



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 291**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00915509 .4**
86 Fecha de presentación : **13.04.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1169037**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2002**

54 Título: **Uso de pioglitazona para mejorar la cetosis y la acidosis.**

30 Prioridad: **14.04.1999 JP 11-107119**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Odaka, Hiroyuki y**
Suzuki, Masami

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de pioglitazona para mejorar la cetosis y la acidosis.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente para mejorar (mitigar o tratar) la cetosis, que comprende un sensibilizador frente a la insulina (agente mejorador de la resistencia a insulina).

10 Además, la presente invención se refiere a un agente para mejorar (mitigar o tratar) la acidosis, que comprende un sensibilizador frente a la insulina.

15 Por otra parte, la presente invención se refiere a un agente para prevenir o tratar el coma no cetónico hiperosmolar, una enfermedad infecciosa, la osteoporosis diabética, la gangrena diabética, la xerostomía, el sentido del oído disminuido, la angina de pecho, una enfermedad cerebrovascular o una perturbación circulatoria periférica, que comprende un sensibilizador frente a la insulina.

Técnica precedente

20 Cetosis significa un estado en el que una gran cantidad de cuerpos cetónicos se acumula en el tejido y los fluidos corporales debido a una producción aumentada de cuerpos cetónicos que supera la capacidad del cuerpo para utilizarlos. Se sabe que un incremento en la concentración de un ion hidrógeno liberado por los cuerpos cetónicos provoca acidosis.

25 Acidosis significa un estado en el que el equilibrio ácido-base de los tejidos corporales, especialmente la sangre, se desplaza hacia la zona ácida. Se sabe que la acidosis grave provoca perturbación de la conciencia o coma.

Un sensibilizador frente a la insulina también se denomina un potenciador de la sensibilidad a insulina, y se emplea como un agente antidiabético, si es necesario en combinación con otros agentes antidiabéticos.

30 El documento JP-A H9(1997)-67271 describe “una composición farmacéutica que comprende un potenciador de la sensibilidad a insulina en combinación con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de aldosa reductasa, una biguanida, un compuesto de estatina, un inhibidor de la síntesis de escualeno, un compuesto de fibrato, un potenciador del catabolismo de LDL y un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina”.

40 El documento WO 98/57634 describe “un método para el tratamiento de la diabetes mellitus y estados asociados con la diabetes mellitus en un mamífero, método que comprende administrar una cantidad eficaz atóxica y farmacéuticamente aceptable de un sensibilizador frente a insulina y un agente antihiper glucémico de biguanida a un animal que lo necesite”.

También se sabe que un sensibilizador frente a insulina es útil como un agente para la profilaxis y el tratamiento de la caquexia (documento WO 97/37656).

45 Sin embargo, no se ha presentado que un sensibilizador frente a insulina sea útil como un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis.

Se desea el desarrollo de un agente para mejorar la cetosis con excelente acción y baja toxicidad.

50 Por otra parte, también se desea un agente para mejorar la acidosis con excelente acción y baja toxicidad.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a

55 (1) El uso de un sensibilizador frente a insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para mejorar la cetosis diabética, en el que dicho sensibilizador frente a insulina se selecciona de pioglitazona o una de sus sales.

60 (2) El uso de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que la preparación farmacéutica es un agente para prevenir o tratar glicogenosis hepática, enfermedades endocrinas, trastornos metabólicos congénitos de carbohidratos o ácidos orgánicos, vómitos por acetonemia o enfermedades gastrointestinales.

(3) El uso de un sensibilizador frente a insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para mejorar la acidosis diabética, en el que dicho sensibilizador frente a insulina se selecciona de pioglitazona o una de sus sales.

65 (4) El uso de acuerdo con el punto (3) anterior, en el que la preparación farmacéutica es un agente para prevenir o tratar una perturbación de la conciencia, coma o enfermedades respiratorias.

ES 2 283 291 T3

(5) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en el que el sensibilizador frente a insulina es hidrocloreto de pioglitazona.

Una sal de pioglitazona incluye una sal farmacológicamente aceptable, tal como sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

La sal preferida con una base inorgánica incluye sales con un metal alcalino tal como sodio, potasio, etc., o un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal de aluminio y sales amónicas.

La sal preferida con una base orgánica incluye sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, etc.

La sal preferida con un ácido inorgánico incluye sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

La sal preferida con un ácido orgánico incluye sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

La sal preferida con un aminoácido básico incluye sales con arginina, lisina, ornitina, etc. La sal preferida con un aminoácido ácido incluye sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Una pioglitazona o una de sus sales es preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona.

