se, por ejemplo, mediante etapas convencionales de mezclado, granulación, revestimiento, solubilización o liofilización. Por ejemplo, puede obtenerse una composición farmacéutica oral mezclando el compuesto activo con un excipiente sólido, granulando, cuando se desee, la mezcla obtenida, añadiendo una sustancia auxiliar apropiada cuando sea necesario, y procesando la mezcla o gránulo en un comprimido o en un núcleo de comprimido revestido con azúcar, y semejantes.

Aunque la dosis del fármaco concomitante de la presente invención a administrar a un mamífero diana de sangre caliente varía dependiendo de varios factores, por ejemplo, del método de administración y de la especie, edad y/o afección individual del mamífero de sangre caliente, los expertos en la técnica pueden determinar apropiadamente la dosis. La dosis preferible del ingrediente activo del fármaco concomitante de la presente invención es una cantidad terapéuticamente efectiva, particularmente una dosis comercialmente disponible.

Convencionalmente, para la administración oral del fármaco concomitante de la presente invención, una dosis diaria general para un paciente con un peso corporal de 75 kg es, por ejemplo, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 360 mg, preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, más preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de una sal del compuesto 2 con un ácido mono o dibásico o uno de sus solvatos, y otro agente farmacéutico puede administrarse simultáneamente en cualquier intervalo.

Ejemplos específicos de una combinación de una sal del compuesto 2 con un ácido orgánico o inorgánico, mono o dibásico o uno de sus solvatos y otro agente farmacéutico representativo se muestran a continuación. Para una combinación con un agente secretagogo de insulina, el agente secretagogo de insulina se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 8 mg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6 mg.

Para una combinación con un agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa, fuera del alcance de la presente invención, su forma unitaria de dosificación preferible es, por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contenga un agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa en aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg. Preferiblemente, cuando se usa fluvastatina, por ejemplo, una combinación que contenga 20 mg, 40 mg u 80 mg (correspondiente al ácido libre) de fluvastatina se administra, por ejemplo, una vez al día.

Para una combinación con un agente inhibidor ACE, fuera del alcance de la presente invención, su forma unitaria de dosificación preferible incluye, por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contenga benazepril en aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 5 mg, 10 mg, 20 mg, o más preferiblemente 40 mg, un comprimido o una cápsula que contenga captopril en aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ó 100 mg, un comprimido o una cápsula que contenga enalapril en aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ó 20 mg, un comprimido o una cápsula que contenga fosinopril en aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 10 mg ó 20 mg, un comprimido o una cápsula que contenga perindopril en aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 4 mg, preferiblemente 2 mg ó 4 mg, un comprimido o una cápsula que contenga quinapril en aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente, 5 mg, 10 mg ó 20 mg, y un comprimido o una cápsula que contenga ramipril en aproximadamente 1,25 mg a aproximadamente 5 mg, preferiblemente 1,25 mg, 2,5 mg ó 5 mg.

Para una combinación con valsartán, fuera del alcance de la presente invención, que es un antagonista representativo de los receptores AT1, el agente se suministra en una forma de dosis unitaria apropiada (por ejemplo, una cápsula o un comprimido) que contenga una cantidad terapéuticamente efectiva de valsartán administrable a pacientes (por ejemplo, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 320 mg, preferiblemente aproximadamente 80 mg a aproximadamente 320 mg).

Aunque la presente invención se ha explicado anteriormente tomando un fármaco concomitante como ejemplo, la explicación anteriormente mencionada se aplica directamente al método profiláctico y/o terapéutico de la presente invención.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo que sigue con referencia a los ejemplos. En los ejemplos siguientes, el compuesto 2 sintetizado según el método de producción descrito como ejemplo 222 del documento WO 02/14271 se procesó para dar 2,5 hidrobromuro hidrato mediante un método convencional y se usó como "compuesto 3".

En el experimento se usó un comprimido Basen (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) como voglibosa y se usó la metformina adquirida en Sigma-Aldrich Corporation.

