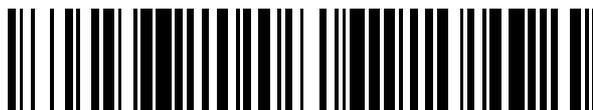


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 748**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10830012 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2500020**

54 Título: **Agente terapéutico o profiláctico para la diabetes**

30 Prioridad:

**13.11.2009 JP 2009259544**

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

**29.12.2014**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (50.0%)**  
**1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8666 , JP y**  
**THE UNIVERSITY OF TOKYO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, TAKEHIRO;**  
**KUMAGAI, HIROKI;**  
**KADOWAKI, TAKASHI;**  
**KUBOTA, NAOTO y**  
**KUBOTA, TETSUYA**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 525 748 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

Agente terapéutico o profiláctico para la diabetes

## 5 SECTOR TÉCNICO

La presente se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes con efectos secundarios reducidos.

## TÉCNICA ANTERIOR

10 La diabetes es un grupo de enfermedades cuyo síntoma principal es la hiperglucemia crónica acompañada por una insuficiencia de la acción de la insulina, e implica varios trastornos metabólicos característicos. En especial, el número de pacientes que padecen de diabetes muestra una tendencia mundial al aumento, y, debido a los cambios en el estilo de vida, tales como el consumo de dietas elevadas en grasas y la falta de ejercicio, los pacientes que padecen de diabetes tipo 2, que es un estado patológico asociado con factores de riesgo, tales como la obesidad, la hipertrigliceridemia, la colesteremia de HDL baja, el trastorno del metabolismo de la glucosa y/o la hipertensión y que aparece con el síndrome metabólico están aumentando de forma especial. Dado que se sabe que la resistencia a la insulina (insuficiencia de la acción de la insulina) está fuertemente implicada en el aumento del número de pacientes, se ha requerido con especial insistencia el desarrollo de un agente terapéutico para la diabetes tipo 2 que tenga una acción para mejorar la resistencia a la insulina.

Los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), que son receptores nucleares, son agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2 que se han desarrollado recientemente, y se conoce que mejoran la resistencia a la insulina y ejercen, de este modo, una acción hipoglucémica, que es eficaz para la profilaxis y la terapia de la diabetes.

Como agonistas de PPAR- $\gamma$ , sólo el clorhidrato de pioglitazona y el maleato de rosiglitazona están actualmente disponibles en el mercado, pero actualmente se están desarrollando agentes, tales como Isaglitazona, Rivoglitazona, Bardoxolona, Aleglitazar, Lobeglitazona, ZYH-1, AVE-0897, Chiglitazar, THR-0921, GFT-505, Indeglitazar, GSK-376501 e Inoglitazona y llaman la atención como agentes eficaces para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Por otro lado, dado que los agonistas de PPAR- $\gamma$  son propensos a causar efectos secundarios característicos, tales como un edema y el aumento de peso corporal, su utilización está limitada. Por ejemplo, los agonistas de PPAR- $\gamma$  no se pueden utilizar para pacientes que padecen de insuficiencia cardiaca y para pacientes con un historial de insuficiencia cardiaca, y el peso corporal necesita estar controlado de forma adecuada. Dado que la obesidad es uno de los factores de riesgo para la diabetes, el aumento de peso corporal es un efecto secundario que los diabéticos quieren evitar, de manera que se ha requerido con insistencia la reducción de los efectos secundarios de agonistas de PPAR- $\gamma$ .

En vista de esto, se ha dado a conocer un procedimiento en el que se ejerce un efecto terapéutico muy seguro y eficaz para la diabetes mediante la utilización de un agonista de PPAR- $\gamma$  en combinación con otro agente terapéutico o agente profiláctico para la diabetes que tiene un mecanismo de acción diferente (por ejemplo, un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, un agente de sulfonilurea, biguanida, un inhibidor de la aldosa reductasa, un compuesto de estatina, un inhibidor de la síntesis de escualeno, un compuesto de fibrato, un promotor del catabolismo de LDL o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) (documento de patente 1).

Se ha dado a conocer que un agonista de IP, tal como un derivado de la prostaglandina I<sub>2</sub>, presenta las acciones de vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, inhibición de la proliferación del músculo liso, protección del endotelio vascular e inhibición de citoquinas inflamatorias y es eficaz como agente terapéutico para la diabetes en los casos en que se utiliza solo (documento de patente 2, documento que no es de patente 1), y que un agonista de IP es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes cuando se combina con un agonista de PPAR- $\gamma$  (documento de patente 3). Sin embargo, en el documento de patente 3, el agonista de PPAR- $\gamma$  se menciona simplemente como uno de los muchos componentes arbitrarios y no existe ninguna descripción particular que sugiera o apoye un efecto combinado con un agonista de IP. Además, el hecho de que la cicletanina, que se conoce como un inductor de la prostaciclina endógena, ejerce un efecto terapéutico sinérgico para la diabetes cuando se utiliza en combinación con un agonista de PPAR- $\gamma$  (documento de patente 4), y que se han dado a conocer cuestiones esperadas sobre el metabolismo lipídico, el control del edema y la reducción de la hepatotoxicidad de agonistas de PPAR- $\gamma$  (documento de patente 5). Sin embargo, estas divulgaciones no describen que un agonista de IP suprime el aumento de peso corporal debido a un agonista de PPAR- $\gamma$ .

