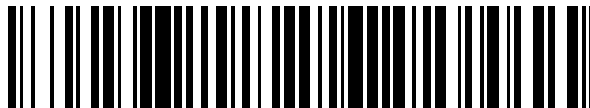


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 265**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2009 E 09821690 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2331099**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus**

30 Prioridad:

24.09.2008 IN MU20472008

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

24.02.2014

73 Titular/es:

**IPCA LABORATORIES LIMITED (100.0%)
48, Kandivali Industrial Estate Charkop Kandivali
(West)
400 067 Mumbai, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

PAREEK, ANIL

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 444 265 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus

5 **CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION:**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de hidroxiclороquina con un fármaco(s) antidiabético(s). Más particularmente, la invención se refiere a combinaciones sinérgicas de hidroxiclороquina y al menos un fármaco antidiabético seleccionado de entre la glimepirida, la gliclazida y la glipizida, las biguanidas y las tiazolidinedionas. La presente invención también se refiere al uso de composiciones sinérgicas de conformidad con la invención para el tratamiento de la diabetes mellitus y los métodos de tratamiento de dicha enfermedad.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION:**

20 **[0002]** La diabetes mellitus es un trastorno común asociado con una alta morbilidad y mortalidad. Aunque es más común en los países desarrollados, su frecuencia en los países en vías de desarrollo está aumentando progresivamente debido a los rápidos cambios en el estilo de vida. La diabetes Tipo 2 afecta a un 10% de todos los adultos en la población en general y hasta un 20% de las personas mayores de 65 años y es un factor de riesgo importante en las enfermedades cardiovasculares, oculares, renales y nerviosas (*National Institutes of Health, NIH Publication No. 95 – 1468, 1995, págs. 47-68*).

25 **[0003]** Se conocen varios agentes antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus. Las sulfonilureas y biguanidas han constituido la base del tratamiento de la diabetes mellitus. Aunque la monoterapia oral tiene éxito en las etapas iniciales de tratamiento, con el uso continuo se asocia frecuentemente a una tasa alta de fallo secundario, lo que contribuye al desarrollo de complicaciones de la diabetes a largo plazo como resultado de una hiperglucemia persistente (*Am. J. Med., 2000 Abril 17; 108 Supl. 6a:15S-22S*).

30 **[0004]** Con el fin de reducir y mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los límites normales, la evidencia sugiere que la terapia de combinación usando agentes antidiabéticos orales con diferentes mecanismos de acción podría ser efectiva. Dicha terapia de combinación ofrece no solo mejorar el control glucémico, sino que también reduce las reacciones adversas y por lo tanto da mejores resultados en la gestión de la diabetes.

35 **[0005]** Una combinación conocida de este tipo es la de los compuestos de sulfonilurea más metformina, que son relativamente efectivos en la resolución de los defectos subyacentes del trastorno; esto es, tanto la deficiencia de insulina como la resistencia a la misma. Los compuestos de sulfonilurea usados con más frecuencia en aplicaciones médicas incluyen la glimepirida, la glipizida, la gliclazida y la glibenclamida.

40 **[0006]** Los derivados de la sulfonilurea actúan mediante el enlace a los receptores de la sulfonilurea en las células beta pancreáticas, lo que ocasiona un aumento en la secreción de insulina. El posible mecanismo de acción de metformina incluye la inhibición de la gluconeogénesis hepática mediante la reducción de la resistencia a la insulina hepática; el retraso/la inhibición de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y el aumento en la sensibilidad a la insulina y captación de glucosa en las células.

45 **[0007]** Con frecuencia, los pacientes que reciben tratamiento de combinación con sulfonilureas y metformina no están controlados, por lo que la alternativa es añadir un tercer fármaco o tratar al paciente con insulina. La terapia con insulina no sólo resulta costosa, sino que no se prefiere debido al mal cumplimiento por parte del paciente de la aplicación por vía parenteral. La nueva generación de la clase de fármacos antidiabéticos de tiazolidinedionas, aunque útil en el control glucémico, está asociada con varias reacciones adversas, como por ejemplo el riesgo excesivo de padecer insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio, el aumento en la tasa de pérdida ósea y la toxicidad hepática.

50 **[0008]** Si se tiene en cuenta el fracaso de la monoterapia de los fármacos antidiabéticos en el control glucémico y el aumento en las reacciones adversas al administrarse altas dosis de fármacos antidiabéticos para alcanzar un mejor control glucémico, se necesitan medicamentos más modernos para la diabetes, que proporcionen un buen efecto antihiper glucémico y posean un buen perfil de tolerabilidad.

55 **[0009]** Puesto que la diabetes está asociada con el riesgo de cardiopatía coronaria o el aumento en la frecuencia de cardiopatías coronarias, es preferible un fármaco que reduzca los niveles de glucosa en sangre y que al mismo tiempo ofrezca beneficios cardiovasculares en el tratamiento de la diabetes.

60 **[0010]** La hidroxiclороquina es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) que se ha empleado en reumatología desde hace cuatro décadas. El uso de la hidroxiclороquina está firmemente establecido en la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico. En muchos estudios se ha indicado que la

hidroxicloroquina presenta propiedades antidiabéticas. Sin embargo, no queda claro el mecanismo de acción mediante el cual la hidroxicloroquina mejora el control de la glucosa (*Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar; 55(3):209-19).