Ejemplo experimental 1: efecto del compuesto 3, voglibosa (agente inhibidor de la α-glucosidasa) y sus combinaciones sobre la concentración de glucosa e insulina en el plasma en el ensayo de carga oral de carbohidratos de ratas Zucker obesas (de aquí en adelante indicadas como ZF).

(Método de ensayo)

Para este ensayo se usaron ratas ZF macho mantenidas en ayunas durante toda la noche. Se formaron cuatro grupos conteniendo cada uno 5 ratas. A los animales de cada grupo se les administró las sustancias de administración mostradas en la siguiente tabla. Esto es, al grupo 1 se le dio disolución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%, la cual fue el vehículo usado para la preparación del compuesto 3 y voglibosa, al grupo 2 se le dio el compuesto 3 (0,1 mg/kg), al grupo 3 voglibosa (0,1 mg/kg), y al grupo 4 se le dio una combinación de compuesto 3 (0,1 mg/kg) y voglibosa (0,1 mg/kg). La dosis fue 2 mL/kg en todos los casos. Después de 15 min, se administró oralmente una disolución mixta de carbohidratos de almidón, sacarosa y lactosa (relación de mezcla 6:3:1) a razón de 3,5 g/kg. La dosis de la disolución de carbohidratos fue 10 mL/kg. Se recogieron muestras de sangre a lo largo del tiempo, y se midió la concentración de glucosa y de insulina en el plasma. Los resultados de las medidas se muestran respectivamente en las figuras 1 y 2.

Tabla 1

Grupo	Sustancia de administración	Dosis	Número de casos
1	Hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%	2 mL/kg	5
2	Compuesto 3	0,1 mg/kg	5
3	Voglibosa	0,1 mg/kg	5
4	Compuesto 3	0,1 mg/kg	5
	Voglibosa	0,1 mg/kg	

(Resultados)

En ratas ZF el compuesto 3 y la voglibosa suprimieron el aumento de la glucosa en el plasma después de la carga oral de carbohidratos en un 33% y 34%, respectivamente, en comparación con el grupo vehículo. Cuando el compuesto 3 y la voglibosa se usaron en combinación, el efecto supresor sobre el aumento de glucosa en el plasma fue más potente, conduciendo a una supresión del 71%, mostrando una diferencia significativa con el uso individual de cada agente farmacéutico. Además, cuando el compuesto 3 se usó solo, la concentración de insulina en el plasma aumentó aproximadamente 3 veces en comparación con el grupo vehículo. Sin embargo, cuando se combinó con voglibosa se atenuó el efecto total de secreción de insulina. El resultado indica que el compuesto 3 combinado con voglibosa facilita el control de la glucosa en el plasma con una cantidad de secreción de insulina más pequeña.

Ejemplo experimental 2: efecto de la combinación del compuesto 3 y metformina en el ensayo de carga oral de carbohidratos de ratas ZF.

(Método de ensayo)

Para este ensayo se usaron ratas ZF macho mantenidas en ayunas durante toda la noche. Se formaron cuatro grupos conteniendo cada uno 8 ratas. A los animales de cada grupo se les administró las sustancias de administración mostradas en la siguiente tabla. Esto es, al grupo 1 se le dio disolución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%, la cual fue el vehículo usado para la preparación del compuesto 3 y voglibosa, al grupo 2 se le dio el compuesto 3 (0,3 mg/kg), al grupo 3 metformina (50 mg/kg), y al grupo 4 se le dio una combinación de compuesto 3 (0,3 mg/kg) y metformina (50 mg/kg). La dosis fue 2 mL/kg en todos los casos. Después de 15 min, se administró oralmente una disolución mixta de carbohidratos de almidón, sacarosa y lactosa (relación de mezcla 6:3:1) a razón de 3,5 g/kg. La dosis de la disolución de carbohidratos fue 10 mL/kg. Se recogieron muestras de sangre a lo largo del tiempo, y se midió la concentración de glucosa en el plasma. Los resultados de las medidas se muestran en la figura 3.