Se ha sido utilizado ampliamente el agonista de IP, beraprost de sodio, como derivado de prostaglandina I<sub>2</sub> estable disponible por vía oral para la investigación básica y las aplicaciones clínicas, para ser utilizado como agente terapéutico para la obstrucción crónica de arterias (documento que no es de patente 2) o la hipertensión pulmonar primaria (los documentos que no son de patente 3 y 4). Dado que el beraprost de sodio y sus derivados tienen una

acción de inhibición de la agregación plaquetaria, se han sugerido por tener posibilidades de ser útiles como agentes antitrombóticos y también se ha descrito que tienen una acción antihiperlipémica (documentos de patente 6 y 7). Además, se ha descubierto que el beraprost de sodio es eficaz para las complicaciones diabéticas, tales como la esclerosis arterial, la nefropatía diabética, la microangiopatía diabética, la neuropatía diabética, la retinopatía diabética y macroangiopatía diabética (documento de patente 8), y que la combinación de beraprost de sodio y un fármaco antidiabético permite la mejora de la disminución de las funciones del nervio motor y del nervio sensorial, que no han sido capaces de ser tratados de manera suficiente con fármacos antidiabéticos convencionales, mediante la mejora de la velocidad de conducción nerviosa. En vista de esto, se da a conocer un procedimiento terapéutico para la neuropatía diabética utilizando la combinación de estos fármacos (documento de patente 9). Sin embargo, las enfermedades diana son diferentes en estos documentos, y los documentos no describen un efecto terapéutico para la diabetes mediante la combinación del beraprost de sodio y un medicamento antidiabético. Además, se da a conocer que el beraprost de sodio es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes cuando se utiliza en combinación con clorhidrato de pioglitazona (documento de patente 3), pero el beraprost de sodio y el clorhidrato de pioglitazona se mencionan simplemente como una de las muchas combinaciones de fármacos agonistas de IP y fármacos agonistas de PPAR- $\gamma$ , y no existe absolutamente ninguna descripción particular que sugiera o apoye el efecto combinado.

Sin embargo, hasta ahora no se sabía que los agonistas de IP pueden ser agentes terapéuticos o agentes profilácticos que no sólo suprimen los efectos secundarios de los agonistas de PPAR- $\gamma$ , es decir, la acción de aumento del peso corporal, sino que también tienen una acción hipoglucémica excelente.

#### DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

[Documentos de patentes]

- [Documento de Patente 1] JP 2007-191494 A
- [Documento de Patente 2] JP 2-167227 A
- [Documento de Patente 3] JP 2006-199694 A
- [Documento de patente 4] Solicitud de patente PCT traducida al japonés abierta a inspección No. 2006-523668
- [Documento de Patente 5] W02006/034510
- [Documento de Patente 6] JP 1-53672 B
- [Documento de Patente 7] JP 62-286924 A
- [Documento de Patente 8] WO99/13880
- [Documento de Patente 9] JP 10-251146 A
- [Documentos que no son de patente]

- [Documento que no es de patente 1] Paolisso y otros, Diabetes Care, 18, 200-205, 1995
- [Documento que no es de patente 2] Melian y otros, Drugs, 62, 107-133, 2002
- [Documento que no es de patente 3] Hashida y otros, Angiology, 49, 161-164, 1998
- [Documento que no es de patente 4] Miyata y otros, J. Cardiovasc. Pharmacol., 27, 20-26, 1996

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

##### PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

La presente invención tiene como objetivo dar a conocer un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes que comprende como componente eficaz un agonista de PPAR- $\gamma$ , cuyo agente muestra efectos secundarios reducidos del agonista de PPAR- $\gamma$ .

##### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

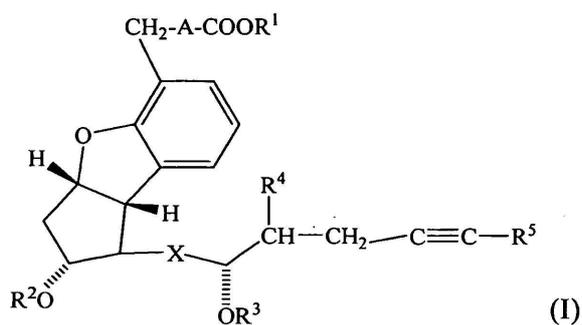
Como resultado de un estudio intenso para resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores descubrieron que, mediante la utilización de un agonista de IP en una dosis en la que no se ejerce una acción hipoglucémica eficaz en combinación con un agonista de PPAR- $\gamma$  en una dosis en la que no se ejerce una acción hipoglucémica eficaz, pero aparecen efectos secundarios característicos, de manera especial una acción para aumentar el peso corporal, se ejercen una acción hipoglucémica suficientemente eficaz y una acción de mejora de la tolerancia a la glucosa, que no son ejercidas mediante la administración de un único agente de cada uno de estos agentes, y se pueden reducir los efectos secundarios del agonista de PPAR- $\gamma$ , completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención es tal como se indica a continuación.

- (1) Un agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento de la diabetes, que comprende una combinación de un agonista de IP y un agonista de PPAR- $\gamma$ .
- (2) El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según el punto (1), en el que el agonista de IP es un compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I):

5

10



(en el que  
 15 R<sup>1</sup> representa un catión farmacéuticamente aceptable o hidrógeno;  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sup>5</sup> representa alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

20 A representa  
 i) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; o  
 ii) -CH=CH- trans; y  
 X representa -CH=CH- trans).

25 (3) El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según el punto (2), en el que el compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I) es beraprost de sodio.

30 (4) El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el agonista de PPAR-γ es un compuesto de tiazolidindiona.

(5) El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según el punto (4), en el que el compuesto de tiazolidindiona es pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

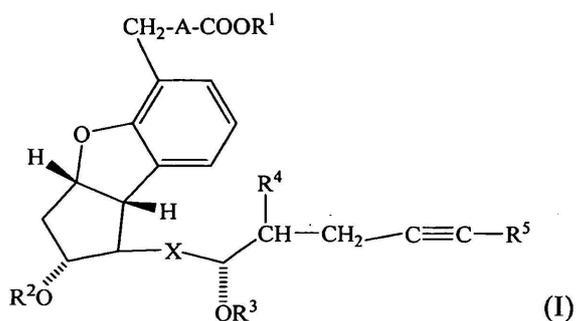
35 (6) El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que cada uno del agonista de IP y el agonista de PPAR-γ se utiliza en una dosis a la que no se ejerce un efecto terapéutico o profiláctico para la diabetes mediante la administración de un único agente del mismo.

