

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 300**

51 Int. Cl.:

A61K 31/382	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/64	(2006.01)	C07D 335/02	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 5/50	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/14	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10764570 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2419097**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol y metformina y utilizaciones de la misma en el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

16.04.2009 JP 2009100210

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

25.11.2013

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
24-1 Takata 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, TEISUKE y
UCHIDA, SAEKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 431 300 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 contiene (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol y metformina y utilizaciones de la misma en el tratamiento de la diabetes

Campo técnico

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus, de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de complicaciones de la diabetes mellitus. Más concretamente, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de (A) (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, y (B) metformina.

Técnica anterior

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades principalmente caracterizadas por hiperglucemia crónica debido a una insuficiencia de la acción de la insulina y va acompañada de diversas anormalidades metabólicas. El tratamiento primario de la diabetes mellitus consiste en una terapia a base de ejercicio y de dieta; si estos métodos no son capaces de realizar un control glucémico adecuado, se lleva a cabo una terapia farmacológica con agentes antidiabéticos orales. Sin embargo, dependiendo de la condición del paciente diabético, el tratamiento con un solo fármaco a veces encuentra dificultad en conseguir un buen control glucémico, y, lo que es más, el desarrollo de efectos colaterales impide que el fármaco sea utilizado en una dosis adecuada o a lo largo de un período de tiempo adecuado. Según una publicación de la literatura, una biguanida utilizada por sí sola en pacientes con diabetes de tipo 2 dio una probabilidad de sólo aproximadamente un 25% en cuanto a la posibilidad de disminuir el valor de la hemoglobina glicada (HbA1c) a un 7% o menos (véase NPL 1). Es también sabido que, si se usa una sulfonilurea sola, efectos colaterales tales como el desarrollo de hipoglucemia y aumento de peso no son los únicos problemas, sino que su acción mejoradora de la hiperglucemia resulta inadecuada en pacientes cuya capacidad de segregar insulina se ha deteriorado por fallo de las células beta con el progreso de la afección diabética. También se sabe que, si se usa un sensibilizador a la insulina por sí solo, se produce un problema de desarrollo ocasional de efectos colaterales tales como aumento de peso, edema, fallo cardíaco y hepatopatía. Es también sabido que, si se usa insulina sola, se producen problemas de hipoglucemia y aumento de peso. También se sabe que, si se usa un inhibidor de la α -glucosidasa solo, aparece un problema de desarrollo ocasional de síntomas abdominales como efectos colaterales. Además, cuando se usa un mimético de GLP-1 solo, se sabe que aparecen náuseas y vómitos como problemas terapéuticos. Más aún, se sabe que los pacientes con diabetes de tipo 2, cuando se les expone a una condición hipoglucémica durante un período prolongado de tiempo, sufrirán un deterioro en la función de las células beta; sin embargo, la mayoría de los agentes antidiabéticos son incapaces de suprimir adecuadamente el deterioro en la función de las células beta, incluso aunque disminuyan los niveles de glucosa en sangre.

Como medio para resolver los problemas antes mencionados implicados en el tratamiento con fármacos simples, se está revisando una terapia combinatoria que emplea una combinación de agentes antidiabéticos que actúan por diferentes mecanismos. Sin embargo, pocas combinaciones son capaces de disminuir los problemas antes mencionados con el uso de fármacos simples. Por ejemplo, se sabe que el riesgo de desarrollo de hipoglucemia, un reconocido efecto colateral de las sulfonilureas, aumenta aún más si se usan en combinación con otros agentes antidiabéticos. Además, el aumento de peso reconocido provocado por las sulfonilureas y los sensibilizadores a la insulina no puede ser normalmente controlado utilizándolos en combinación con otros agentes antidiabéticos. Por ello, existe una demanda en cuanto a una nueva combinación de varios fármacos que pueda conseguir un buen control glucémico y que además no provoque efectos colaterales apreciables.

La glucosa que se encuentra en la sangre se filtra por los glomérulos de cada riñón y sufre luego una reabsorción mediada por cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en el inicio de los túbulos proximales. Los inhibidores de SGLT2 tipificados por un compuesto de 1-tio-D-glucitol (véase PLT 1) inhiben la actividad de SGLT2 con poca afinidad por la glucosa, pero gran capacidad de transporte de la glucosa, por lo que exhiben una acción reductora de la glucosa en sangre en diversos modelos animales al promover la excreción de la glucosa en orina.