5 **[0011]** La eficacia de la hidroxicloroquina en la disminución de la glucosa ha sido investigada en varios estudios clínicos. En un estudio realizado con 135 pacientes obesos con diabetes mellitus se demostró que la hidroxicloroquina mejoraba el control glucémico en pacientes refractarios a la sulfonilurea con diabetes Tipo 2 mal controlada (*Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar; 55(3):209-19). En otro estudio multicéntrico de observación de 4.905
10 adultos con artritis reumatoide se indicó que el empleo de hidroxicloroquina está asociado con una reducción en el riesgo de la diabetes (*JAMA, 2007, Jul 11; 298(2):187-93*). La reducción en el nivel sanguíneo de la glucosa no es tan significativa que pueda permitir el empleo de hidroxicloroquina como monoterapia. Se sugiere como una medida profiláctica para prevenir el desarrollo de diabetes en pacientes con artritis reumatoide.

15 **[0012]** También se ha demostrado la eficacia de la hidroxicloroquina en pacientes con diabetes resistente. En un estudio realizado con 38 pacientes con diabetes no insulino dependiente resistente a las terapias usadas normalmente (fármacos orales, insulina, combinación de insulina y fármacos orales) se demostró una mejora estadísticamente significativa en pacientes tratados con insulina e hidroxicloroquina en comparación con una combinación de glibenclamida e hidroxicloroquina. Fue posible reducir en un 30% de promedio la dosis diaria de insulina en pacientes tratados con la terapia combinada de insulina e hidroxicloroquina. El estudio reveló que la
20 terapia antidiabética combinada con hidroxicloroquina en pacientes descompensados, refractarios al tratamiento con diabetes no insulino dependiente podría ayudar a romper el círculo vicioso de la hiperglucemia y llevar a una mejor gestión de la enfermedad (*Ann Intern Med.* 1990 Mayo 1; 112(9):678-81).

25 **[0013]** Además de los efectos antihiper glucémicos, también se asocia la hidroxicloroquina a los beneficios cardiovasculares, gracias a su efecto reductor de lípidos y efecto antiplaquetario.

[0014] Se ha establecido la mejora en el colesterol sérico en pacientes tratados con hidroxicloroquina. Ésta incluye la reducción en los niveles séricos de colesterol en un 10% y el aumento en los receptores de lipoproteínas de baja densidad. La hidroxicloroquina también dio lugar a un aumento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y %HDL
30 (*Ann Rheum Dis.* 1997 Jun; 56(6): 374-7). La terapia con hidroxicloroquina presentó una alta asociación estadística con los bajos niveles séricos de colesterol, triglicéridos y LDL, independientemente de la administración concomitante de esteroides. El grupo tratado con hidroxicloroquina presentó niveles más bajos de colesterol y LDL que los del grupo no tratado con hidroxicloroquina ni con esteroides. El colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad se redujo en el grupo tratado con hidroxicloroquina y se observó que estaba asociado con la reducción en
35 los triglicéridos plasmáticos en este grupo (*Br J Rheumatol.* 1985 Agosto; 24(3): 250-5).

[0015] Además de su efecto de reducción de los lípidos, la hidroxicloroquina podría tener efectos cardioprotectores al reducir la agregación de plaquetas.

40 **[0016]** La hidroxicloroquina causa la reducción en la agregación en glóbulos rojos sin prolongación del tiempo de sangrado en humanos y reduce experimentalmente el tamaño del trombo. Ésta es una reducción variablemente demostrable en la agregación de plaquetas y viscosidad sanguínea en humanos (*Am J Med.* 1988 Oct 14; 85(4A): 57-61).

45 **[0017]** En un estudio clínico más reciente se observó una reducción significativa en la viscosidad plasmática así como en la viscosidad sanguínea total en pacientes posoperatorios tratados con hidroxicloroquina.

[0018] En WO/2001/032758 se revela una composición farmacéutica que comprende una combinación de metformina y otro fármaco antidiabético, donde el otro agente antidiabético es uno o más de entre gliburida, gliempirida, glipirida, glipizida, cloropropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, insulina y/o KRP-297.
50

[0019] En WO-A-2007/059372 se ofrece una panorámica general de las enfermedades metabólicas y de los compuestos de cloroquina para su uso en mamíferos con el fin de aumentar la actividad de la proteinquinasa ataxia telangiectasia (ATM) y se predice un efecto de cascada en el tratamiento de varias enfermedades debido al síndrome metabólico. Se sugiere la cloroquina como una opción de tratamiento de varias enfermedades clasificadas como síndromes metabólicos. Además, se menciona brevemente la combinación de cloroquina con un compuesto adicional; se mencionan los compuestos antidiabéticos como parte de una larga lista de compuestos. No se hace una revelación directa de una combinación de hidroxicloroquina y un compuesto antidiabético.
55
60

[0020] Teniendo en cuenta el fallo de la monoterapia de fármacos antidiabéticos para obtener un buen control glucémico y el aumento en las reacciones adversas al administrarse dosis más altas de fármacos antidiabéticos para alcanzar un mejor control glucémico, el objetivo de la presente invención es tratar de encontrar un medicamento más moderno para el tratamiento de la diabetes mellitus, una enfermedad crónica. Sorprendentemente se ha encontrado que la combinación de hidroxicloroquina con fármacos antidiabéticos como sulfonilureas, biguanidas y
65

tiazolidindionas es un tratamiento efectivo de la diabetes mellitus, con lo que se cumple así el objetivo de la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCION:

5

[0021] Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de hidroxiclороquina y uno o varios fármacos antidiabéticos. En una realización preferida, la presente proporciona composiciones sinérgicas de hidroxiclороquina o su sal combinada con al menos un compuesto antidiabético seleccionado entre la clase de compuestos formados por sulfonilureas, biguanidas y tiazolidinedionas.