Además, en la presente invención son preferentes las siguientes partes en la descripción anterior.

40 (1)' Un agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento de la diabetes, que comprende una combinación de un compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I):

45

50



55

(en el que  
 R<sup>1</sup> representa un catión farmacéuticamente aceptable o hidrógeno;  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sup>5</sup> representa alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

60 A representa  
 i) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; o  
 ii) -CH=CH- trans; y  
 X representa -CH=CH- trans)

65 y un compuesto de tiazolidindiona.

(2)' El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según el punto (1)', en el que, en la fórmula general (I), tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son hidrógeno, tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son metilo, y A es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

5 (3)' El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según el punto (2)', en el que el compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I) es beraprost de sodio.

(4)' El agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según cualquiera de los puntos (1)' a (3)', en el que el compuesto de tiazolidindiona es pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

#### EFFECTO DE LA INVENCION

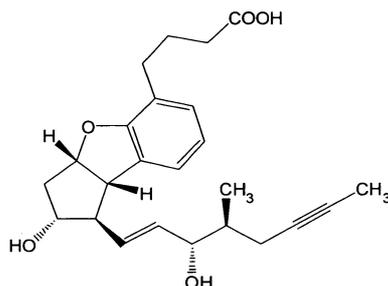
Dado que el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención muestra una acción hipoglucémica suficientemente eficaz y una acción de mejora de la tolerancia a la glucosa sin causar efectos secundarios característicos de los agonistas de PPAR-γ (por ejemplo, aumento del peso corporal), el agente es útil como agente terapéutico o profiláctico altamente seguro y eficaz para la diabetes.

15

#### MODO ÓPTIMO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

20 En la presente invención, "agonista de IP" es un término general para agentes que se unen a los receptores de la prostaglandina I<sub>2</sub> (IP) en la membrana de la célula para ejercer acciones, tales como vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, inhibición de la proliferación del músculo liso, protección del endotelio vascular e inhibición de citoquinas inflamatorias. El agonista de IP es un compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I), y el agonista de IP es especialmente de manera preferente beraprost, que es un compuesto descrito en el documento JP 1-53672 B, o beraprost de sodio, que es la sal de sodio del mismo; o el compuesto 1:

25



30

35

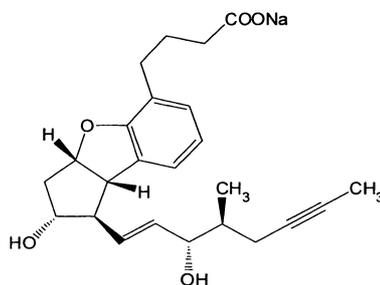
Compuesto 1

40

que es un isómero que constituye el beraprost, o

el compuesto 2:

45



50

55

Compuesto 2

que es la sal de sodio del mismo.

60

Los compuestos de prostaglandina I<sub>2</sub> representados por la fórmula general (I) incluyen isómeros d, isómeros l e isómeros dl, y también incluyen mezclas de compuestos representados por la fórmula general (I).

65

Entre los ejemplos del agonista de IP también se incluyen octimibato (documento DE 3504677 B) y los compuestos descritos en la presente memoria; ataprost (documento JP 54-130543 A) y los compuestos descritos en esta publicación; CS-570 (documento JP 54-95552 A) y los compuestos descritos en esta publicación; cicaprost

(documento JP 59-157050 A) y los compuestos descritos en esta publicación; OP-2507 (documento JP 61-30519 A) y los compuestos descritos en esta publicación; clinprost (documento JP 59-137445 A) y los compuestos descritos en esta publicación; pimilprost (documento JP 59-141536 A) y los compuestos descritos en esta publicación; TY-11223 (documento JP 03-246252 A) y los compuestos descritos en esta publicación; samixogrel (documento JP 03-005457 A) y los compuestos descritos en esta publicación; epoprostenol de sodio (documento JP 52-136161 A) y los compuestos descritos en esta publicación; treprostiniil de sodio (documento US 4306075 B) y los compuestos descritos en esta memoria descriptiva; iloprost (documento JP 55-057559 A) y los compuestos descritos en esta publicación; ibudilast (documento JP 48-097898 A) y los compuestos descritos en esta publicación; ozagrel de sodio (documento JP 55-000313 A) y los compuestos descritos en esta publicación; isbogrel (documento JP 58-219162 A) y los compuestos descritos en esta publicación; TRA-418 (documento WO 00/07992) y los compuestos descritos en esta literatura; ftalazinol (documento JP 50-70380 A) y los compuestos descritos en esta publicación; y NS-304 (documento WO 02/088084) y los compuestos descritos en esta bibliografía. Se puede utilizar un único tipo o una combinación de 2 o más tipos de agonistas de IP.

- 15 En el compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I), entre los ejemplos del "catión farmacéuticamente aceptable" se incluyen cationes metálicos y cationes de amina.

Los cationes metálicos son aquellos inducidos a partir de metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio y potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio). Los cationes inducidos a partir de otros metales, tales como aluminio, zinc y hierro, están naturalmente incluidos en la presente invención.

Los cationes de amina son aquellos inducidos a partir de aminas primarias, aminas secundarias y aminas terciarias. Entre los ejemplos de aminas adecuadas se incluyen: (1) aminas alifáticas, alicíclicas y aromáticas y aminas heterocíclicas, tales como metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitlohexilamina, bencilamina, dibencilamina,  $\alpha$ -feniletilamina,  $\beta$ -feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina y 2-metilpiperidina; (2) aminas solubles en agua y aminas que tienen un grupo o grupos hidrófilo, tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)aminometano y N-feniletanolamina; y (3) aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

El "alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" es metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo. Entre los ejemplos del "acilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>" se incluyen acetilo, propionilo, pentanoilo, hexanoilo y decanoilo.

