

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 408**

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 13157571 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2601949**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas con (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol y un secretagogo de insulina**

30 Prioridad:

16.04.2009 JP 2009100210

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

25.11.2014

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 2 523 408 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 con (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol y un secretagogo de insulina

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) un secretagogo de insulina.

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.

5 **Lista de citas**

Literatura de patentes

- 10 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
 PLT 4: Boletín Oficial de la Publicación Internacional WO 2009/022010 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 un secretagogo de insulina, 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 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, y
 (B) un secretagogo de insulina.

45 (2) La composición farmacéutica según (1), donde el secretagogo de insulina es glipizida, glibenclamida o glimepirida.

(3) La composición farmacéutica según (2), donde el secretagogo de insulina es glipizida o glimepirida.

50 (4) La composición farmacéutica según (2), donde el secretagogo de insulina es glipizida.

(6) Una combinación de:

- 55 (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) un secretagogo de insulina,

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.

60 (7) La combinación para uso según (6), donde el secretagogo de insulina es glipizida, glibenclamida y glimepirida.

(8) La combinación para uso según (7), donde el secretagogo de insulina es glipizida o glimepirida.

(9) La combinación para uso según (7), donde el secretagogo de insulina es glipizida.

5 (10) La combinación para uso según (7), donde el secretagogo de insulina es glimepirida.

(11) La combinación para uso según cualquiera de (6) a (10), donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 2.

10 (12) La combinación para uso según cualquiera de (6) a (11), 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

15 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

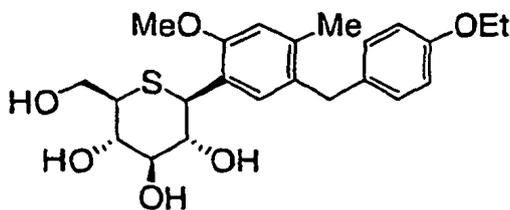
25 La "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser ejemplificada por: sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzenosulfónico, 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 amoníaco, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol y benzatina.

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

Se divulgan 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 siguiente 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.

50 La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de 1-tio-D-glucitol de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal y un secretagogo de insulina. Esta composición farmacéutica es preferiblemente un medicamento contra la diabetes mellitus, enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o complicaciones de la diabetes mellitus.

La composición puede ser utilizada en un método de prevención o tratamiento de la diabetes mellitus, de las enfermedades asociadas a la diabetes mellitus o de las complicaciones de la diabetes mellitus, que comprende la administración a un paciente que lo necesite del compuesto de 1-tio-D-glucitol de fórmula (A) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal y de un secretagogo de insulina, ya sea simultáneamente o por separado.

Los secretagogos de insulina son fármacos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina por las células β pancreáticas. Son ejemplos de secretagogos de insulina las sulfonilureas (glipizida, glibenclamida, glimepirida, gliclazida, acetohexamida, tolbutamida, glicopiramida, clorpropamida y tolazamida) y las glinidas (nateglinida, mitiglinida y repaglinida). Entre éstas, la glipizida, la glibenclamida y la glimepirida, que son sulfonilureas, son particularmente preferidas desde el punto de vista de la acción reductora de la glucosa en sangre. Estos secretagogos de insulina son sustancias conocidas y se pueden usar típicamente productos comerciales.

"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.

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).

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).

"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.

"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.

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.

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

(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 la otra que contiene

(B) un secretagogo de insulina.

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:

- (1) 0,1-50 mg, preferiblemente 0,5-25 mg, del compuesto de 1-tio-D-glucitol A;
- (3) 0,5-2.000 mg de secretagogos de insulina;
- (3-1) 0,5-100 mg, preferiblemente 1-10 mg, de glimepirida;
- (3-2) 0,5-100 mg, preferiblemente 1-10 mg, de glibenclamida;
- (3-3) 10-2.000 mg, preferiblemente 100-1000 mg, de acetohexamida;
- (3-4) 100-2.000 mg, preferiblemente 300-2000 mg, de tolbutamida;
- (3-5) 50-2.000 mg, preferiblemente 100-500 mg, de glicopiramida;
- (3-6) 10-1.000 mg, preferiblemente 50-500 mg, de clorpropamida;
- (3-7) 0,5-2.000 mg, preferiblemente 2-40 mg, de glipizida;
- (3-8) 10-2.000 mg, preferiblemente 50-500 mg, de tolazamida;
- (3-9) 10-500 mg, preferiblemente 30-200 mg, de gliclazida