Se dijo recientemente que se podían reducir los efectos colaterales de los sensibilizadores a la insulina combinándolos con inhibidores de SGLT2 (véase PLT 2), pero no existe ninguna publicación sobre una composición farmacéutica que combine un inhibidor de SGLT2 con un sensibilizador a la insulina para obtener una mayor acción reductora de la glucosa en sangre. Existe también literatura que muestra el uso combinado de un inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (véanse PLT 3 y 4). Sin embargo, no hay ninguna publicación sobre composiciones farmacéuticas del tipo contemplado por la presente invención, que incluyen combinaciones de inhibidores de SGLT2 con al menos un miembro del grupo consistente en biguanidas, secretagogos de insulina, sensibilizadores a la insulina, insulinas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de la α -glucosidasa y

miméticos de GLP-1.

Lista de citas

5 **Literatura de patentes**

PLT 1: Boletín Oficial de la Publicación Internacional WO 2006/073197 A1

PLT 2: Boletín Oficial de Patentes de EP 1.381.361 B1

PLT 3: Boletín Oficial de la Publicación Internacional WO 2009/022007 A1

10 PLT 4: Boletín Oficial de la Publicación Internacional WO 2009/022010 A1 (correspondiente a EP 1.845.095 A1)

Literatura no de patentes

15 NPL 1: Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals and Clinical Applications)], pp. 949-954, 2007, Nishimura Shoten

Resumen de la invención

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva composición farmacéutica que incluye una combinación de varios fármacos y que tiene una superior eficacia en la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus, de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de complicaciones de la diabetes mellitus, y que además no provoca efectos colaterales apreciables.

25 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus, de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de complicaciones de la diabetes mellitus utilizando la composición farmacéutica.

30 Los presentes inventores vieron que, cuando se administraba un compuesto de 1-tio-D-glucitol específico que tiene una acción inhibitoria de SGLT2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal en combinación con metformina, se producían una marcada acción reductora de la glucosa en sangre, una supresión del fallo de las células β pancreáticas y un alivio de los efectos colaterales; la presente invención ha sido lograda en base a este hallazgo.

35 Así, la presente invención proporciona lo siguiente:

(1) Una composición farmacéutica consistente en una combinación de:

40 (A) (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol (al que en adelante se hará aquí también referencia como "compuesto A" o como "compuesto de 1-tio-D-glucitol A") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, y
(B) metformina.

45 (2) La composición farmacéutica según (1), donde la metformina está presente en forma de clorhidrato de metformina.

(3) Una combinación de:

50 (A) (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, y
(B) metformina,

55 para uso en un método de prevención o tratamiento de la diabetes mellitus, de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de complicaciones de la diabetes mellitus, donde (A) y (B) son administrados a un paciente que lo necesite ya sea simultáneamente o por separado.

(4) La combinación para uso según (3), donde la metformina está presente en forma de clorhidrato de metformina.

60 (5) La combinación para uso según (3) o (4), donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 2.

(6) La combinación para uso según cualquiera de (3) a (5), donde la complicación de la diabetes mellitus es la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, el trastorno cerebrovascular, la enfermedad cardíaca isquémica o la enfermedad arterial periférica.

Efectos ventajosos de la invención

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene varios fármacos mostraba una superior acción de reducción del valor de la hemoglobina glicada (GHb) y una superior acción de reducción del nivel de glucosa en plasma con respecto a los fármacos individuales. Además, la composición farmacéutica de la presente invención que contiene varios fármacos suprimía la reducción de los niveles plasmáticos de insulina que podría haberse producido con el progreso de la condición diabética. Más aún, la composición farmacéutica de la presente invención que contiene varios fármacos aliviaba los efectos colaterales de los fármacos individuales (es decir, aumento de peso e hipoglucemia).