- 35 En la presente invención, los compuestos de prostaglandina I<sub>2</sub> se representan mediante la fórmula general (I), de manera especial el beraprost de sodio es preferente entre los agonistas de IP. Dado que el beraprost de sodio es fisicoquímicamente estable durante un largo período y tiene una biodisponibilidad oral elevada, se puede llevar a cabo un tratamiento eficaz de la diabetes mediante la utilización de beraprost de sodio combinado. Además, dado que el beraprost de sodio se ha utilizado en muchos casos clínicos, se ha establecido su seguridad a largo plazo en los casos de administración a humanos, de manera que el beraprost de sodio se utiliza especialmente de manera preferente.

El beraprost de sodio ya está disponible comercialmente y su procedimiento de producción es bien conocido. El beraprost de sodio se puede producir mediante, por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento JP 1-53672 B. Además, en la presente invención, se puede utilizar de manera preferente un beraprost de sodio disponible en el mercado. El beraprost de sodio se utiliza normalmente junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una formulación farmacéutica oral habitual, tal como un comprimido, cápsula, polvo, gránulos o líquido, pero la forma de dosificación no se limita a los mismos.

- 50 Los compuestos de prostaglandina I<sub>2</sub> representados por la fórmula general (I) que no son beraprost de sodio también pueden producirse mediante, por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento JP 1-53672 B.

Los compuestos 1 y 2 se pueden producir mediante, por ejemplo, el procedimiento descrito en la bibliografía conocida (Heterocycles, Vol. 53, No. 5, págs. 1085-1110, 2000) o un procedimiento de salificación que se utiliza habitualmente. Éstos se utilizan normalmente junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una formulación farmacéutica oral habitual, tal como un comprimido, cápsula, polvo, gránulos o líquido, pero la forma se limita a los mismos.

En la presente invención, "agonista de PPAR- $\gamma$ " es un término general para agentes que actúan sobre un receptor nuclear, el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), para aumentar la sensibilidad a la insulina. Entre los ejemplos preferentes del agonista de PPAR- $\gamma$  se incluyen clorhidrato de pioglitazona y maleato de rosiglitazona, que actualmente se encuentran disponibles en el mercado; e Isaglitazona, Rivoglitazona, Bardoxolona, Aleglitazar, Lobeglitazona, ZYH-1, AVE-0897, Chigliitazar, THR-0921, GFT-505, Indeglitazar, GSK-376501 e Inoglitazona, que actualmente se están desarrollando. Entre los agonistas de PPAR- $\gamma$ , se prefieren los compuestos de tiazolidindiona. "Compuestos de tiazolidindiona" en el presente documento significa un grupo de compuestos que

5 tienen la tiazolidindiona como una estructura parcial. Entre los compuestos de tiazolidindiona, la pioglitazona, que es un compuesto descrito en el documento US 4.687.777 B y disponible en el mercado, y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma son especialmente preferentes. Entre los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales inorgánicas, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido bórico y sal de ácido fosfórico; sales de ácidos orgánicos, tales como sal de ácido acético, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido tartárico, sal de ácido succínico, sal de ácido málico, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido malónico, sal de ácido benzoico, sal de ácido paratoluenosulfónico y sal de ácido metanosulfónico; y sales de adición de ácido que incluyen aquellas a las que se añade un aminoácido, tal como lisina, glicina, fenilalanina, asparagina o ácido glutámico. Se puede utilizar un  
10 único tipo o una combinación de 2 o más tipos de agonistas de PPAR- $\gamma$ .

15 El clorhidrato de pioglitazona es un sensibilizador de la insulina excelente, y, mediante la recuperación de la función de receptores de insulina dañados, normaliza la localización intracelular de los transportadores de glucosa y normaliza los sistemas de enzimas que juegan un papel central en el metabolismo de la glucosa, tales como la glucoquinasa, o sistemas de enzimas relacionados con el metabolismo de los lípidos, tales como la lipoproteína lipasa. Esto da lugar no sólo a la mejora de la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa, sino también a la reducción de grasa neutra y de los ácidos grasos libres. Además, dado que el clorhidrato de pioglitazona se ha utilizado en muchos casos clínicos, se ha establecido su eficacia a largo plazo en humanos, de manera que el clorhidrato de pioglitazona se utiliza especialmente de manera preferente.

20 Los procedimientos de producción de la pioglitazona y sus sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidos, y la producción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en los documentos JP 55-22636 A y JP 61-267580 A. Se pueden utilizar de manera preferente los productos disponibles en el mercado. La pioglitazona o su sal farmacéuticamente aceptable se utilizan normalmente junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una formulación farmacéutica oral habitual, tal como un comprimido, cápsula, polvo, gránulos o líquido, pero la forma no se limita a los mismos.

25 En la presente invención, lo más preferente es la combinación de un compuesto representado por la fórmula general (I), de manera especial beraprost de sodio, entre los agonistas de IP, y de manera especial clorhidrato de pioglitazona entre los agonistas de PPAR- $\gamma$ .

30 En la presente invención, "agente terapéutico o profiláctico para la diabetes" también incluye un agente que es un agente terapéutico, así como un agente profiláctico para la diabetes.

35 La dosis del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención se puede determinar según las dosis de los agentes individuales, y se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas del sujeto al que el agente se va a administrar; el tiempo de administración; la forma de dosificación; el procedimiento de administración; la combinación de agentes; y similares.

40 En los casos en que se utiliza el agonista de IP en la presente invención para humanos, es preferente administrar el agonista de IP en una cantidad, por ejemplo, de 1 a 1000  $\mu\text{g}$ /adulto/administración, de manera preferente de 5 a 500  $\mu\text{g}$ /adulto/administración con respecto a la cantidad de un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I) como componente eficaz, que se administra de manera preferente de una vez o de forma dividida en aproximadamente 2 a 4 veces durante no menos de 1 día, de manera especial no menos de 3 días. En los casos  
45 en que se aplica el agonista de IP a un mamífero no humano, la dosis es, de manera preferente, de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 100  $\text{mg}/\text{kg}$ , de manera más preferente de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 50  $\text{mg}/\text{kg}$  con respecto a la cantidad de un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I) como componente eficaz, que se administra de una vez o de forma dividida en aproximadamente 2 a 4 veces durante no menos de 1 día, de manera especial no menos de 3 días.