Tabla 2

Grupo	Sustancia de administración	Dosis	Número de casos
1	Hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%	2 mL/kg	8
2	Compuesto 3	0,3 mg/kg	8
3	Metformina	50 mg/kg	8
4	Compuesto 3	0,3 mg/kg	8
	Metformina	50 mg/kg	

(Resultados)

En ratas ZF el compuesto 3 y la metformina suprimieron el aumento de la glucosa en el plasma después de la carga oral de carbohidratos en un 33% y 13%, respectivamente, en comparación con el grupo vehículo. Cuando el compuesto 3 y la metformina se usaron en combinación, el efecto supresor sobre el aumento de glucosa en el plasma fue más potente, conduciendo a una supresión del 70%, mostrando una diferencia significativa con el uso individual de cada agente farmacéutico.

Aplicabilidad industrial

El fármaco concomitante de la presente invención es efectivo como fármaco terapéutico y/o profiláctico para la diabetes del tipo 2, las complicaciones diabéticas y promueve el desarrollo como un producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un agente concomitante para ser usado simultánea o separadamente, que comprende una combinación de:

(a) 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, una sal del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico y mono o dibásico, o un hidrato del compuesto, o un hidrato de la sal, y

(b) un fármaco antidiabético el cual es al menos una clase de ingrediente activo seleccionada del grupo que consiste en (i) un agente tipo sulfonilurea, (ii) una glitazona, (iii) una biguanida, y (iv) un agente inhibidor de la alfa-glucosidasa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un hidrato del fármaco o un hidrato de la sal.

2. El agente concomitante según la reivindicación 1, en el que el agente tipo sulfonilurea (b) (i) se selecciona del grupo que consiste en glimepirida, glipizida y gliburida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El agente concomitante según la reivindicación 1, en el que la glitazona (b) (ii) se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El agente concomitante según la reivindicación 1, en el que la biguanida (b) (iii) es metformina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El agente concomitante según la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor de la alfa-glucosidasa (b) (iv) se selecciona del grupo que consiste en acarbosa, voglibosa y miglitol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El agente concomitante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en la profilaxis, progreso retardado o tratamiento de la hiperglucemia, diabetes, un trastorno del metabolismo de la glucosa resistente a la insulina, una afección de tolerancia deteriorada a la glucosa o una afección de glucosa en plasma en ayunas deteriorada, de un mamífero de sangre caliente.

FIG. 1

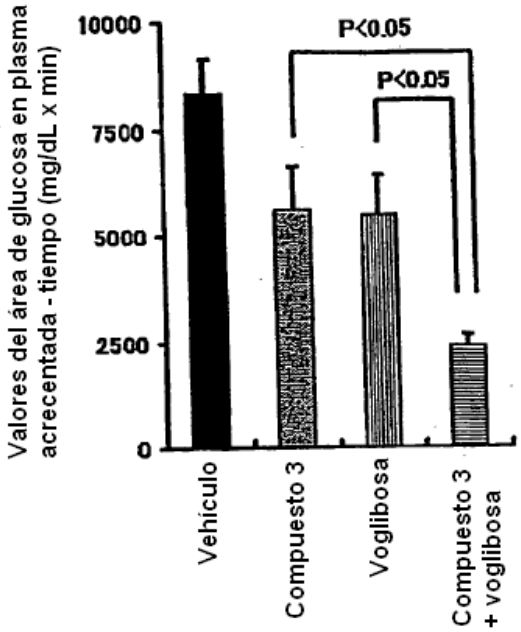

Valores del área de glucosa en plasma acrecentada - tiempo (mg/dL x min)
10000
7500
5000
2500
0
P<0.05
P<0.05
Vehículo
Compuesto 3
Voglibosa
Compuesto 3 + voglibosa

FIG. 2

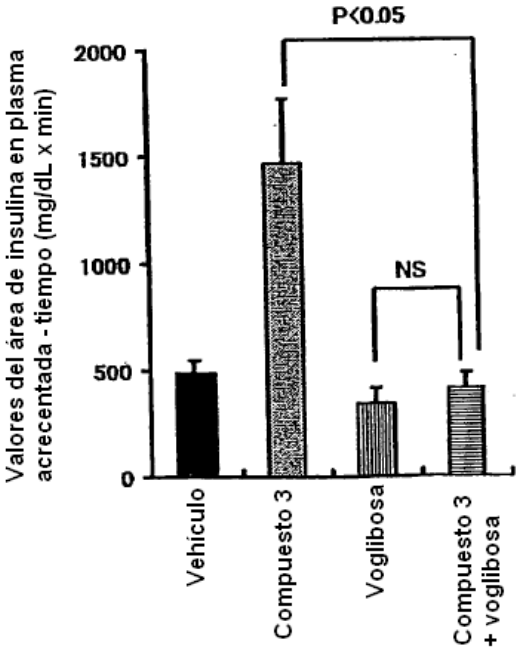
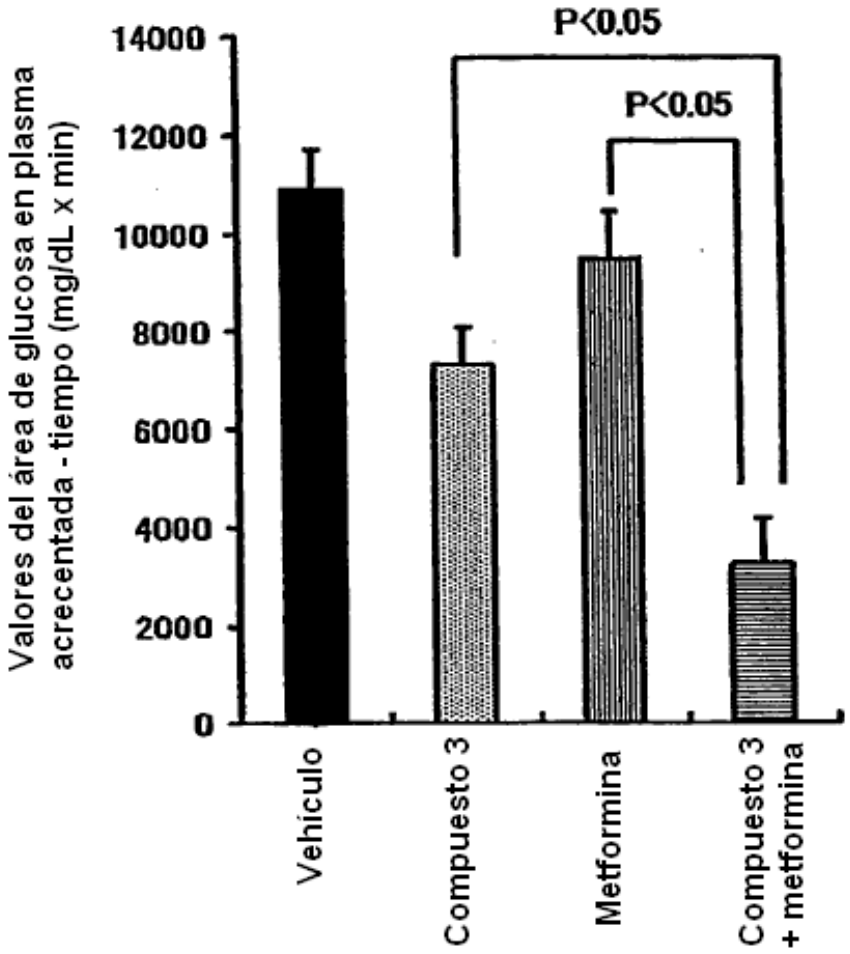

Valores del área de insulina en plasma acrecentada - tiempo (mg/dL x min)
2000
1500
1000
500
0
P<0.05
NS
Vehículo
Compuesto 3
Voglibosa
Compuesto 3 + voglibosa

FIG. 3


Valores del área de glucosa en plasma acrecentada - tiempo (mg/dL x min)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
P<0.05
P<0.05
Vehículo
Compuesto 3
Metformina
Compuesto 3 + metformina