Descripción de las realizaciones

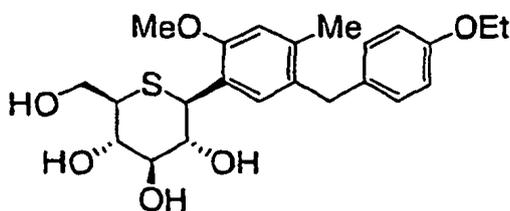
La "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser ejemplificada por: sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido galactárico y ácido naftaleno-2-sulfónico; sales con uno o más iones metálicos, tales como ion litio, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion zinc e ion aluminio; y sales con aminas, tales como amoniaco, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol y benzatina.

El compuesto A de la presente invención puede existir como diversos solvatos. También pueden ser hidratos por su aplicabilidad como fármacos.

Se describen los métodos de producción de los compuestos de 1-tio-D-glucitol de fórmula (I) que se usan en la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y los hidratos de los compuestos o de las sales también usados en la presente invención, en el boletín oficial de la Publicación Internacional WO 2006/073197 A1.

Se usa el compuesto de 1-tio-D-glucitol porque exhibe una actividad inhibitoria de SGLT2 superior:

(1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol (fórmula (A)).



(A)

El (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol es preferiblemente un hidrato.

Por lo tanto, la presente invención es una composición farmacéutica que contiene el compuesto de 1-tio-D-glucitol A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal y la biguanida metformina. Esta composición farmacéutica es un medicamento contra la diabetes mellitus, enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o complicaciones de la diabetes mellitus.

Las biguanidas son fármacos que tienen acciones de supresión de la gluconeogénesis hepática, aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos e inhibición de la absorción de glucosa por el intestino. La metformina es utilizada desde los puntos de vista de su acción reductora de la glucosa en sangre, de sus efectos colaterales limitados y similares, siendo particularmente preferido el clorhidrato de metformina. Estas biguanidas son substancias conocidas, y la metformina y el clorhidrato de metformina en particular están descritos en Emil A. Werner y James Bell, J. Chem. Soc., 121, 1922, 1790-1794, y se puede usar un producto comercial que tiene la marca registrada GLUCOPHAGE.

"Diabetes mellitus" abarca la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 y otros tipos de diabetes mellitus debidos a causas específicas. Las enfermedades a las que se dirigen los fármacos de la presente invención son preferiblemente la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2.

Como "enfermedades asociadas a la diabetes mellitus", se incluyen la obesidad, la hiperinsulinemia, la disglucemia (trastorno del metabolismo de la glucosa), la hiperlipemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipemia (trastorno del metabolismo de los lípidos), la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia y la gota.

5

Las "complicaciones de la diabetes mellitus" se clasifican en agudas y crónicas.

Como "complicaciones agudas", se incluyen la hiperglucemia (v.g., cetoacidosis), el síndrome hiperosmolar hiperglucémico, la acidosis láctica, la hipoglucemia y enfermedades infecciosas (v.g., infecciones de piel, de tejidos blandos, biliares, respiratorias y del tracto urinario).

10

Como "complicaciones crónicas", se incluyen la microangiopatía (retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética), así como la macroangiopatía (trastorno cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad arterial periférica).

15

"Tratamiento" significa la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención a pacientes que ya han manifestado enfermedades, tales como diabetes mellitus, enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o complicaciones de la diabetes mellitus. Este tratamiento cubre la terapia sintomática destinada a mitigar los síntomas derivados de las enfermedades antes mencionadas. También se incluyen los tratamientos para la recuperación parcial o completa de la enfermedad, así como los tratamientos que detienen o retardan el progreso de la enfermedad.

20

"Prevención" significa una práctica mediante la cual se administran a los pacientes que están en riesgo de manifestar enfermedades, tales como diabetes mellitus, enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o complicaciones de la diabetes mellitus, las composiciones farmacéuticas de la presente invención antes de que se manifieste la propia enfermedad.

25

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser tal que los principios activos descritos anteriormente estén formulados como una sola preparación (preparación combinatoria) o que estén formulados por separado como dos o más preparaciones. Estas preparaciones pueden ser tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, emulsiones, suspensiones o jarabes, o alternativamente pueden ser inyecciones en formas tales como una solución estéril o una suspensión líquida, siendo todos obtenidos por medios comúnmente empleados. Si se formulan los principios activos por separado como dos o más preparaciones, se pueden administrar las preparaciones respectivas simultáneamente o a intervalos de tiempo dados espaciados entre sí. Las dos o más preparaciones pueden ser administradas con diferentes frecuencias en un día. Se puede administrar la composición farmacéutica de la presente invención sistémica o tópicamente por vía oral o parenteral. Si se formulan los principios activos por separado como dos o más preparaciones, se pueden administrar las preparaciones respectivas por vías diferentes.