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 de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal con al menos un miembro del grupo de los secretagogos de insulina 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 con 0,01-1.000 partes en masa de al menos un miembro del grupo de los secretagogos de insulina, 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 con 0,1-100 partes en masa de al menos un miembro de los secretagogos de insulina. 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 (Ejemplo de referencia no perteneciente a la invención)

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

Hidroxiopropilcelulosa	25 mg
Carboximetilalmidón sodio	30 mg
Estearato de magnesio	3 mg

5 (Preparación 2) Tableta (Ejemplo de referencia no perteneciente a la invención)

Se prepararon tabletas con un diámetro de 7 mm; cada tableta contenía:

10	Compuesto A	5 mg
	Clorhidrato de pioglitazona	16,53 mg
	Celulosa microcristalina	48 mg
	Lactosa	50 mg
	Hidroxiopropilcelulosa	5 mg
15	Hidroxiopropilcelulosa de baja substitución	14 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

(Preparación 3) Tableta

Se prepararon tabletas con un diámetro de 7 mm; cada tableta contenía:

20	Compuesto A	5 mg
	Glimepirida	4 mg
	Celulosa microcristalina	61 mg
	Lactosa	50 mg
25	Hidroxiopropilcelulosa	5 mg
	Hidroxiopropil de baja substitución	14 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

(Preparación 4) Tableta (Ejemplo de referencia no perteneciente a la invención)

30 Se prepararon tabletas con un diámetro de 8 mm; cada tableta contenía:

	Compuesto A	5 mg
	Sitagliptina	50 mg
35	Celulosa microcristalina	45 mg
	Manitol	69 mg
	Hidroxiopropilcelulosa	10 mg
	Hidroxiopropilcelulosa de baja substitución	20 mg
40	Estearato de magnesio	1 mg

40 Ejemplos

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

45 Ejemplo de ensayo 1 (Ejemplo de referencia no perteneciente a la invención)

<Objeto de ensayo>

50 Efectos del tratamiento de combinación crónico del compuesto A y clorhidrato de metformina en ratones diabéticos.

<Método de ensayo>

55 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.

60 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.).

<Resultado 1>

Los cambios en la GHb son expresados como media \pm error estándar en la Tabla 1. El tratamiento de combinación 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).

<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 de combinación 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).

<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 de combinación 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

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).

Ejemplo de ensayo 2

5

<Objeto de ensayo>

Efectos del tratamiento de combinación del compuesto A y glipizida en ratones diabéticos.

10

<Método de ensayo>

Después de alimentarlos durante 3 semanas con una dieta rica en grasas (D12492 de Research Diets, Inc.), se administró intraperitonealmente a ratones ICR (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) estreptozocina (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K., de aquí en adelante abreviada como STZ) para inducir diabetes. En condiciones de no ayuno, se administraron por vía oral a los ratones cargados con la dieta rica en grasas y con diabetes mellitus inducida por STZ (15 semanas de edad), en grupos consistentes en 11-12 ratones cada uno, dosis únicas de compuesto A (1 mg/kg) y un secretagogo de insulina, glipizida (10 mg/kg, SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), bien solos o bien en combinación. Se recogió sangre de la vena de la cola de cada ratón a intervalos de tiempo especificados y se midieron los niveles de glucosa en plasma por colorimetría GOD con un instrumento medidor de glucosa autoanalizador (Medisafe Mini GR-102, TERUMO CORPORATION, Japón).

20

<Resultados>

Las áreas bajo la curva de los niveles de glucosa en plasma para un período de hasta 8 horas después de la administración del fármaco (Δ AUC de glucosa en plasma) son expresadas como la media \pm error estándar en la Tabla 4. Se usó la prueba t de Welch para detectar la diferencia entre dos grupos. El tratamiento de combinación del compuesto A y la glipizida produjo una marcada reducción del Δ AUC de glucosa en plasma, en comparación con cada fármaco por sí solo.