10

[0022] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la diabetes que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de hidroxiclороquina o su sal farmacéuticamente efectiva conjuntamente con un agente antidiabético no insulínico. En una realización, el agente antidiabético se selecciona de entre la clase de compuestos formados por sulfonilureas, biguanidas y tiazolidinedionas, preferentemente en una composición farmacéuticamente fija que contenga hidroxiclороquina. En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento de la diabetes resistente a los agentes hiperglucémicos orales. En una realización preferida, la invención proporciona un método de tratamiento de la diabetes asociada con el riesgo de hiperlipidemia o agregación plaquetaria. El uso de composiciones sinérgicas de la presente invención para el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes asociada con hiperlipidemia, se encuentra dentro de las medidas y límites de la invención.

15

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

25

[0023] A continuación describiremos detalladamente la invención con respecto a ciertas realizaciones preferidas y optativas, de manera que puedan entenderse y apreciarse más plenamente los diversos aspectos de la misma.

30

[0024] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de hidroxiclороquina y un fármaco antidiabético no insulínico. Preferentemente, la composición de la presente invención comprende una dosis fija de hidroxiclороquina y al menos un fármaco antidiabético seleccionado de entre el grupo de compuestos formados por sulfonilureas, biguanidas y tiazolidinedionas. En la composición, la hidroxiclороquina o el compuesto antidiabético podrán estar presentes en forma libre o como cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables y podrán estar presentes como un estado/forma físicamente separable o físicamente inseparable. Las sales preferidas de hidroxiclороquina son las sales de sulfato y fosfato.

35

[0025] La clase sulfonilurea de compuestos antidiabéticos podría seleccionarse preferentemente de entre glimepirida, gliclazida, glibenclamida, gliclazida o similares, mientras que se prefiere la metformina en la clase biguanida de compuestos antidiabéticos. Entre la clase de tiazolidindionas de compuestos antidiabéticos, se prefieren la pioglitazona y la rosiglitazona.

40

Por consiguiente, la combinación de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroxiclороquina y al menos un compuesto antidiabético seleccionado de entre sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas para el tratamiento de la diabetes mellitus, preferentemente en una combinación de dosis fija.

Por la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende la cantidad que proporciona el efecto terapéutico deseado al administrarse dicha cantidad.

45

[0026] Un experto en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente efectiva de manera convencional según el peso del paciente, la vía de administración y la condición de la enfermedad. Generalmente, se puede administrar una dosis de hidroxiclороquina comprendida entre 50 mg y 400 mg conjuntamente con otros antidiabéticos como sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas, aunque puede variar dependiendo de la condición del paciente y del control glucémico requerido.

50

[0027] Según una realización preferida, en la invención se revela una composición farmacéutica de dosis fija que comprende hidroxiclороquina en combinación con compuestos antidiabéticos de sulfonilureas. La dosificación de una sulfonilurea individual podría ajustarse según los límites terapéuticos de cada compuesto, por ejemplo, la Glimepirida puede usarse entre los límites de 1 mg y 20 mg en la formulación de dosis fija en combinación con hidroxiclороquina para un adulto medio.

55

[0028] De forma similar, la composición de dosis fija de la presente invención comprende hidroxiclороquina y gliclazida. La dosis normal de gliclazida varía entre 30 mg y 320 mg. Además, la presente invención describe la composición farmacéutica de dosis fija que comprende hidroxiclороquina con glibenclamida, en la que la cantidad de glibenclamida puede oscilar entre 1 mg y 20 mg. Además, la presente invención revela una composición

60

farmacéutica que comprende hidroxiclороquina en combinación con Glipizida, donde la dosis de glipizida puede seleccionarse en una cantidad comprendida entre 1 mg y 40 mg en la composición.

5 **[0029]** De conformidad con otra realización preferida, en la invención se revela una composición farmacéutica de dosis fija que comprende hidroxiclороquina en combinación con biguanidas, preferentemente metformina. La composición de dosis fija de hidroxiclороquina y metformina comprende, por ejemplo, (pero no se encuentra limitada a) hidroxiclороquina en una cantidad que oscila entre 50 mg y 400 mg y metformina en una cantidad que oscila entre 200 mg y 2500 mg.

10 **[0030]** De conformidad con otra realización preferida, se revela en la invención una combinación farmacéutica de dosis fija que comprende hidroxiclороquina en combinación con compuestos de tiazolidindiona, preferentemente rosiglitazona o pioglitazona. La composición de dosis fija comprende hidroxiclороquina en una cantidad de, por ejemplo, (pero sin estar limitada a) 50 mg a 400 mg y rosiglitazona en una cantidad de 1 mg a 8 mg, o pioglitazona en una cantidad de 10 mg a 45 mg, respectivamente.

15 **[0031]** La cantidad del compuesto/compuestos usados en la composición farmacéutica de dosis fija de la presente invención variará dependiendo del peso corporal del paciente y el método de administración y puede ser cualquier cantidad efectiva para obtener el efecto terapéutico deseado.

20 **[0032]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la diabetes que comprende la administración de una dosis farmacéuticamente efectiva de una hidroxiclороquina o su sal farmacéuticamente aceptable conjuntamente con un agente antidiabético diferente a la insulina, preferentemente en una composición de dosis fija de acuerdo con la invención. La diabetes es especialmente resistente a la insulina u otros fármacos antihiper glucémicos, y puede estar asociada con el riesgo de hiperlipidemia y/o agregación plaquetaria.