30

35

Si se formula la composición farmacéutica de la presente invención como dos preparaciones diferentes, es altamente probable que éstas tengan que ser administradas simultáneamente o en un intervalo muy corto, por lo que un documento tal como un prospecto de envase o un folleto de venta que acompañe a un producto comercial preferiblemente establece que las dos preparaciones deben ser administradas en combinación. Otra realización preferida es un kit de dos preparaciones, una que contiene el compuesto de 1-tio-D-glucitol A y otra que contiene la metformina.

40

45

La dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención varía con el objetivo, el método, etc. de la administración. Tómese, por ejemplo, el caso de la administración oral; se administran preferiblemente a un paciente con diabetes mellitus las siguientes dosis diarias:

50

- (1) 0,1-50 mg, preferiblemente 0,5-25 mg, del compuesto de 1-tio-D-glucitol A;
- (2) 100-3.000 mg, preferiblemente 300-3.000 mg, de metformina.

Las biguanidas son habitualmente administradas en dos o tres porciones divididas. Por otro lado, se puede hacer que el compuesto de 1-tio-D-glucitol A exhiba una acción inhibitoria de SGLT2 mantenida durante un período prolongado. Por ello, para diseñar una preparación combinatoria de un tipo que se ha de administrar una vez al día, el compuesto de 1-tio-D-glucitol A de la presente invención es preferiblemente utilizado en combinación con "una biguanida (metformina) diseñada para ser capaz de realizar una liberación mantenida".

55

Se puede preparar la "biguanida (metformina) diseñada para ser capaz de realizar una liberación mantenida" según métodos conocidos. Por ejemplo, se puede hacer que las biguanidas puedan realizar una liberación mantenida utilizando el método de liberación lenta descrito en el boletín oficial de WO 96/08243 A1 o el método descrito en el boletín oficial de JP 2003-520759 A.

60

Las preparaciones antes descritas son preferiblemente preparaciones orales, tales como tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, emulsiones, suspensiones y jarabes. Específicamente, se pueden mezclar los principios activos descritos anteriormente, ya sea simultáneamente o por separado, con excipientes, tales como manitol y lactosa, y, tras la granulación, se pueden introducir en cápsulas directamente o después de mezclarlos con otros aditivos para administración oral, de los que son ejemplos específicos excipientes (v.g., excipientes basados en azúcares o alcoholes de azúcares, tales como glucosa, sacarosa, manitol, lactosa, xilitol, sorbitol, maltitol y pululano; excipientes celulósicos, tales como celulosa microcristalina; excipientes basados en almidón, tales como almidón de maíz; excipientes inorgánicos, tales como fosfato dibásico de calcio anhidro), ligantes (v.g., ligantes celulósicos, tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa), desintegrantes (v.g., desintegrantes celulósicos, tales como carmelosa calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y croscarmelosa sodio, o desintegrantes basados en almidón, tales como almidón parcialmente gelatinizado y carboximetilalmidón sodio), fluidizantes (v.g., fluidizantes inorgánicos, tales como anhídrido silícico ligero) o lubricantes (v.g., ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y estearilfumarato de sodio); alternativamente, se puede peletizar la granulación en forma de tabletas.

La proporción en la cual se combina el compuesto de 1-tio-D-glucitol A de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal con metformina varía con el objetivo, el método, etc. de la administración. Tómese, por ejemplo, el caso de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención a un humano; si se combina una parte en masa del compuesto de 1-tio-D-glucitol A con 0,01-1.000 partes en masa de metformina, es posible obtener una acción reductora de la glucosa en sangre superior a la que se consigue administrando los fármacos individuales. Se prefiere, en particular, combinar una parte en masa del compuesto de 1-tio-D-glucitol A con 0,1-100 partes en masa de metformina. Esto permite obtener una eficacia satisfactoria utilizando los fármacos respectivos en cantidades menores que cuando se administran individualmente. Otra ventaja más es que la composición farmacéutica de la presente invención tiene menos efectos colaterales al no causar hipoglucemia o aumento de peso, que podrían resultar de una excesiva secreción de insulina.

Los pacientes que han de ser tratados mediante la composición farmacéutica de la presente invención son aquéllos que no pueden tener un buen control glucémico a pesar de mantener una dieta y ejercicio continuados y que, por lo tanto, necesitan someterse a terapia con fármacos; son pacientes preferidos los que no pueden tener un buen control glucémico a pesar de recibir la administración de un solo fármaco antidiabético oral y, por lo tanto, necesitan tomar otro fármaco que actúe por un mecanismo diferente.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser típicamente producida según las fórmulas siguientes.

(Preparación 1) Tableta

Se prepararon tabletas con un diámetro de 13 mm; cada tableta contenía:

(1S)-1,5-Anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol (al que se hará aquí referencia en adelante como compuesto A)	5 mg
Clorhidrato de metformina	500 mg
Celulosa microcristalina	70 mg
Hidroxipropilcelulosa	25 mg
Carboximetilalmidón sodio	30 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplos

En las páginas siguientes, se describe la presente invención con mayor detalle por medio de ejemplos.

Ejemplo de ensayo 1

<Objeto de ensayo>

Efectos del tratamiento combinatorio crónico con el compuesto A y clorhidrato de metformina en ratones diabéticos

<Método de ensayo>

Se administraron por vía oral a ocho ratones db/db macho/grupo (11 semanas de edad; CLEA JAPAN, Inc.) dosis repetidas de compuesto A (3 mg/kg, una vez al día) y una biguanida, el clorhidrato de metformina (50 mg/kg o 150 mg/kg, dos veces al día; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), bien solos o bien en combinación, durante 27 días. Se

usaron ocho ratones db/m (11 semanas de edad; CLEA JAPAN, Inc.) como controles normales no diabéticos.

5 Antes y 27 días después del inicio de la administración repetida, se extrajo sangre de la vena caudal de cada ratón y se centrifugó para recoger las fracciones hematocíticas. Tras hemólisis de las fracciones hematocíticas, se midieron los valores de la hemoglobina glicada (GHb) por cromatografía en columna de afinidad con un analizador de hemoglobina glicada automatizado (TOSOH CORPORATION). Comenzando el vigesimoséptimo día de la administración repetida, se dejó a los ratones en ayunas durante 16 horas y a continuación se extrajo sangre de la vena caudal de cada ratón y se centrifugó para recoger el plasma. Se midieron los niveles de glucosa en plasma por el método de mutarotasa-GOD con un kit de ensayo de glucosa (Glucose C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Además, antes y a los 27 días de iniciar la administración repetida, se extrajo sangre de la vena caudal de cada ratón en condiciones de no ayuno y se centrifugó para recoger el plasma. Se midieron los niveles plasmáticos de insulina por ELISA con un kit de ensayo de insulina (Levis: Mouse Insulin ELISA KIT (H-Type); SHIBAYAGI Co., Ltd.).

15 <Resultado 1>

Los cambios en la GHb son expresados como media \pm error estándar en la Tabla 1. El tratamiento combinatorio del compuesto A (3 mg/kg) y el clorhidrato de metformina (300 mg/kg) redujo marcadamente el cambio en la GHb en comparación con cada fármaco por sí solo. Una prueba mediante ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo de interacción del compuesto A (3 mg/kg) y del clorhidrato de metformina (300 mg/kg) sobre los cambios en la GHb.

Tabla 1

Grupo	Cambio en la GHb (%)
Control normal	-0,05 \pm 0,10
Control diabético	1,20 \pm 0,32
Clorhidrato de metformina, 100 mg/kg	2,08 \pm 0,33
Clorhidrato de metformina, 300 mg/kg	1,70 \pm 0,23
Compuesto A, 3 mg/kg	0,14 \pm 0,39
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (100 mg/kg)	0,63 \pm 0,27
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (300 mg/kg)	-0,54 \pm 0,15*

Cambio en la GHb (%) = GHb (%) tras la administración repetida - GHb (%) antes del inicio de la administración repetida.
 *: P<0,05 para el efecto de interacción del compuesto A (3 mg/kg) y del clorhidrato de metformina (300 mg/kg) (en un ANOVA de dos vías).