25

30

Tabla 4

Grupo	Δ AUC de glucosa en plasma (mg/dl x h)
Control diabético	104,7 ± 137,4
Compuesto A, 1 mg/kg	-310,3 ± 157,2
Glipizida, 10 mg/kg	-222,3 ± 103,2
Compuesto A (1 mg/kg) + glipizida (10 mg/kg)	-989,7 ± 232,8 †, ##

†: P<0,05 vs. grupo del compuesto A (1 mg/kg).
 ##: P<0,01 vs. grupo de la glipizida (10 mg/kg).

Ejemplo de ensayo 3

35

<Objeto de ensayo>

Efectos del tratamiento de combinación del compuesto A y glimepirida en ratones diabéticos y ratones normales.

<Método de ensayo>

En condiciones de no ayuno, se administraron por vía oral a 10 ratones KKAy hembras/grupo (ratones diabéticos, 4 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.) y 10 ratones C57BL hembras/grupo (ratones normales, 4 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.) dosis únicas de compuesto A (10 mg/kg) y un secretagogo de insulina, glimepirida (0,5 mg/kg, SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), bien solos o bien en combinación. Se recogió sangre de la vena de la cola de cada ratón a intervalos de tiempo especificados y se midieron los niveles de glucosa en plasma por el método del electrodo GDH con un instrumento medidor de glucosa autoanalizador (Glutest Neo Super, SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.).

<Resultados>

Las áreas bajo la curva de los niveles de glucosa en plasma para un período de hasta 3 horas después de la administración del fármaco (Δ AUC de glucosa en plasma) son expresadas como la media \pm error estándar en las Tablas 5 y 6. Se usó el ANOVA de dos vías para detectar los efectos principales y el efecto de interacción del compuesto A y la glimepirida. En ratones KKAy (ratones diabéticos), el tratamiento de combinación del compuesto A y la glimepirida produjo una marcada reducción del Δ AUC de glucosa en plasma, en comparación con cada fármaco por sí solo. Por otra parte, el tratamiento de combinación del compuesto A y la glimepirida redujo el Δ AUC de glucosa en plasma de manera idéntica al tratamiento con glimepirida en ratones C57BL normoglucémicos (ratones normales). El compuesto A combinado con glimepirida no ejerció un mayor efecto reductor de la glucosa, en comparación con la glimepirida sola. Estos resultados sugieren que se espera que el tratamiento de combinación del compuesto A y la glimepirida reduzca el riesgo de hipoglucemia como efecto colateral.

Tabla 5. Efectos del tratamiento de combinación del compuesto A y glimepirida en ratones KKAy

Grupo	Δ AUC de glucosa en plasma (mg/dl x h)
Control diabético	0,1 \pm 7,3
Compuesto A, 10 mg/kg	-83,0 \pm 14,6
Glimepirida, 0,5 mg/kg	-118,6 \pm 20,2
Compuesto A (10 mg/kg) + glimepirida (0,5 mg/kg)	-151,5 \pm 11,6
Efecto principal del compuesto A (10 mg/kg): P<0,001. Efecto principal de la glimepirida (0,5 mg/kg): P<0,0001. Efecto de interacción del compuesto A (10 mg/kg) y la glimepirida (0,5 mg/kg): Sin diferencia significativa (en ANOVA de dos vías).	

Tabla 6. Efectos del tratamiento de combinación del compuesto A y glimepirida en ratones C57BL

Grupo	Δ AUC de glucosa en plasma (mg/dl x h)
Control normal	16,3 \pm 10,8
Compuesto A, 10 mg/kg	-4,2 \pm 8,5
Glimepirida, 0,5 mg/kg	-104,0 \pm 9,3
Compuesto A (10 mg/kg) + glimepirida (0,5 mg/kg)	-97,1 \pm 15,1
Efecto principal del compuesto A (10 mg/kg): P=0,5516. Efecto principal de la glimepirida (0,5 mg/kg): P<0,0001. Efecto de interacción del compuesto A (10 mg/kg) y la glimepirida (0,5 mg/kg): Sin diferencia significativa (en ANOVA de dos vías).	

Ejemplo de ensayo 4

<Objeto de ensayo>

Efectos del tratamiento de combinación crónico del compuesto A y glimepirida en ratones diabéticos.