25 El método de tratamiento de conformidad con la invención es especialmente ventajoso en pacientes con diabetes, especialmente diabetes complicada o resistente. El presente método de tratamiento mejora la eficacia en la disminución de la glucosa de manera sinérgica, alcanzando así una mejora significativa en el control glucémico en la diabetes mellitus resistente a los fármacos. El presente tratamiento no sólo reduce la dosis de agentes hipoglucémicos orales, proporcionando un mejor control glucémico, sino que también ofrece beneficios cardiovasculares al reducir la agregación de las plaquetas y el nivel de lípidos, mejorando así los niveles totales de proteína y albúmina y reduciendo el nivel de urea.

30 **[0033]** Por lo tanto, la combinación de dosis fija de hidroxiclороquina con fármacos antidiabéticos como sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas, de acuerdo con la presente invención, proporciona una opción útil de tratamiento en pacientes que padecen diabetes mellitus.

35 **[0034]** La combinación de hidroxiclороquina con fármacos antidiabéticos, de conformidad con la presente invención, proporciona las siguientes ventajas:

- 40
1. Un efecto sinérgico sobre la capacidad de disminución de la glucosa en el tratamiento de la diabetes.
 2. La mejora significativa del control glucémico en pacientes con diabetes resistente a los agentes hipoglucémicos orales (tales como sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas), la insulina o la combinación de insulina y fármacos orales.
 - 45 3. La reducción de los niveles de dosis de los agentes hipoglucémicos orales así como de insulina, ofreciendo simultáneamente un mejor control glucémico.
 4. Beneficios cardiovasculares gracias a la reducción en el nivel de lípidos.
 5. La reducción de la agregación de plaquetas y de la viscosidad de la sangre.
 - 50 6. Un bajo perfil de toxicidad en comparación con la monoterapia que requiere mayores dosis de agentes hipoglucémicos.

[0035] La composición de dosis fija de la presente invención puede prepararse en cualquier presentación convencional de dosificación. La formulación de dosis fija de la presente invención adoptará preferentemente la forma de comprimidos o cápsulas, donde los comprimidos/cápsulas pueden prepararse como formulaciones de liberación inmediata, de liberación modificada/controlada, de liberación extendida o sostenida. La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, (pero sin limitarse a) un comprimido multicapas, un comprimido de dos capas, o cápsulas o sobrecitos que contienen los principios activos en gránulos o perlas separados, ya sea granular o perla, recubiertos opcionalmente con un revestimiento protector o una capa entérica. La presente invención abarca las soluciones orales, las suspensiones y la administración por vía parenteral.

60 **[0036]** La composición de dosis fija de hidroxiclороquina con otros fármacos antidiabéticos tales como sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas puede prepararse en una formulación adecuada de dosificación combinándose con al menos un vehículo/excipientes farmacéuticos según las técnicas conocidas de formulación.

[0037] En la forma aquí usado, el término “al menos un vehículo/excipientes farmacéuticos” se refiere a cualquier vehículo/excipientes farmacéuticos convencional usado de forma rutinaria en la preparación de formas farmacéuticas deseadas de dosificación, como por ejemplo formas de dosificación sólidas, líquidas e inyectables. Para el uso oral, los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes para formar así formas de dosificación orales como por ejemplo comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes o suspensiones y similares.

[0038] Por ejemplo, los comprimidos pueden contener diversos excipientes tales como desintegrantes, por ejemplo, almidón, silicatos complejos conjuntamente con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga; lubricantes, como por ejemplo silicato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco, etc., que se usan frecuentemente en los procesos de fabricación de comprimidos. Las composiciones sólidas de la presente invención pueden también introducirse en cápsulas de gelatina blandas y duras.

[0039] En el caso de las cápsulas de gelatina blandas, la composición puede disolverse en un aceite vegetal o comestible adecuado, como por ejemplo el aceite de girasol, el aceite de maíz, el aceite de cacahuete o cualquier otro aceite adecuado.

[0040] Se establecieron los efectos farmacológicos de la terapia de combinación en comparación con la monoterapia realizando estudios comparativos abiertos preclínicos (animales) y evaluando la eficacia en función de la potencia de la presente composición de combinación de hidroxycloquinina y fármacos antidiabéticos –tales como sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas– en la reducción del nivel de glucosa en sangre, la reducción del colesterol LDL, la disminución de los triglicéridos y los efectos sobre las HDL y el aumento de peso corporal.

[0041] Se han establecido clínicamente los resultados de seguridad, eficacia y sinergia de las combinaciones de dosis fija de hidroxycloquinina con otros fármacos antidiabéticos seleccionados, como por ejemplo sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas, mediante los siguientes experimentos.

[0042] Los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, servirán para ilustrar la práctica de esta invención, dándose por entendido que la información que aquí se ofrece es a título de ejemplo y para la discusión ilustrativa de las realizaciones preferidas de la invención.

Evaluación farmacológica de la combinación de hidroxycloquinina con glimepirida

[0043] Treinta ratas Wistar que pesaban 150–200 g y de cualquier sexo se dividieron en seis grupos de cinco ratas cada uno. Se indujo la diabetes experimental en las ratas inyectándolas intraperitonealmente con aloxan monohidrato usando una dosis de 90 mg/kg de peso. Las ratas con un nivel de azúcar en sangre de 250-350 mg/dl se consideraron diabéticas y se utilizaron en el estudio.