50 La dosis del agonista de PPAR- $\gamma$  en la presente invención se puede seleccionar, en los casos de administración oral, dentro del intervalo de 0,01 a 10  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal, que es la dosis clínica (de manera preferente de 0,05 a 10  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal, de manera más preferente de 0,05 a 5  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal), y, en los casos de administración parenteral, dentro del intervalo de 0,005 a 10  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal (de manera preferente de 0,01 a 10  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal, de manera más preferente de 0,01 a 1  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal). La administración se lleva a cabo habitualmente de 1 a 3 veces al día.

55 De manera sorprendente, tal como se describe en particular en los ejemplos siguientes, se ejerce un efecto terapéutico o profiláctico excelente para la diabetes mediante la utilización combinada del agonista de IP y el agonista de PPAR- $\gamma$ , incluso en los casos en que la dosis de cada uno de estos agonistas es aquella en la que no se ejerce un efecto terapéutico o profiláctico para la diabetes mediante la administración de un único agente. Además, aunque el agonista de PPAR- $\gamma$  provoca efectos secundarios, tales como el aumento del peso corporal incluso a dicha dosis, el agonista de IP reduce los efectos secundarios del agonista de PPAR- $\gamma$ . Por lo tanto, en la presente invención, mediante la utilización del agonista de IP y el agonista de PPAR- $\gamma$ , de manera que cada uno de éstos se administra en una dosis en la que no se ejerce un efecto terapéutico o profiláctico para la diabetes  
60 65

mediante la administración de un único agente y en la que el agonista de IP reduce los efectos secundarios del agonista de PPAR- $\gamma$ , se puede conseguir un efecto terapéutico o profiláctico excelente, mientras que se puede conseguir una reducción de los efectos secundarios y una reducción del coste del tratamiento (la reducción de la dosis del agente, naturalmente, da lugar a un coste más bajo), lo cual es preferente. Dicha dosis del agonista de IP es, en los casos de administración oral, de 5 a 500  $\mu\text{g}/\text{adulto}/\text{administración}$ , de manera preferente de 5 a 250  $\mu\text{g}/\text{adulto}/\text{administración}$ , que se administra de manera preferente de una vez o de forma dividida en aproximadamente 2 a 4 veces durante no menos de 1 día, de manera especial no menos de 3 días. La dosis del agonista de PPAR- $\gamma$  se puede seleccionar, en los casos de administración oral, dentro del intervalo de 0,05 a 1,0 mg/kg de peso corporal, de manera preferente de 0,05 a 0,5 mg/kg de peso corporal, y, en los casos de administración parenteral, dentro del intervalo de 0,025 a 1,0 mg/kg de peso corporal, de manera preferente de 0,025 a 0,5 mg/kg de peso corporal. La administración se lleva a cabo habitualmente de 1 a 3 veces al día.

El procedimiento de administración no está limitado y se puede seleccionar, por ejemplo, entre la administración oral, la administración subcutánea, la administración intravenosa o intravascular, la administración intramuscular, la administración pulmonar, la administración intraduodenal y la administración intraperitoneal. Una forma de dosificación más preferente es la administración oral.

En la presente invención, se puede formular el agonista de IP, por ejemplo, un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I), según sea apropiado utilizando un aditivo farmacéuticamente aceptable que es necesario para la formulación. De manera más particular, entre los ejemplos de un vehículo que puede estar contenido en la formulación se incluyen azúcares, tales como lactosa, manitol, xilitol y dextrina; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de hidroxipropilo y almidón parcialmente alfalizado; derivados de celulosa, tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polivinilpirrolidona; óxido de polietileno 5000K; y mezclas de 2 o más de éstos. Entre los ejemplos de un aglutinante que puede estar contenido en la formulación se incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), almidón, Macrogol 6000, ácido L-glutámico, estearato de magnesio, y mezclas compuestas de 2 o más de éstos.

En la presente invención, el agonista de IP, tal como una formulación que contiene un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I), se puede administrar por vía oral o parenteral.

En los casos de administración oral, el compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I) se puede formular en un comprimido, polvo, gránulos finos, gránulos, comprimido, líquido, jarabe, cápsula, píldora o pulverizador. En dichos casos, el producto conformado se puede recubrir con una película, con azúcar o para relleno en una cápsula. La formulación en un comprimido, gránulos finos, gránulos, polvo o líquido es especialmente preferente. De manera alternativa, cuando se formula un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I), el componente eficaz puede incluirse en un alimento para preparar una comida formulada. Dicha comida formulada puede estar en forma de un sólido, semifluido o solución.

En los casos de administración parenteral, el agonista de IP, tal como un compuesto de prostaglandina  $I_2$  representado por la fórmula general (I), se puede formular en diversas soluciones de inyección o supositorio. En dichos casos, se puede utilizar otro soluto, tal como cloruro de sodio o glucosa, suficiente para hacer que la solución sea isotónica, o se puede preparar la formulación en una formulación de liberación controlada mediante un procedimiento conocido, tal como la utilización de un hidrogel.

La vía de administración del agonista de PPAR- $\gamma$  utilizado en la presente invención es habitualmente la administración por vía oral. La forma de dosificación unitaria no está limitada, siempre y cuando se prepare mediante una técnica normal de formulación, y entre los ejemplos de la misma se incluyen polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas.

Estas diversas formulaciones se pueden preparar según procedimientos convencionales utilizando materiales auxiliares conocidos que pueden utilizarse normalmente en el sector de la formulación de productos farmacéuticos, tales como vehículos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, solubilizantes, correctores y agentes de recubrimiento.