<Método de ensayo>

Se administraron por vía oral a siete u ocho ratones KKAy hembras/grupo (4 semanas de edad, CLEA JAPAN, Inc.) dosis repetidas de compuesto A (dieta mixta al 0,03%, *ad libitum*) y un secretagogo de insulina, la glimepirida (0,5 mg/kg, una vez al día, SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), bien solos o bien en combinación, durante 8 semanas.

Después de 4 semanas y de 8 semanas, se recogió sangre de la vena de la cola de cada ratón una hora después de la administración del fármaco en condiciones de no ayuno. Se midieron los niveles de glucosa en plasma mediante el método del electrodo GDH con un instrumento medidor de glucosa autoanalizador (Glutest Neo Super, SANWA

KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.). Además, se midieron los pesos corporales antes y los días de las semanas 4 y 8 después del inicio de la administración repetida.

<Resultados>

5 Los niveles de glucosa en plasma a las 4 y 8 semanas de administración repetida son expresados como la media \pm error estándar en las Tablas 7 y 8. Se usó el ANOVA de dos vías para detectar los efectos principales y el efecto de interacción del compuesto A y la glimepirida. Tanto a la 4ª semana como a la 8ª semana de administración repetida, el tratamiento de combinación del compuesto A y la glimepirida produjo una marcada reducción del nivel de glucosa en plasma, en comparación con cada fármaco por sí solo.

10 Los porcentajes de cambios en los pesos corporales con respecto a los valores antes del inicio de la administración repetida son expresados como la media \pm error estándar en las Tablas 9 y 10. Se usó la prueba de Dunnett para detectar la diferencia entre dos grupos. Tanto a la 4ª semana como a la 8ª semana de administración repetida, los ratones tratados con glimepirida tendieron a aumentar en peso corporal en comparación con los ratones control diabéticos. Por otra parte, los ratones tratados con el compuesto A y los ratones tratados con la combinación sufrieron una reducción significativa en sus pesos corporales, en comparación con los ratones control diabéticos.

15 Estos resultados muestran que el tratamiento de combinación con glimepirida y compuesto A produjo una marcada disminución en el nivel de glucosa en plasma y suprimió el aumento de peso corporal inducido por la glimepirida, lo que sugiere la posibilidad de mitigar un efecto colateral de la glimepirida.

Tabla 7

Grupo	Nivel de glucosa en plasma a las 4 semanas de administración (mg/dl)
Control diabético	192,1 \pm 3,5
Dieta mixta que contenía compuesto A, 0,03%	154,8 \pm 5,9
Glimepirida, 0,5 mg/kg	137,6 \pm 13,3
Dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) + glimepirida (0,5 mg/kg)	115,6 \pm 16,1

Los datos representaban el nivel de glucosa en plasma una hora después de la administración del fármaco.
 Efecto principal de la dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%): P<0,05.
 Efecto principal de la glimepirida (0,5 mg/kg): P<0,001.
 Efecto de interacción de la dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) y glimepirida (0,5 mg/kg): Sin diferencia significativa (en ANOVA de dos vías).

25

Tabla 8

Grupo	Nivel de glucosa en plasma a las 8 semanas de administración (mg/dl)
Control diabético	206,6 \pm 9,8
Dieta mixta que contenía compuesto A, 0,03%	168,6 \pm 2,2
Glimepirida, 0,5 mg/kg	160,4 \pm 8,2
Dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) + glimepirida (0,5 mg/kg)	123,6 \pm 6,2

Los datos representaban el nivel de glucosa en plasma una hora después de la administración del fármaco.
 Efecto principal de la dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%): P<0,0001.
 Efecto principal de la glimepirida (0,5 mg/kg): P<0,0001.
 Efecto de interacción de la dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) y glimepirida (0,5 mg/kg): Sin diferencia significativa (en ANOVA de dos vías).

Tabla 9

Grupo	Cambio de peso (%) a las 4 semanas de administración
Control diabético	178,1 ± 4,3
Dieta mixta que contenía compuesto A, 0,03%	138,0 ± 3,7***
Glimepirida, 0,5 mg/kg	189,9 ± 4,4
Dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) + glimepirida (0,5 mg/kg)	144,1 ± 3,7***

El cambio de peso (%) representaba el porcentaje de cambio en el peso corporal con respecto al valor antes del inicio de la administración repetida.
***: P<0,001 vs. grupo control diabético.