[0044] El Grupo 1 (control normal) comprendió ratas normales que no habían sido tratadas con aloxan monohidrato ni cualquier otro fármaco. El Grupo 2 se empleó como control diabético y las ratas se trataron con vehículo por vía oral. El Grupo 3 padecía diabetes y se trató con una dosis de hidroxycloquinina (HCQ) de 160 mg/kg, p.o. El Grupo 4 padecía diabetes y se trató con una dosis de glimepirida (GLM) de 8 mg/kg, p.o. El Grupo 5 padecía diabetes y se trató con una dosis baja de la combinación de GLM (4 mg/kg) y HCQ (80 mg/kg), mientras que el Grupo 6, también diabético, se trató con una dosis alta de la combinación de GLM (8 mg/kg) y HCQ (160 mg/kg). Se administraron los fármacos de estudio durante nueve días.

[0045] Se observó una diferencia significativa entre los grupos tratados con respecto a la disminución en los niveles de glucosa en sangre. Los dos tratamientos de combinación (dosis baja y alta) mostraron una disminución significativamente mayor en los niveles de glucosa en sangre en comparación con los grupos de tratamiento individual ($p < 0,05$; $p < 0,001$ para la dosis baja y alta, respectivamente). Además, la disminución de la glucosa en sangre en el grupo tratado con la dosis alta de combinación fue significativamente mayor que en el grupo tratado con la dosis baja de combinación ($p = 0,001$). La reducción en el peso corporal fue significativamente menor en el caso de los animales tratados con la dosis alta de combinación de HCQ y GLM que en los animales tratados con los componentes individuales y el grupo tratado con la dosis baja de combinación. Asimismo, tanto la dosis baja como la alta de combinación redujeron significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y aumentaron significativamente los niveles de HDL, hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con los grupos diabéticos de control.

Los resultados del estudio se resumen en la tabla 1:

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Glucosa en sangre (mg/dl) (% cambio de la media)		Peso corporal (g) (% cambio de la media)		Parámetros bioquímicos							
		Inicial	Final	Inicial	Final	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Proteína (T) (g/dl)	Alb.(g/dl)	Urea (mg/dl)	Hb (g/dl)	
Normal	-	97,00 ± 4,0	96,40 ± 2,88 (-0,56) ^a	173,6 ± 12,46	184,20 ± 13,17 (6,11) ^a	98,60 ± 4,56 ^c	118,60 ± 4,67 ^d	37,40 ± 1,14 ^c	7,93 ± 0,77 ^c	5,59 ± 0,68 ^c	26,13 ± 2,47 ^c	16,16 ± 1,14 ^c	
		280 ± 21,21	286,20 ± 20,92 (2,23) ^b	172,40 ± 9,20	147,20 ± 8,22 (-14,54) ^b	134,4 ± 9,32 ^a	193,60 ± 6,27 ^a	25,80 ± 1,92 ^a	4,47 ± 0,57 ^a	3,74 ± 0,47 ^a	40,08 ± 2,38 ^a	10,54 ± 1,34 ^a	
HCQ	160	296,00 ± 15,93	263,80 ± 2,04 (-10,81) ^c	169,2 ± 10,20	151,60 ± 13,16 (-10,51) ^b	117,20 ± 2,28 ^b	178,40 ± 2,70 ^c	35,80 ± 2,28 ^b	6,06 ± 1,43 ^b	4,03 ± 0,13 ^a	29,70 ± 1,37 ^b	12,12 ± 1,27 ^a	
		259,2 ± 23,08	157,2 ± 17,64 (-46,83) ^d	176 ± 11,46	170 ± 11,22 (-3,40) ^c	113,40 ± 3,64 ^b	169,40 ± 7,05 ^b	33 ± 1,58 ^b	5,78 ± 1,22 ^b	3,99 ± 0,24 ^a	30,26 ± 0,86 ^b	14,04 ± 1,90 ^b	
HCQ + GLM	80 + 4	300 ± 12,24	147 ± 6,55 (-50,97) ^e	169,4 ± 13,39	163 ± 14,23 (-3,82) ^c	115,20 ± 8,34 ^b	178,80 ± 5,89 ^b	35 ± 2,23 ^b	7,01 ± 0,41 ^b	4,096 ± 0,20 ^a	31,7 ± 1,81 ^b	13,28 ± 2,39 ^b	
		323,4 ± 15,48	131,4 ± 10,47 (-59,37) ^f	185,20 ± 12,25	176,2 ± 11,38 (-4,84) ^c	118,2 ± 7,98 ^b	162,6 ± 12,85 ^b	33,80 ± 2,49 ^b	6,98 ± 1,60 ^b	4,52 ± 0,51 ^b	30,39 ± 1,32 ^b	15,88 ± 1,74 ^b	

Los valores se expresan como Media \pm D.E. (n=5).

Los valores en la misma columna con diferente superíndice son significativamente diferentes ($p < 0,05\%$).

Hidroxiclороquina: HCQ; Glimепirida: GLM; Triglicérido: TG; Colesterol total: TC; Lipoproteína de alta densidad: HDL;

Albúmina: Alb; Hemoglobina: Hb.

5 Proteína total: Proteína (T)

TABLA 1.

10 **[0046]** Los resultados demuestran que GLM y HCQ a una dosis de 4 mg y 80 mg ocasionan la disminución de la glucosa en sangre en -50,97 en comparación con 46,83% en la monoterapia con 8 mg de glimepirida y -10,81% en la monoterapia con 160 mg de hidroxiclороquina, respectivamente. La combinación redujo significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y aumentaron significativamente los niveles de HDL, hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con el grupo diabético de control.