Por ejemplo, como portador utilizado para dar forma a un comprimido, se pueden utilizar ampliamente los conocidos en la técnica, y entre los ejemplos específicos del portador se incluyen vehículos, tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes, tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, lauril sulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; agentes supresores de la disgregación, tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; potenciadores de la absorción, tales como base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes, tales como glicerina y almidón; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido

silícico coloidal; y lubricantes, tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. El comprimido se puede preparar como un comprimido con un recubrimiento normal, tal como un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico o un comprimido recubierto con película, o un comprimido con bicapa o un comprimido con múltiples capas.

Como portador utilizado para dar forma a una píldora, se pueden utilizar ampliamente los conocidos en la técnica, y entre los ejemplos específicos del portador se incluyen vehículos, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes, tales como polvo de goma arábica, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes, tales como agar de laminaria. Además, según se requiera, puede estar contenido un agente colorante, conservante, perfume, agente aromatizante, edulcorante y/u otro fármaco.

La cantidad del agonista de PPAR- $\gamma$  contenida en la formulación farmacéutica no está limitada y se puede seleccionar de manera apropiada de un amplio intervalo, y la cantidad es normalmente del 1 al 70% en peso, de manera preferente del 1 al 30% en peso con respecto a la cantidad total de la composición.

El agente terapéutico o profiláctico de la presente invención se puede administrar en forma de un fármaco combinado. De manera alternativa, se puede administrar al mismo tiempo un conjunto de agentes individuales. De manera alternativa, se pueden administrar los agentes individuales en intervalos apropiados. Los intervalos aceptables que permiten lograr un efecto causado por la administración del fármaco se pueden confirmar clínicamente o mediante un experimento con animales. Cada agente individual se formula en una forma apropiada para el compuesto, y a continuación se administra. La vía de administración puede ser diferente entre los agentes.

En el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención, en los casos en que se observaba un efecto secundario, de manera especial un aumento del peso corporal, como resultado de la administración de un agonista de PPAR- $\gamma$ , la dosis del agonista de PPAR- $\gamma$  se puede reducir según sea apropiado hasta el intervalo cuyo límite superior es una dosis a la que se produce un efecto secundario menor clínicamente aceptable.

Además, en la presente invención, se puede utilizar un agente antidiabético conocido para combinarse. Entre los ejemplos del agente antidiabético conocido se incluyen agonistas de PPAR- $\alpha$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , agonistas de RXR de retinoide, agonistas del receptor de  $\beta$ 3-adrenalina, inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), antagonistas del receptor 1 de cannabinoide (CB1), secretagogos de insulina (inhibidores de los canales de potasio dependientes de ATP (fármacos de sulfonilurea, fármacos de sulfonamida, derivados de fenilalanina y similares)), biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, formulaciones de insulina, análogos de insulina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (GLP1) y GLP1. Estos agentes antidiabéticos conocidos también se pueden administrar en forma de un fármaco combinado. De manera alternativa, se puede administrar al mismo tiempo un conjunto de agentes individuales. De manera alternativa, los agentes individuales se pueden administrar en intervalos apropiados.

Entre los ejemplos del procedimiento de evaluación del efecto terapéutico o profiláctico para la diabetes en la presente invención se incluyen la medición de la glucosa en sangre, la prueba de tolerancia a la glucosa y el procedimiento de pinza euglucémica hiperinsulinémica para la glucosa, y, en particular, se utilizan como métodos de diagnóstico para la diabetes la medición de la glucosa en sangre y la prueba de tolerancia a la glucosa.

La presente invención se describirá a continuación de manera más concreta mediante los siguientes ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

Efecto combinado del beraprost de sodio (BPS) y el clorhidrato de pioglitazona sobre el nivel de glucosa en la sangre y el peso corporal de ratones KKAY

Para el experimento, se utilizaron ratones macho KKAY (CLEA Japan, Inc.). Los ratones KKAY muestran obesidad y niveles elevados de glucosa en sangre a partir de las 7 u 8 semanas de vida, y se utilizan habitualmente como ratones modelo para la diabetes tipo 2. Los ratones KKAY se adquirieron cuando tenían 5 semanas de vida, e inmediatamente después, fueron alimentados con alimento CMF (Oriental Yeast Co., Ltd.) durante 3 semanas en condiciones libres de ingestión de alimentos/agua, antes de someterlos al experimento. Para la administración subcutánea continua de un disolvente (solución salina fisiológica, 6  $\mu$ l/día) o BPS (1 mg/kg/día, producto disponible en el mercado de Toray Industries, Inc.), se colocó subcutáneamente una minibomba para la liberación controlada (microbomba osmótica Alzet modelo 1002, compañía de bombas osmóticas Alzet) en cada ratón KKAY. La administración continua de solución salina fisiológica o de BPS se llevó a cabo hasta el final del experimento. A partir de 3 días después de la colocación (inicio de la administración subcutánea continua), se inició la administración oral de un disolvente (solución de metilcelulosa (MC) al 0,5%, 10 ml/kg) o de clorhidrato de pioglitazona (producto

5 sintetizado en Toray Industries, Inc.). El clorhidrato de pioglitazona se administró como una suspensión en una solución de MC al 0,5%. La solución de MC al 0,5% y el clorhidrato de pioglitazona se administraron durante 10 días, durante los cuales la administración se llevó a cabo una vez al día por la noche. Los ratones se dividieron en los siguientes grupos experimentales.

- 5 (1) Grupo de control (n = 8): solución salina fisiológica (6 µl/día) + solución de MC al 0,5% (10 ml/kg)  
 (2) Grupo con BPS (n = 6): BPS (1 mg/kg/día) + solución de MC al 0,5% (10 ml/kg)  
 (3) Grupo con 3 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 6): solución salina fisiológica (6 µl/día) + clorhidrato de pioglitazona (3 mg/kg)  
 10 (4) Grupo de utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 6): BPS (1 mg/kg/día) + clorhidrato de pioglitazona (3 mg/kg)  
 (5) Grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 6): solución salina fisiológica (6 µl/día) + clorhidrato de pioglitazona (30 mg/kg)

15 El peso corporal y el nivel puntual de glucosa en sangre se midieron el día antes de inicio de la administración continua de solución salina fisiológica o BPS (éstos corresponden a los datos mostrados en las columnas "Antes de la administración" en las tablas 1 y 2). El peso corporal se midió cuando finalmente se administró la solución de MC al 0,5% o el clorhidrato de pioglitazona, y el nivel puntual de glucosa en sangre se midió aproximadamente 18 horas después de la administración final (éstos corresponden a los datos mostrados en las columnas "Después de la administración" en las tablas 1 y 2). El nivel puntual de glucosa en sangre se midió mediante la recogida de aproximadamente 5 µl de sangre de la vena de la cola y se sometió la sangre a la medición con un medidor simplificado de glucosa en sangre (Medisense Precision Xceed, ABBOTT JAPAN Co., LTD.).

25 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, el grupo con BPS y el grupo con 3 mg de clorhidrato de pioglitazona no mostraron cambios en el nivel puntual de glucosa en sangre en comparación con el valor observado antes del inicio de la administración del fármaco. Por otro lado, el grupo de utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona y el grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona mostraron una disminución significativa en el nivel puntual de glucosa en sangre en comparación con el valor observado antes del inicio de la administración del fármaco, y el alcance de la acción fue similar entre estos grupos.

30 En cuanto a la acción sobre el peso corporal, tal como se muestra en la tabla 2, el grupo con 3 mg de clorhidrato de pioglitazona y el grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona mostraron un aumento significativo en el peso corporal en comparación con el valor observado antes del inicio de la administración del fármaco. Por otro lado, el grupo de utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona no mostró ningún cambio en el peso corporal en comparación con el valor observado antes del inicio de la administración del fármaco.

35 De este modo, se demostró que, mediante la administración combinada de BPS en una dosis en la que no se ejerce una acción hipoglucémica suficientemente eficaz mediante la administración de un único agente y 3 mg de clorhidrato de pioglitazona, se ejerce una acción de disminución del nivel puntual de glucosa en sangre hasta casi el mismo alcance que en el caso de la administración de 30 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona, y se puede suprimir la acción de aumento del peso corporal, que se observa después de la administración de un único agente de 3 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona.

45 Tabla 1. Niveles puntuales de glucosa en sangre observados antes y después de la administración de fármacos (en ratones KKAy)

Grupo experimental	Número de ejemplos	Nivel puntual de glucosa en sangre (mg/dl ± error estándar)	
		Antes de la administración	Después de la administración
Control	8	475,3 ± 25,3	426,4 ± 42,0
BPS	6	493,0 ± 35,6	392,3 ± 28,9
3 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	450,3 ± 15,4	452,8 ± 53,4
Utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	471,5 ± 26,3	334,2 ± 30,8**
30 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	437,7 ± 21,7	271,3 ± 16,9**

\*\* p < 0,01, prueba t apareada para los datos obtenidos antes y después de la administración de cada fármaco.

50 Cada valor en la tabla representa el promedio ± error estándar entre las muestras individuales.

Tabla 2. Pesos corporales observados antes y después de la administración de fármacos (en ratones KKAY)

Grupo experimental	Número de ejemplos	Peso corporal (g $\pm$ error estándar)	
		Antes de la administración	Después de la administración
Control	8	42,8 $\pm$ 0,8	43,4 $\pm$ 1,1
BPS	6	41,2 $\pm$ 0,8	42,3 $\pm$ 1,1
3 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	41,7 $\pm$ 1,2	44,2 $\pm$ 1,3**
Utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	41,9 $\pm$ 1,2	43,7 $\pm$ 1,8
30 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	42,6 $\pm$ 1,1	46,7 $\pm$ 1,3**

\*\* p < 0,01, prueba t apareada para los datos obtenidos antes y después de la administración de cada fármaco.

5

Cada valor en la tabla representa el promedio  $\pm$  error estándar entre las muestras individuales.

## Ejemplo 2

10 Efecto combinado del beraprost de sodio (BPS) y el clorhidrato de pioglitazona sobre la tolerancia a la glucosa de ratones KKAY

15 Para el experimento, se utilizaron ratones macho KKAY (CLEA Japan, Inc.). Los ratones KKAY se adquirieron cuando tenían 5 ó 7 semanas de vida, e inmediatamente después, fueron alimentados con alimento CMF (Oriental Yeast Co., Ltd.) durante 2 a 4 semanas en condiciones libres de ingestión de alimentos/agua, antes de someterlos al experimento. Después de dividir los ratones en grupos, se inició la administración oral de un disolvente (solución de metilcelulosa (MC) al 0,5%, 10 ml/kg) o de clorhidrato de pioglitazona (producto sintetizado en Toray Industries, Inc.). El clorhidrato de pioglitazona se administró como una suspensión en una solución de MC al 0,5%. La solución de MC y el clorhidrato de pioglitazona se administraron durante 20 días, durante los cuales la administración se llevó a cabo una vez al día por la noche. Seis días después del inicio de la administración de la solución de MC y el clorhidrato de pioglitazona, para la administración subcutánea continua de un disolvente (solución salina fisiológica, 6  $\mu$ l/día) o BPS (1 mg/kg/día, producto disponible en el mercado de Toray Industries, Inc.), se colocó subcutáneamente una minibomba para la liberación controlada (microbomba osmótica Alzet modelo 1002, compañía de bombas osmóticas Alzet) en cada ratón KKAY. La administración continua de solución salina fisiológica o de BPS se llevó a cabo hasta el final del experimento. Los grupos experimentales fueron los siguientes.