Tabla 10

5

Grupo	Cambio de peso (%) a las 8 semanas de administración
Control diabético	218,9 ± 4,7
Dieta mixta que contenía compuesto A, 0,03%	166,7 ± 6,0***
Glimepirida, 0,5 mg/kg	232,5 ± 6,3
Dieta mixta que contenía compuesto A (0,03%) + glimepirida (0,5 mg/kg)	166,7 ± 4,4***

El cambio de peso (%) representaba el porcentaje de cambio en el peso corporal con respecto al valor antes del inicio de la administración repetida.
***: P<0,001 vs. grupo control diabético.

Ejemplo de ensayo 5

<Objeto de ensayo>

10

Efectos del tratamiento de combinación del compuesto A y glibenclamida en ratones diabéticos.

<Método de ensayo>

15

Después de alimentarlos durante 3 semanas con una dieta rica en grasas (D12492 de Research Diets, Inc.), se administró intraperitonealmente a ratones ICR (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) estreptozocina (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K., de aquí en adelante abreviada como STZ) para inducir diabetes. En condiciones de no ayuno, se administraron por vía oral a los ratones cargados con la dieta rica en grasas y con diabetes mellitus inducida por STZ (12 semanas de edad), en grupos consistentes cada uno en 10-12 ratones, dosis únicas de compuesto A (1 mg/kg) y un secretagogo de insulina, la glibenclamida (10 mg/kg, SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), bien solos o bien en combinación. Se recogió sangre de la vena de la cola de cada ratón a intervalos de tiempo especificados y se centrifugó para obtener plasma. Se midieron los niveles de glucosa en plasma mediante el método de mutarotasa-GOD con un kit medidor de glucosa (Glucose C2 Test Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

25

<Resultados>

30

Las áreas bajo la curva de los niveles de glucosa en plasma para un período de hasta 8 horas después de la administración del fármaco (Δ AUC de glucosa en plasma) son expresadas como la media \pm error estándar en la Tabla 11. Se usó el ANOVA de dos vías para detectar los efectos principales y el efecto de interacción del compuesto A y la glibenclamida. El tratamiento de combinación del compuesto A y la glibenclamida produjo una marcada reducción en el Δ AUC de glucosa en plasma, en comparación con cada fármaco por sí solo.

Tabla 11

Grupo	Δ AUC de glucosa en plasma (mg/dl x h)
Control diabético	407,5 \pm 67,4
Compuesto A, 1 mg/kg	-130,1 \pm 164,9
Glibenclamida, 10 mg/kg	140,3 \pm 107,2
Compuesto A (1 mg/kg) + glibenclamida (10 mg/kg)	-550,5 \pm 167,4
Efecto principal del compuesto A (1 mg/kg): P<0,0001. Efecto principal de la glibenclamida (10 mg/kg): P<0,05. Efecto de interacción del compuesto A (1 mg/kg) y la glibenclamida (10 mg/kg): Sin diferencia significativa (en ANOVA de dos vías).	

Aplicabilidad industrial

5 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

10 hiperglucemia, tales como la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, el trastorno cerebrovascular, la enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad arterial periférica.

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) un secretagogo de insulina.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el secretagogo de insulina es glipizida, glibenclamida o glimepirida.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde el secretagogo de insulina es glipizida o glimepirida.
- 15 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde el secretagogo de insulina es glipizida.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde el secretagogo de insulina es glimepirida.
- 20 6. Una combinación de:
 - (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) un secretagogo de insulina
- 25 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.
- 30 7. La combinación para uso según la reivindicación 6, donde el secretagogo de insulina es glipizida, glibenclamida y glimepirida.
8. La combinación para uso según la reivindicación 7, donde el secretagogo de insulina es glipizida o glimepirida.
- 35 9. La combinación para uso según la reivindicación 7, donde el secretagogo de insulina es glipizida.
10. La combinación para uso según la reivindicación 7, donde el secretagogo de insulina es glimepirida.
- 40 11. La combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, donde la diabetes mellitus es diabetes de tipo 2.
12. La combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, 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.