15 **Evaluación farmacológica de la combinación de hidroxiclороquina con metformina**

20 **[0047]** Treinta ratas Wistar que pesaban 150–200 g y de cualquier sexo se dividieron en seis grupos de cinco ratas cada uno. Se indujo la diabetes experimental en las ratas inyectándolas intraperitonealmente con aloxan monohidrato usando una dosis de 90 mg/kg de peso. Las ratas con un nivel de azúcar en sangre de 250 -350 mg/dl se consideraron diabéticas y se emplearon en el estudio. El Grupo 1 (control normal) comprendió ratas normales que no habían sido tratadas con aloxan monohidrato ni cualquier otro fármaco. El Grupo 2 se empleó como control diabético y las ratas se trataron con vehículo por vía oral. El Grupo 3 padecía diabetes y se trató con una dosis de hidroxiclороquina (HCQ) de 160 mg/kg, p.o. El Grupo 4 padecía diabetes y se trató con una dosis de metformina (MET) de 500 mg/kg, p.o. El Grupo 5 padecía diabetes y se trató con una dosis baja de la combinación MET (250 mg/kg) y HCQ (80 mg/kg), mientras que el Grupo 6, también diabético, se trató con una dosis alta de la combinación de MET (500 mg/kg) y HCQ (160 mg/kg). Se administraron los fármacos de estudio durante nueve días.

30 **[0048]** Se observó una diferencia significativa entre los grupos tratados por lo que respecta a la disminución en los niveles de glucosa en sangre. Los dos tratamientos de combinación (dosis baja y alta) mostraron una disminución significativamente mayor en los niveles de glucosa en sangre en comparación con los grupos de tratamiento individual ($p < 0,04$; $p < 0,001$ para la dosis baja y alta, respectivamente). Además, la disminución en la glucosa en sangre en el grupo tratado con la dosis alta de combinación fue significativamente mayor que el grupo tratado con la dosis baja de combinación ($p = 0,015$). La reducción en el peso corporal fue significativamente menor en el caso de los animales tratados con las dosis alta y baja de combinación de HCQ y MET ($P < 0,05$) que en el grupo diabético de control. Asimismo, tanto la dosis baja como la alta de combinación redujeron significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y aumentaron significativamente los niveles de HDL, hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con los grupos diabéticos de control.

Los resultados del estudio se resumen en la tabla 2:

40

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Glucosa en sangre (mg/dl) (% cambio de la media)		Peso corporal (g) (% cambio de la media)		Parámetros bioquímicos							
		Inicial	Final	Inicial	Final	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Proteína (T) (g/dl)	Alb.(g/dl)	Urea (mg/dl)	Hb (g/dl)	
Normal	-	97,00 ± 4,0	96,40 ± 2,88 (-0,56) ^a	173,6 ± 12,46	184,20 ± 13,17 (6,11) ^a	98,60 ± 4,56 ^c	118,60 ± 4,67 ^d	37,40 ± 1,14 ^c	7,93 ± 0,77 ^c	5,59 ± 0,68 ^c	26,13 ± 2,47 ^c	16,16 ± 1,14 ^c	
		280 ± 21,21	286,20 ± 20,92 (2,23) ^b	172,40 ± 9,20	147,20 ± 8,22 (-14,54) ^b	134,4 ± 9,32 ^a	193,60 ± 6,27 ^a	25,80 ± 1,92 ^a	4,47 ± 0,57 ^a	3,74 ± 0,47 ^a	40,08 ± 2,38 ^a	10,54 ± 1,34 ^a	
HCQ	160	296,00 ± 15,93	263,80 ± 2,04 (-10,81) ^c	169,2 ± 10,20	151,60 ± 13,16 (-10,51) ^b	117,20 ± 2,28 ^b	178,40 ± 2,70 ^c	35,80 ± 2,28 ^b	6,06 ± 1,43 ^b	4,03 ± 0,13 ^a	29,70 ± 1,37 ^b	12,12 ± 1,27 ^a	
		283,4 ± 23,49	148,8 ± 17,35 (-47,58) ^d	181,2 ± 10,40	173,8 ± 7,19 (-10,51) ^c	111,20 ± 5,93 ^b	170,40 ± 5,90 ^b	34,40 ± 2,51 ^b	6,75 ± 0,80 ^b	4,52 ± 1,12 ^a	31,49 ± 1,81 ^b	12,80 ± 1,25 ^b	
HCQ + MET	80 + 250	284,4 ± 15,32	135,4 ± 8,67 (-52,40) ^e	175,0 ± 11,55	168,20 ± 11,03 (-3,87) ^c	112,80 ± 3,03 ^b	164,40 ± 5,0 ^b	34,80 ± 0,83 ^b	7,39 ± 0,48 ^b	4,09 ± 0,27 ^a	32,75 ± 2,44 ^b	13,32 ± 0,75 ^b	
		307,2 ± 17,02	136,80 ± 7,15 (-55,44) ^f	175,80 ± 13,55	169,4 ± 14,77 (-3,70) ^c	117,60 ± 9,94 ^b	168,0 ± 13,60 ^b	35,40 ± 2,51 ^b	8,14 ± 0,56 ^b	5,01 ± 0,25 ^b	29,92 ± 1,04 ^b	15,12 ± 2,01 ^b	

Los valores se expresan como Media \pm D.E. (n=5).

Los valores en la misma columna con diferente superíndice son significativamente diferentes ($p < 0,05\%$).

Hidroxiclороquina: HCQ; Metformina: MET; Triglicérido: TG; Colesterol total: TC; Lipoproteína de alta densidad: HDL;

Albúmina: Alb; Hemoglobina: Hb.