25

(1) Grupo de control (n = 6): solución salina fisiológica (6  $\mu$ l/día) + solución de MC al 0,5% (10 ml/kg)

(2) Grupo con BPS (n = 5): BPS (1 mg/kg/día) + solución de MC al 0,5% (10 ml/kg)

30 (3) Grupo con 3 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 5): solución salina fisiológica (6  $\mu$ l/día) + clorhidrato de pioglitazona (3 mg / kg)

(4) Grupo de utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 6): BPS (1 mg/kg/día) + clorhidrato de pioglitazona (3 mg/kg)

35 (5) Grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona (n = 6): solución salina fisiológica (6  $\mu$ l/día) + clorhidrato de pioglitazona (30 mg/kg)

40

Después de la administración oral final de la solución de MC al 0,5% y del clorhidrato de pioglitazona, se llevó a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa. Esta prueba de tolerancia a la glucosa se llevó a cabo mediante el ayuno de los ratones durante no menos de 17 horas y la realización de la administración oral forzada de una solución acuosa de glucosa (1,5 g/10 ml/kg) en condiciones sin anestésicar. El nivel de glucosa en sangre se midió inmediatamente antes de la administración de glucosa (este punto de tiempo se considera como "minuto 0") y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. El nivel de glucosa en sangre se midió mediante la recogida de aproximadamente 5  $\mu$ l de sangre de la vena de la cola y se sometió la sangre a medición con un medidor simplificado de glucosa en sangre (Glutest Ace R, ARKRAY, Inc./Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.). El aumento en el nivel de glucosa en sangre en cada punto de tiempo en relación con el nivel de glucosa en sangre observado inmediatamente antes de la administración de glucosa (minuto 0) se definió como  $\Delta$ nivel de glucosa en sangre. La longitud de tiempo (minutos) después de la administración de glucosa se representó a lo largo del eje de abscisas y  $\Delta$ nivel de glucosa en sangre (mg/dl) se representó a lo largo del eje de ordenadas, para calcular el área bajo la curva de  $\Delta$ nivel de glucosa en sangre-tiempo desde el minuto 0 minuto hasta el minuto 120 ( $\Delta$ AUC<sub>0-120</sub>).

45

50 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, el grupo de BPS y el grupo con 3 mg de clorhidrato de pioglitazona no mostraron ningún cambio en  $\Delta$ AUC<sub>0-120</sub> en comparación con el grupo de control. Por otro lado, el grupo de utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona mostró una disminución significativa en

$\Delta AUC_{0-120}$  en comparación con el grupo de control, de manera que se observó una acción de mejora de la tolerancia a la glucosa. La cantidad de disminución en el valor fue significativamente mayor que la observada en el grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona.

5 De este modo, se demostró que, mediante la utilización combinada de BPS y clorhidrato de pioglitazona, cada uno en una dosis en la que no se ejerce una acción hipoglucémica mediante la administración de un único agente, se ejerce una acción de mejora de la tolerancia a la glucosa en ratones KKAY hasta casi el mismo alcance o superior en comparación con el caso de la administración de 30 mg/kg de clorhidrato de pioglitazona, lo que indica que la combinación muestra un efecto suficiente como agente terapéutico y profiláctico para la diabetes.

10 Tabla 3. El área bajo la curva de  $\Delta$ nivel de glucosa en sangre-tiempo ( $\Delta AUC_{0-120}$ ) en la prueba de tolerancia a la glucosa después de la administración de un fármaco (en ratones KKAY)

Grupo de experimento	Número de ejemplos	$\Delta AUC_{0-120}$
Control	6	26266 $\pm$ 3753
BPS	5	18684 $\pm$ 3551
3 mg de clorhidrato de pioglitazona	5	23138 $\pm$ 4870
Utilización combinada de BPS/3 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	13159 $\pm$ 2056*#
30 mg de clorhidrato de pioglitazona	6	22461 $\pm$ 2157

15 \* p < 0,05, prueba t contra el grupo de control

#p < 0,05, prueba t contra el grupo con 30 mg de clorhidrato de pioglitazona

20 Cada valor en la tabla representa el promedio  $\pm$  error estándar entre las muestras individuales.

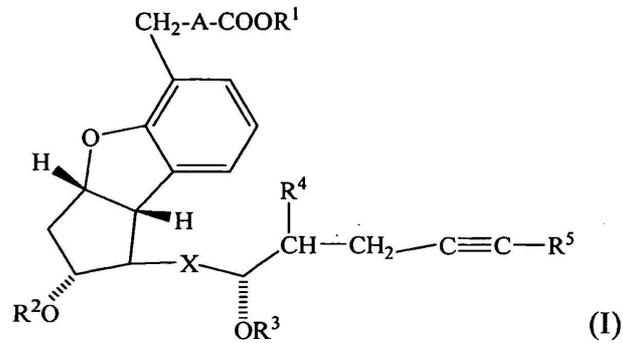
#### APLICACIÓN INDUSTRIAL

25 Mediante la presente invención, se confirmó que la administración combinada de un agonista de IP, de manera especial un compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I), con un agonista de PPAR- $\gamma$  aumenta la acción hipoglucémica del agonista de PPAR- $\gamma$ , reduce los efectos secundarios (de manera especial, el aumento del peso corporal), y permite una acción de mejora de la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, se puede esperar que el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención, mediante la combinación de un agonista de IP y un agonista de PPAR- $\gamma$ , sea un agente terapéutico o profiláctico excelente para la diabetes, en el que se

30 reducen los efectos secundarios del agonista de PPAR- $\gamma$ .

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento de la diabetes, que comprende una combinación de un compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I):



(en el que  
R<sup>1</sup> representa un catión farmacéuticamente aceptable o hidrógeno;  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
R<sup>3</sup> representa hidrógeno o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;  
R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo;  
R<sup>5</sup> representa alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
A representa  
i) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; o  
ii) -CH=CH- trans; y  
X representa -CH=CH- trans)

y un compuesto de tiazolidindiona.

2. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según la reivindicación 1, en el que, en dicha fórmula general (I), tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son hidrógeno, tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son metilo, y A es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

3. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto de prostaglandina I<sub>2</sub> representado por la fórmula general (I) es beraprost de sodio.

4. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto de tiazolidindiona es pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.