25 <Resultado 2>

Los niveles plasmáticos de glucosa en condiciones de ayuno son expresados como media \pm error estándar en la Tabla 2. Se usó la prueba t de Student para detectar la diferencia entre dos grupos. El tratamiento combinatorio del compuesto A (3 mg/kg) y del clorhidrato de metformina (300 mg/kg) redujo marcadamente el nivel plasmático de glucosa en ayunas en comparación con cada fármaco por sí solo.

Tabla 2

Grupo	Nivel plasmático de glucosa en ayunas (mg/dl)
Control normal	76,2 \pm 2,2
Control diabético	416,2 \pm 24,4
Clorhidrato de metformina, 100 mg/kg	378,3 \pm 33,4
Clorhidrato de metformina, 300 mg/kg	254,0 \pm 24,7
Compuesto A, 3 mg/kg	275,0 \pm 28,7
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (100 mg/kg)	226,8 \pm 18,3 §§
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (300 mg/kg)	171,6 \pm 13,5 ††, #

§§: P<0,01 vs. grupo del clorhidrato de metformina (100 mg/kg).
 ††: P<0,01 vs. grupo del compuesto A (3 mg/kg).
 #: P<0,05 vs. grupo del clorhidrato de metformina (300 mg/kg).

35 <Resultado 3>

Los cambios en los niveles plasmáticos de insulina en condiciones de no ayuno (IRI) son expresados como media \pm error estándar en la Tabla 3. Se usó la prueba t de Student para detectar la diferencia entre dos grupos. El

tratamiento combinatorio del compuesto A (3 mg/kg) y del clorhidrato de metformina (300 mg/kg) inhibió marcadamente la reducción en los niveles plasmáticos de IRI en comparación con cada fármaco por sí solo.

Tabla 3

5

Grupo	Cambio en el nivel plasmático de IRI (ng/ml)
Control normal	-1,23 ± 0,70
Control diabético	-9,15 ± 1,05
Clorhidrato de metformina, 100 mg/kg	-9,81 ± 0,91
Clorhidrato de metformina, 300 mg/kg	-7,36 ± 1,29
Compuesto A, 3 mg/kg	-5,01 ± 2,11
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (100 mg/kg)	-5,07 ± 1,50 §
Compuesto A (3 mg/kg) + clorhidrato de metformina (300 mg/kg)	1,88 ± 1,87 †, ##
Cambio en el nivel plasmático de IRI (ng/ml) = nivel plasmático de IRI (ng/ml) tras la administración repetida - nivel plasmático de IRI (ng/ml) antes de iniciar la administración repetida. §: P<0,05 vs. grupo del clorhidrato de metformina (100 mg/kg). †: P<0,05 vs. grupo del compuesto A (3 mg/kg). ##: P< 0,01 vs. grupo del clorhidrato de metformina (300 mg/kg).	

Aplicabilidad industrial

10 La presente invención puede proporcionar composiciones farmacéuticas superiores para prevenir o tratar la diabetes mellitus que exhiben una acción reductora de la glucosa en sangre efectiva en muchos pacientes diabéticos y que además causan menos efectos colaterales. La presente invención puede también proporcionar composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar diversas complicaciones diabéticas que se producen como resultado de la hiperglucemia, tales como la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, el trastorno cerebrovascular, la enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad arterial periférica.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica consistente en una combinación de:

5 (A) (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un hidrato del compuesto o de la sal, y
(B) metformina.

10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la metformina está presente en forma de clorhidrato de metformina.

3. Una combinación de:

15 (A) (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o un hidrato del compuesto o de la sal, y
(B) metformina

20 para uso en un método de prevención o de tratamiento de la diabetes mellitus, de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de complicaciones de la diabetes mellitus, donde se administran (A) y (B) a un paciente que lo necesite simultáneamente o por separado.

4. La combinación para uso según la reivindicación 3, donde la metformina está presente en forma de clorhidrato de metformina.

25 5. La combinación para uso según la reivindicación 3 ó 4, donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 2.

6. La combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, donde la complicación de la diabetes mellitus es la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, el trastorno cerebrovascular, la enfermedad cardíaca isquémica o la enfermedad arterial periférica.