5 Proteína total: Proteína (T)

TABLA 2

10 **[0049]** En el presente estudio se demuestra que metformina y HCQ a una dosis de 250 mg y 80 mg producen una
disminución de la glucosa en sangre de -52,40, en comparación con 47,58% en la monoterapia con 500 mg de
metformina y -10,81% en la monoterapia con 160 mg de hidroxiclороquina, respectivamente, lo que indica que la
mitad de la dosis usada en la monoterapia proporciona un control glucémico significativamente mayor con respecto a
la monoterapia. La combinación redujo significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y
15 aumentó significativamente los niveles de HDL, hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con el
grupo diabético de control.

Evaluación farmacológica de la combinación de hidroxiclороquina con pioglitazona

20 **[0050]** Treinta ratas Wistar que pesaban 150–200 g y de cualquier sexo se dividieron en seis grupos de cinco ratas
cada uno. Se indujo la diabetes experimental en las ratas inyectándolas intraperitonealmente con aloxan
monohidrato usando una dosis de 90 mg/kg de peso. Las ratas con un nivel de azúcar en sangre de 250-350 mg/dl
fueron consideradas diabéticas y se utilizaron en el estudio. El Grupo 1 (control normal) comprendió ratas normales
que no habían sido tratadas con aloxan monohidrato ni cualquier otro fármaco. El Grupo 2 se empleó como control
diabético y se trataron con vehículo por vía oral. El Grupo 3 padecía diabetes y se trató con una dosis de
25 hidroxiclороquina (HCQ) de 160 mg/kg, p.o. El Grupo 4 padecía diabetes y se trató con una dosis de pioglitazona
(PIO) de 10 mg/kg, p.o. El Grupo 5 padecía diabetes y se trató con una dosis baja de la combinación PIO (6 mg/kg)
y HCQ (80 mg/kg), mientras que el Grupo 6, también diabético, se trató con una dosis alta de la combinación de PIO
(10 mg/kg) y HCQ (160 mg/kg). Se administraron los fármacos de estudio durante nueve días.

30 **[0051]** La administración de una dosis alta de combinación de HCQ y PIO ocasionó una reducción significativa en
los niveles de glucosa en sangre ($P < 0,001$) en comparación con los componentes individuales en las ratas con
diabetes inducida con aloxan. Sin embargo, en el caso de los grupos tratados con la dosis baja de combinación la
reducción en el nivel de glucosa en sangre no fue significativamente diferente a la de los componentes individuales.
La reducción en la glucosa en sangre en el grupo de alta dosis de combinación fue significativamente mayor que en
35 el grupo tratado con la dosis baja de combinación ($p < 0,001$). La reducción en el peso corporal fue significativamente
menor en el caso de los animales tratados con las dosis alta y baja de combinación de HCQ y PIO ($p < 0,05$) que en
el grupo diabético de control. Asimismo, tanto la dosis baja como la alta de combinación redujeron significativamente
($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y aumentaron significativamente los niveles de HDL,
hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con los grupos diabéticos de control.

40 Los resultados del estudio se resumen en la tabla 3:

Grupo	Dosis (mg/k g/día)	Glucosa en sangre (mg/dl) (% cambio de la media)		Peso corporal (g) (% cambio de la media)		Parámetros bioquímicos							
		Inicial	Final	Inicial	Final	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Proteína (T) (g/dl)	Alb.(g/dl)	Urea (mg/dl)	Hb (g/dl)	
Normal	-	97,00 ± 4,0	96,40 ± 2,88 (-0,56) ^a	173,6 ± 12,46	184,20 ± 13,17 (6,11) ^a	98,60 ± 4,56 ^c	118,60 ± 4,67 ^d	37,40 ± 1,14 ^c	7,93 ± 0,77 ^c	5,59 ± 0,68 ^c	26,13 ± 2,47 ^c	16,16 ± 1,14 ^c	
		280 ± 21,21	286,20 ± 20,92 (2,23) ^b	172,40 ± 9,20	147,20 ± 8,22 (-14,54) ^b	134,4 ± 9,32 ^a	193,60 ± 6,27 ^a	25,80 ± 1,92 ^a	4,47 ± 0,57 ^a	3,74 ± 0,47 ^a	40,08 ± 2,38 ^a	10,54 ± 1,34 ^a	
HCQ	160	296,00 ± 15,93	263,80 ± 2,04 (-10,81) ^c	169,2 ± 10,20	151,60 ± 13,16 (-10,51) ^b	117,20 ± 2,28 ^b	178,40 ± 2,70 ^c	35,80 ± 2,28 ^b	6,06 ± 1,43 ^b	4,03 ± 0,13 ^a	29,70 ± 1,37 ^b	12,12 ± 1,27 ^a	
		302,8 ± 12,21	175,8 ± 5,48 (-41,92) ^a	169,4 ± 9,91	159,20 ± 11,21 (-6,07) ^a	117,2 ± 2,28 ^b	178,4 ± 2,70 ^b	35,8 ± 2,28 ^b	6,06 ± 1,43 ^b	4,03 ± 0,14 ^a	29,69 ± 1,37 ^b	12,12 ± 1,27 ^b	
HCQ + PIO	80 + 6	289,2 ± 18,08	155,6 ± 8,32 (-46,16) ^a	172,0 ± 9,97	162,00 ± 8,51 (-5,78) ^a	113,2 ± 7,42 ^b	184,2 ± 6,97 ^b	34,6 ± 2,70 ^b	5,69 ± 0,92 ^b	4,30 ± 0,35 ^a	31,80 ± 2,42 ^b	12,08 ± 1,38 ^b	
		336 ± 7,34	142,40 ± 14,97 (-57,63) ^a	168,2 ± 9,83	161,00 ± 10,31 (-4,3) ^a	123,2 ± 10,94 ^b	159,2 ± 9,65 ^b	32,8 ± 3,89 ^b	7,07 ± 0,98 ^b	3,79 ± 0,38 ^b	31,08 ± 1,14 ^b	14,2 ± 1,55 ^b	

Los valores se expresan como Media \pm D.E. (n=5). Los valores en la misma columna con diferente superíndice son significativamente diferentes ($p < 0,05$).