Una acción mejoradora de la cetosis se evalúa, por ejemplo, al añadir un compuesto de prueba a “un sistema que provoca cetosis” y a continuación determinar cambios en la concentración de cuerpos cetónicos en este sistema.

Por ejemplo, la cetosis diabética se observa en una rata Wistar grasa que es un modelo animal de diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2). Por lo tanto, una acción mejoradora de la cetosis de un compuesto de prueba puede evaluarse al comparar la concentración de cuerpos cetónicos totales en plasma entre grupos de ratas Wistar grasas con administración de un compuesto de prueba (Grupo experimental) y grupos de ratas Wistar grasas sin administración de un compuesto de prueba (Grupo de control). La concentración de cuerpos cetónicos totales en plasma significa la concentración de cuerpos cetónicos en plasma, tales como ácido acetoacético, ácido 3-hidroxi butírico, etc., que puede determinarse de la siguiente manera:

Método de determinación para la concentración de cuerpos cetónicos totales en plasma

Ácido 3-hidroxi butírico (3-HB) en las muestras se oxida específicamente mediante ácido 3-hidroxi butírico deshidrogenasa (3-HBDH) en presencia de una forma oxidada de dinucleótido de adenina de β -tionicotinamida (tio-NAD) para producir ácido acetoacético (AcAc) y una forma reducida de dinucleótido de adenina de β -tionicotinamida (tio-NADH). Por otra parte, el AcAc se reduce específicamente mediante 3-HBDH en presencia de una forma reducida de dinucleótido de adenina de β -nicotinamida (NADH) para producir 3-HB y una forma oxidada de dinucleótido de adenina de β -nicotinamida (NAD). La concentración de cuerpos cetónicos totales que es la suma de 3-HB y AcAc en las muestras puede calcularse al determinar una velocidad de producción de tio-NADH así obtenido.

La cetosis diabética significa cetosis que se observa en pacientes que sufren diabetes (diabetes tipo I, diabetes tipo II, etc.).

Una acción mejoradora de la acidosis se evalúa, por ejemplo, al añadir un compuesto de prueba a “un sistema que provoca acidosis” y a continuación determinar cambios en el pH del plasma en este sistema. Puesto que estos cambios dependen de cambios en la concentración de cuerpos cetónicos totales o la concentración de ácido láctico en plasma, la evaluación también se efectúa al determinar cambios en estas concentraciones.

Por ejemplo, una acción mejoradora de la acidosis de un compuesto de prueba puede evaluarse indirectamente comparando la concentración de cuerpos cetónicos totales en plasma entre grupos de ratas Wistar grasas con administración de un compuesto de prueba (Grupo experimental) y grupos de ratas Wistar grasas sin administración de un compuesto de prueba (Grupo de control) según se describe anteriormente.

La acidosis diabética significa acidosis que se observa en pacientes que sufren diabetes (diabetes tipo I, diabetes tipo II, etc.).

Un agente para mejorar la cetosis diabética o un agente para mejorar la acidosis diabética de la presente invención puede ser el propio sensibilizador frente a insulina como un ingrediente activo. Habitualmente, estos agentes pueden producirse al mezclar el ingrediente activo con portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con métodos conocidos de por sí [métodos convencionales en los campos de las técnicas de fabricación de productos farmacéuticos, por ejemplo, métodos descritos en la Farmacopea de Japón (por ejemplo, Decimotercera Edición), etc.].

Ejemplos de formas de dosificación de un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis de la presente invención incluyen formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), polvos, gránulos, jarabes, etc.; y formas de dosificación no orales tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc.), formas de aplicación externa (por ejemplo, preparaciones de aerosol nasal, preparaciones transdérmicas, pomadas, etc.), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc.), pellas, infusiones para inmersión, etc.

Métodos para producir formas de dosificación orales y formas de dosificación no orales se explican específicamente posteriormente.

Las formas de dosificación orales pueden producirse al añadir al ingrediente activo, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, xilitol, sorbitol, eritritol, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc.), un desintegrador (por ejemplo, carbonato cálcico, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, anhídrido silícico ligero, etc.), un aglutinante (por ejemplo, α -almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, bencelcelulosa, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, etc.), o un lubricante (por ejemplo, talco, estearato magnésico, estearato cálcico, sílice coloidal, polietilenglicol 6000, etc.), y a continuación comprimir y moldear la mezcla resultante. A las formas de dosificación orales pueden añadirse ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido succínico, ácido DL-málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, etc.; o bases tales como carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, citrato sódico, tartrato sódico, etc., con el propósito de promover la disolución del ingrediente activo.

Las formas de dosificaciones orales pueden revestirse mediante el método conocido de por sí, para enmascarar el sabor o para la disolución entérica o la liberación sostenida. Ejemplos de un material de revestimiento que puede emplearse incluyen polímeros de revestimiento entérico tales como acetato-ftalato de celulosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, etc.; polímeros de revestimiento gástrico tales como poli(dietilaminoacetato de vinilacetato), copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, etc.; polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.; polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, etc.; cera, etc. Cuando se lleva a cabo el revestimiento, pueden emplearse plastificantes tales como polietilenglicol, etc.; y protectores solares tales como óxido de titanio, sesquióxido de hierro, etc., junto con el material de revestimiento anterior.

Las inyecciones pueden producirse al disolver, suspender o emulsionar el ingrediente activo en un vehículo acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.) o un vehículo oleoso (por ejemplo, aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, etc.; o propilenglicol, macrogol, tricaprilina, etc.) junto con un dispersante (por ejemplo, Tween 80 (producido por Atlas Powder, EE.UU. de A.), HCO 60 (producido por Nikko Chemicals, Japón), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato sódico, etc.), un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutano, fenol, etc.), un agente isotonzante (por ejemplo, cloruro sódico, glicerol, D-sorbitol, D-manitol, xilitol, glucosa, fructosa, etc.), etc.

Si se desea, también se emplean aditivos tales como un solubilizante (por ejemplo, salicilato sódico, acetato sódico, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, triaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, etc.), un agente de suspensión (por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc.; y polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc.), un agente tamponador (por ejemplo, soluciones tamponadoras tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.), un estabilizante (por ejemplo, albúmina de suero humano, etc.), un agente calmante (por ejemplo, propilenglicol, hidrocloreto de lidocaína, alcohol bencílico, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.), etc.

Las formas de aplicación externas pueden producirse al procesar el ingrediente activo como una composición sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, una composición sólida se produce al procesar el ingrediente activo, como tal o mezclado con un excipiente (por ejemplo, lactosa, D-manitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.), un espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, etc.), etc., como polvo. La composición líquida anterior se produce sustancialmente de la misma manera que en el caso de las inyecciones. La composición semisólida se proporciona preferiblemente en una forma de gel hidratada u oleosa o una forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un agente de control del pH (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.), etc.

Los supositorios pueden producirse al procesar el ingrediente activo como una composición oleosa o acuosa, ya sea sólida, semisólida o líquida. Ejemplos de bases oleosas que pueden usarse al producir la composición incluyen glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo, mantequilla de cacao, Witepsols (huels Aktiengesellschaft, Alemania), etc.], triglicéridos de ácidos grasos de cadena media [por ejemplo, Migriols (huels Aktiengesellschaft, Alemania), etc.], aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de algodón, etc.), etc. Ejemplos de las bases acuosas incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, etc. Por otra parte, ejemplos de las bases de gel acuosas incluyen gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros vinílicos y polímeros de ácido acrílico, etc.

Los contenidos de un sensibilizador frente a insulina en un agente para mejorar la cetosis o en un agente para mejorar la acidosis de la presente invención varían, por ejemplo, de 0,1 a 100% en peso, preferiblemente 5 a 80% en peso.

Un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis de la presente invención es bajo en toxicidad y puede usarse seguramente en mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, equino, cerdo, mono, etc.), bien oralmente o bien no oralmente.

La dosificación de un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis de la presente invención puede determinarse apropiadamente con referencia a la dosificación recomendada para un sensibilizador frente a insulina como un ingrediente activo, que puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto, la edad y el peso corporal del sujeto, el estado clínico actual, el momento de la administración, la forma de dosificación, el método de administración, etc. La dosificación de un sensibilizador frente a insulina puede seleccionarse apropiadamente basándose en la dosificación clínicamente usada.

Para la administración de un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis a un adulto (peso corporal: 50 kg), por ejemplo, la dosis diaria es habitualmente 0,01 a 1000 mg, preferiblemente 0,1 a 600 mg de un sensibilizador frente a insulina que es un ingrediente activo. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces al día.

El agente para mejorar la cetosis diabética o el agente para mejorar la acidosis diabética que comprende hidrocloreto de pioglitazona como un sensibilizador frente a insulina se administra oralmente a un adulto (peso corporal: 50 kg), la dosis diaria del agente es habitualmente 7,5 a 60 mg, preferiblemente 15 a 45 mg de hidrocloreto de pioglitazona. Esta dosis puede administrarse de una vez a dos veces al día.

Un agente para mejorar la cetosis de la presente invención puede mejorar o tratar cetosis observada en enfermedades que muestran cetosis, tales como glicogenosis hepática, enfermedades endocrinas (por ejemplo, hipertiroidismo, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma), trastornos metabólicos congénitos de los carbohidratos o los ácidos orgánicos (por ejemplo, deficiencia en fructosa bifsosfatasa, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, deficiencia en β -cetotilasa, lactacidemia), vómitos por acetonemia, o enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, diarrea), etc., y se emplea como un agente para prevenir o tratar estas enfermedades.

Un agente para mejorar la acidosis de la presente invención puede mejorar o tratar acidosis observada en enfermedades que muestran acidosis, tales como una perturbación de la conciencia, coma o enfermedades respiratorias (por ejemplo, tuberculosis pulmonar), etc., y se emplea como un agente para prevenir o tratar estas enfermedades.

En un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis de la presente invención, un fármaco concomitante que no afecta a una acción mejorada de la cetosis o una acción mejoradora de la acidosis de un sensibilizador frente a la insulina puede emplearse con el propósito de “una reducción de la cantidad de un sensibilizador frente a insulina usado”, “una reducción del efecto secundario de un sensibilizador frente a insulina”, etc. Ejemplos de fármaco concomitante incluyen “un agente antidiabético distinto de un sensibilizador frente a la insulina”, “un agente para tratar complicaciones diabéticas”, “un agente para tratar la obesidad”, “un agente para tratar la hipertensión”, “un agente para tratar la hiperlipidemia”, “un diurético”, etc.

Por otra parte, una terapia dietética (terapia para la restricción de nutrición o calorías) o un ejercicio terapéutico pueden emplearse en el momento de usar un agente para mejorar la cetosis o un agente para mejorar la acidosis de la presente invención.

En caso de que un agente para mejorar la cetosis diabética de la presente invención se use para mejorar o tratar cetosis diabética observada en pacientes que sufren diabetes tipo I, es preferible un uso combinado de un sensibilizador frente a insulina con insulina.

Para la administración (habitualmente administración en forma de inyecciones) de insulina a un adulto (peso corporal: 50 kg), la dosis diaria es habitualmente 10 a 100 U (unidades), preferiblemente 10 a 80 U (unidades). Esta dosis puede administrarse de una a varias veces al día.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos y Ejemplos Experimentales pretenden describir la presente invención con más detalle y no debe considerarse que limiten el alcance de la invención.

ES 2 283 291 T3

Ejemplo 1

Una máquina de granulación y secado de lecho fluidizado (producida por Powerex) se cargó con 2479,5 g de hidrocloreto de pioglitazona (2250 g en términos de pioglitazona), 12930,5 g de lactosa y 540 g de carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa cálcica), seguido por la mezclado a la temperatura de precalentamiento y la pulverización de 7500 g de una solución acuosa que contiene 450 g de hidroxipropilcelulosa para dar gránulos. 16820 g de los gránulos se procesaron con un molino cortador (producido por Showa Kagaku Kikai Kousakusho) para dar gránulos molidos. 16530 g de los gránulos molidos, 513 g de carmelosa cálcica y 57 g de estearato magnésico se mezclaron para dar polvos mezclados al usar un mezclador de tamboreo (producido por Showa Kagaku Kikai Kousakusho). 16800 g de los polvos mezclados se comprimieron al usar una máquina para formar comprimidos (producida por Kikusui Seisakusho) para dar 140000 comprimidos que tenían la siguiente composición y que contenían cada uno 15 mg de pioglitazona.

Composición por comprimido (unidad: mg):

15	1) Hidrocloreto de pioglitazona	16,53
	2) Lactosa	92,87
20	3) Carmelosa cálcica	7,2
	4) Hidroxipropilcelulosa	3,0
	5) Estearato magnésico	0,4
25		
	Total: 120,0	

Ejemplo 2

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvieron 140000 comprimidos que tenían la siguiente composición y que contenían cada uno 30 mg de pioglitazona.

Composición por comprimido (unidad: mg):

35	1) Hidrocloreto de pioglitazona	33,06
	2) Lactosa	76,34
40	3) Carmelosa cálcica	7,2
	4) Hidroxipropilcelulosa	3,0
	5) Estearato magnésico	0,4
45		
	Total: 120,0	

Ejemplo 3

De la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvieron 140000 comprimidos que tenían la siguiente composición y que contenían cada uno 30 mg de pioglitazona.

Composición por comprimido (unidad: mg):

55	1) Hidrocloreto de pioglitazona	49,59
	2) Lactosa	114,51
60	3) Carmelosa cálcica	10,8
	4) Hidroxipropilcelulosa	4,5
	5) Estearato magnésico	0,6
65		
	Total: 180,0	

Ejemplo experimental 1

Se estudiaron los efectos de un sensibilizador frente a insulina (hidrocloruro de pioglitazona) sobre la cetosis diabética en ratas Wistar grasas, modelos animales de diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM).

En primer lugar, ratas Wistar grasas (31 semanas de edad, macho) se dividieron en dos grupos que consistían cada uno en 6 ratas. A un grupo se le administró oralmente hidrocloruro de pioglitazona (1 mg/kg de peso corporal/día) suspendido en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), al otro grupo una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), respectivamente, durante 14 días. Después de la administración, se recogió sangre de la vena de la cola de las ratas Wistar grasas y los cuerpos cetónicos totales en el plasma se determinaron enzimáticamente usando AutoWako (Marca Comercial) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón) y una máquina autoanalizadora Hitachi 7070.

A ratas Wistar magras (6 ratas), modelos animales de falta de diabetes mellitus (normales), se les administró oralmente una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v) durante 14 días. A continuación, los cuerpos cetónicos totales en el plasma se determinaron de la misma manera que anteriormente.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. En la Tabla, W. magra, W. grasa y Pio significan rata Wistar magra, rata Wistar grasa e hidrocloruro de pioglitazona, respectivamente.

Las cifras en la Tabla representan medias $\pm$ desviación estándar (número de sujetos = 6).

TABLA 1

W. magra	97,67 $\pm$ 23,18 μ M
W. grasa sin Pio	170,23 $\pm$ 22,33 μ M
W. grasa con Pio	125,72 $\pm$ 12,49 μ M*
*: p<0,01 prueba de Dunnet frente a rata Wistar grasa	

Según se muestra en la Tabla 1, la concentración de cuerpos cetónicos totales en ratas Wistar magras, modelos normales, era 97,67 $\pm$ 23,18 μ M.

Por otra parte, la concentración de cuerpos cetónicos totales en ratas Wistar grasas, modelos de NIDDM, (grupo sin hidrocloruro de pioglitazona) era 170,23 $\pm$ 22,33 μ M, que era 72,56 μ M superior en comparación con ratas Wistar magras, modelos normales.

La concentración de cuerpos cetónicos totales en ratas Wistar grasas, modelos de NIDDM, (grupo con hidrocloruro de pioglitazona) era 125,72 $\pm$ 12,49 μ M, que era 44,51 μ M inferior en comparación con el grupo sin hidrocloruro de pioglitazona.

Los resultados anteriores revelan que un sensibilizador frente a insulina (hidrocloruro de pioglitazona) mejora la cetosis diabética.

Ejemplo experimental 2

Se estudiaron los efectos de un sensibilizador frente a insulina (hidrocloruro de pioglitazona) sobre la cetosis provocada por una biguanida (metformina) en ratas Wistar grasas, modelos de NIDDM.

En primer lugar, ratas Wistar grasas (31 semanas de edad, macho) se dividieron en tres grupos, a saber los Grupos A, B y C, que consistían cada uno en 6 ratas. Al Grupo A se le administró oralmente una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), al Grupo B metformina (300 mg/kg de peso corporal/día) suspendida en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), al Grupo C metformina (300 mg/kg de peso corporal/día) suspendida en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), e hidrocloruro de pioglitazona (1 mg/kg de peso corporal/día) suspendido en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (p/v), respectivamente, durante 14 días. Después de la administración, se recogió sangre de la vena de la cola de las ratas Wistar grasas y los cuerpos cetónicos totales en el plasma se determinaron de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1.

ES 2 283 291 T3

Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla, W. grasa, Met y Pio significan rata Wistar grasa, metformina e hidroclicloruro de pioglitazona, respectivamente. Las cifras en la Tabla representan medias $\pm$ desviación estándar (número de sujetos = 6).

TABLA 2

Grupo A:		
W. grasa	170,23 $\pm$ 22,33 μ M	
sin Met y Pio		
Grupo B:		
W. grasa	182,00 $\pm$ 22,50 μ M	
con Met		
Grupo C:		
W. grasa	155,25 $\pm$ 42,12 μ M	
con Met y Pio		

Según se muestra en la Tabla 2, la concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo sin metformina ni hidroclicloruro de pioglitazona (Grupo A) era 170,23 $\pm$ 22,33 μ M.

Por otra parte, la concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo con metformina (Grupo B) era 182,00 $\pm$ 22,50 μ M, que era 11,77 μ M superior en comparación con el grupo sin metformina ni hidroclicloruro de pioglitazona (Grupo A).

La concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo con metformina e hidroclicloruro de pioglitazona (Grupo C) era 155,25 $\pm$ 42,12 μ M, que era 26,75 μ M inferior en comparación con el grupo con metformina (Grupo B).

Ejemplo experimental 3

La concentración de cuerpos cetónicos totales en plasma de ratas Wistar grasas se determinó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 2, excepto que el período de administración se cambió de 14 días a 7 días.

Los resultados se muestran en la Tabla 3. En la Tabla, W. grasa, Met y Pio significan rata Wistar grasa, metformina e hidroclicloruro de pioglitazona, respectivamente. Las cifras de la Tabla representan medias $\pm$ desviación estándar (número de sujetos = 6).

TABLA 3

Grupo A:		
W. grasa	160,37 $\pm$ 14,00 μ M	
sin Met y Pio		
Grupo B:		
W. grasa	199,23 $\pm$ 55,69 μ M	
con Met		
Grupo C:		
W. grasa	153,50 $\pm$ 26,14 μ M	
con Met y Pio		

Según se muestra en la Tabla 3, la concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo sin metformina ni hidrocloreuro de pioglitazona (Grupo A) era $160,37 \pm 14,00 \mu\text{M}$.

Por otra parte, la concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo con metformina (Grupo B) era $199,23 \pm 55,69 \mu\text{M}$, que era $38,86 \mu\text{M}$ superior en comparación con el grupo sin metformina ni hidrocloreuro de pioglitazona (Grupo A).

La concentración de cuerpos cetónicos totales en un grupo con metformina e hidrocloreuro de pioglitazona (Grupo C) era $153,50 \pm 26,14 \mu\text{M}$, que era $45,73 \mu\text{M}$ inferior en comparación con el grupo con metformina (Grupo B).

Los resultados anteriores en los Ejemplos Experimentales 2 y 3 revelan que un sensibilizador frente a insulina (hidrocloreuro de pioglitazona) mejora la cetosis provocada por una biguanida (metformina). Por otra parte, los resultados anteriores en los Ejemplos Experimentales 2 y 3 revelan que un sensibilizador frente a insulina (hidrocloreuro de pioglitazona) también mejora la cetosis provocada por diabetes así como la cetosis provocada por una biguanida (metformina).

Aplicabilidad industrial

Un agente para mejorar la cetosis diabética de la presente invención es bajo en toxicidad y útil como un agente para prevenir o tratar enfermedades que muestran cetosis, tales como glicogenosis hepática, enfermedades endocrinas (por ejemplo, hipertiroidismo, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma), trastornos metabólicos congénitos de carbohidratos o ácidos orgánicos (por ejemplo, deficiencia en fructosa bisfosfatasa, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, deficiencia en β -cetotilasa, lactacidemia), vómitos por acetonemia o enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, diarrea).

Un agente para mejorar la acidosis diabética de la presente invención es bajo en toxicidad y útil como un agente para prevenir o tratar enfermedades que muestran acidosis, tales como perturbación de la conciencia, coma o enfermedades respiratorias (por ejemplo, tuberculosis pulmonar).

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un sensibilizador frente a insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para mejorar la cetosis diabética, en el que dicho sensibilizador frente a insulina se selecciona de pioglitazona o una de sus sales.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la preparación farmacéutica es un agente para prevenir o tratar glicogenosis hepática, enfermedades endocrinas, trastornos metabólicos congénitos de carbohidratos o ácidos orgánicos, vómitos por acetonemia, o enfermedades gastrointestinales.

10 3. Uso de un sensibilizador frente a insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para mejorar la acidosis diabética, en el que dicho sensibilizador frente a insulina se selecciona de pioglitazona o una de sus sales.

15 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la preparación farmacéutica es un agente para prevenir o tratar una perturbación de la conciencia, coma o enfermedades respiratorias.

5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sensibilizador frente a insulina es hidrocloreuro de pioglitazona.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65