Hidroxiclороquina: HCQ; Metformina: MET; Triglicérido: TG; Colesterol total: TC; Lipoproteína de alta densidad: HDL; Albúmina: Alb; Hemoglobina: Hb.

5 Proteína total: Proteína (T)

TABLA 3

10 **[0052]** Los resultados demuestran que una dosis de pioglitazona y HCQ de 6 mg y 80 mg causa una reducción en la glucosa en sangre de -46,16 en comparación con 41,92% en la monoterapia con 10 mg de pioglitazona y -10,81% en la monoterapia con 160 mg de hidroxiclороquina, respectivamente, lo que indica que casi la mitad de la dosis usada en la monoterapia proporciona un control glucémico significativamente mayor. En el grupo tratado con la dosis alta de la combinación [HCQ (160 mg)/pioglitazona (10 mg)] se observó aproximadamente una reducción en la glucosa en sangre del 57,63%, en comparación con un 41,92% en la monoterapia con la misma dosis de pioglitazona sola, lo que es clínicamente muy significativo. La combinación redujo significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los niveles de triglicéridos y aumentó significativamente los niveles de HDL, hemoglobina, proteína y albúmina ($p < 0,05$) en comparación con el grupo diabético de control.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Combinación de dosis fija de hidroxiclороquina con sulfonilurea

25 **[0053]**

- i. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Glimepirida ... 1 mg a 8 mg
- 30 ii. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Gliclazida (incluida la gliclazida de liberación modificada/controlada) ... 30 mg a 320 mg
- iii. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Glibenclamida (Gliburida) ... 1 mg a 20 mg
- 35 iv. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Glipizida ... 1 mg a 40 mg

40 **Ejemplo 2**

Combinación de dosis fija de hidroxiclороquina con biguanidas

45 **[0054]**

- i. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Metformina (incluida la metformina de liberación extendida/controlada) ... 250 mg a 2500 mg

50 **Ejemplo 3**

Combinación de dosis fija de hidroxiclороquina con tiazolidindionas

55 **[0055]**

- i. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Pioglitazona ... 10 mg a 45 mg
- 60 ii. Cada comprimido/cápsula contiene:
Hidroxiclороquina ... 100 mg a 400 mg
Rosiglitazona ... 2 mg a 8 mg

Proceso de preparación:

65 **[0056]** La composición farmacéutica descrita anteriormente puede formularse en diferentes formas de dosificación usando excipientes/vehículos farmacéuticos convencionales adecuados que pueden seleccionarse de entre (sin

estar limitados a los mismos) polímeros, cargas, diluyentes, deslizantes, desintegrantes, lubricantes y similares farmacéuticamente aceptables, usando técnicas convencionales de preparación.

5 **[0057]** La formulación de dosis fija de la presente invención es preferentemente en la forma de comprimidos o cápsulas, donde los comprimidos/cápsulas pueden prepararse en formulaciones de liberación inmediata, liberación modificada/controlada, liberación extendida o sostenida, donde se emplean materiales poliméricos adecuados para modificar la liberación del fármaco.

10 **[0058]** Aunque la presente invención ha sido descrita previamente con respecto a realizaciones preferidas o ilustrativas, estas realizaciones no pretenden ser exhaustivas o limitar la invención. De hecho, la invención tiene como objetivo abarcar todas las alternativas, modificaciones y equivalentes incluidos dentro del ámbito, tal y como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sinérgica que comprende hidroxiclороquina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un compuesto antidiabético seleccionado de entre el grupo formado por las clases de compuestos biguanida y tiazolidindiona, así como glimepirida, gliclazida y glipizida, para su uso en el tratamiento y/o gestión de la diabetes.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la biguanida se selecciona de metformina y/o la tiazolidindiona se selecciona de entre rosiglitazona o pioglitazona.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde la cantidad de metformina varía entre 200 mg y 2500 mg.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde la cantidad de pioglitazona varía entre 2 mg y 45 mg.
- 20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde la cantidad de rosiglitazona varía entre 1 mg y 8 mg.
6. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, donde la cantidad de glimepirida varía entre 1 mg y 10 mg.
- 25 7. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, donde la cantidad de gliclazida varía entre 30 mg y 320 mg.
- 30 8. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, donde la cantidad de glipizida varía entre 1 mg y 40 mg.
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 8 para su uso en el tratamiento de la diabetes asociada con el riesgo de hiperlipidemia o trastornos cardiovasculares.
- 35 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 9 para su uso en el tratamiento de la diabetes asociada con el riesgo de agregación plaquetaria.
- 40 11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 10, donde la diabetes es resistente a agentes hipoglucémicos orales como, por ejemplo, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas y combinaciones de insulina y fármacos orales.
12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de hidroxiclороquina en la combinación varía entre 50 mg y 400 mg.
13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende además excipientes/vehículos farmacéuticos.
- 45 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una formulación en dosis sólida como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas.