



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 369**

51 Int. Cl.:

A61K 31/787 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02749378 .2**

86 Fecha de presentación : **29.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1413309**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Fármacos para mejorar la hiperglucemia postcibal.**

30 Prioridad: **30.07.2001 JP 2001-229087**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Mitsubishi Pharma Corporation**
6-9, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es: **Oba, Kenzo**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Fármacos para mejorar la hiperglucemia postcibal.

5 La presente invención se refiere a fármacos para mejorar la hiperglucemia postcibal que contienen una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable, seleccionada entre colestimida o hidrocloreuro de colesevelam.

Antecedentes en la técnica

10 En lo que respecta a una resina de intercambio de aniones conocida como agente de reducción del colesterol tipificada por colestimida (marca comercial: cholebine de Mitsubishi Pharma Corporation) o resina de colestiramida (Bristol-Myers Squibb Co.), hasta el momento, ha habido un informe sobre la actividad de reducción del nivel de glucosa en sangre tras la administración durante un determinado período de tiempo. No obstante, no se ha observado un claro efecto y no se ha elucidado el modo de acción. Si bien acarboxa (nombre comercial: glucobay de Bayer
15 Yakuhin, Ltd) y voglibosa (nombre comercial: basen de Takada Chemical Industries, Ltd) se conocían en el momento actual como fármacos para mejorar la hiperglucemia postcibal, estos fármacos no tienen un efecto de secreción de insulina. Por otra parte, estos fármacos presentan un efecto negativo relativamente frecuente, como es la flatulencia y el aumento de flato. Asimismo, en comparación con la resina de intercambio de aniones no absorbible tipificada por cholebine, el glucobay que se ha mencionado presenta cuatro contraindicaciones y es necesario adoptar precauciones
20 para los pacientes implicados.

En contraposición, no se ha descrito hasta el momento una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable que presente un claro efecto de inhibición en el aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal en el estudio sobre la influencia contra la variación diurna del nivel de glucosa en sangre en pacientes con hipercolesterolemia con complicación de diabetes de tipo II, según los datos que tiene el autor de la presente invención.
25

En US-A-5.468.727 se describe el uso de compuestos que retrasan el vaciado gástrico para restaurar diversos indicadores metabólicos de glucosa a niveles normales o cercanos a los normales. En el ejemplo 3 se muestra el uso de colestiramina para reducir el nivel de glucosa en sangre en un paciente al que se le ha diagnosticado recientemente diabetes de tipo 2.
30

En WO-A1-01-25291 se describe que los polímeros de hidrogel reticulados que tienen orificios que imitan el tamaño y forma de moléculas de azúcar impresas en ellos se unen específicamente a glucosa del tracto intestinal para reducir o prevenir la absorción en la circulación sanguínea y se pueden utilizar en el tratamiento de diabetes de tipo II. El compuesto del ejemplo 1 se corresponde con hidrocloreuro de sevelamer.
35

En EP-A2-0.482.498 se describe el uso de agentes de reducción del colesterol, como por ejemplo agentes acomplejantes de ácido biliar, incluyendo colestiramina o colestipol, para prevenir la diabetes de tipo I y II y complicaciones diabéticas.
40

Descripción de la invención

El propósito de la presente invención consiste en proporcionar fármacos para mejorar la hiperglucemia postcibal que contienen una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable.
45

Como resultado de un exhaustivo estudio realizado por el autor de la presente invención para resolver el problema mencionado, el autor ha observado que colestimida (copolímero de 2-metilimidazol-epiclorohidrina), conocido como un agente de reducción del colesterol, presenta un claro efecto de inhibición de un aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal en el estudio sobre la influencia contra la variación diurna del nivel de glucosa en sangre en pacientes con hipercolesterolemia complicada con diabetes de tipo II y ha completado la presente invención.
50

En concreto, el primer punto esencial de la presente invención radica en el uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable seleccionada entre colestimida o hidrocloreuro de colesevelam para fabricar un medicamento para mejorar la hiperglucemia postcibal y para inhibir el aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal.
55

Como segundo punto esencial de la presente invención, se incluye el uso de una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la diabetes que contiene una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable seleccionada entre colestimida o hidrocloreuro de colesevelam como ingrediente activo. El ejemplo preferible incluye la mejora de la hiperglucemia postcibal; la inhibición del aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal; la diabetes es diabetes de tipo II; y la diabetes es diabetes como complicación patológica en pacientes con hipercolestemia.
60

En cualquiera de los puntos esenciales que se han mencionado, el ejemplo preferible de la resina farmacéuticamente aceptable incluye una resina de intercambio de aniones sintetizada por reacción de polimerización de un derivado de epiclorohidrina con una amina, en concreto colestimida.
65

En cualquiera de los puntos esenciales que se han mencionado, el modo de realización preferible incluye el uso simultáneo, por separado o sucesivo de los fármacos de sulfonilurea.

Breve descripción de la invención

La figura 1 presenta la variación diurna del nivel de glucosa en sangre del caso 1 en el ejemplo 1.

La figura 2 presenta la variación diurna del nivel de glucosa en sangre del caso 2 en el ejemplo 1.

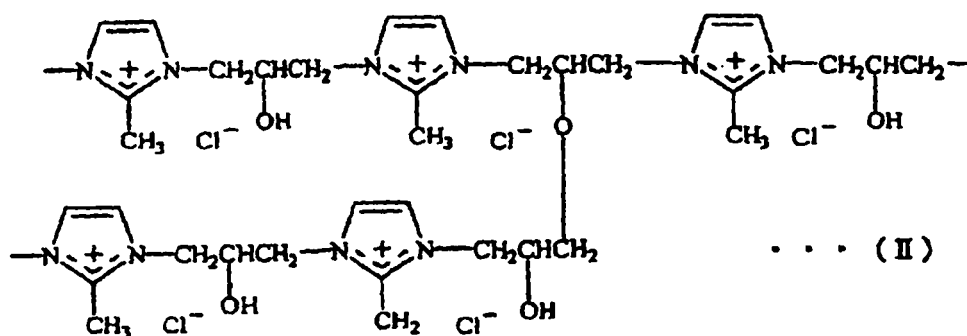
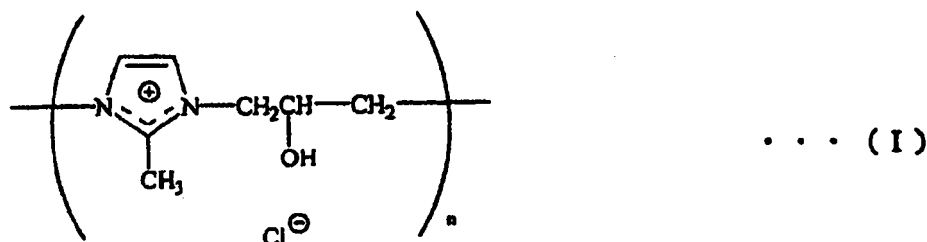
La figura 3 presenta la variación diurna del nivel de glucosa en sangre del caso 3 en el ejemplo 1.

La figura 4 presenta la variación diurna del nivel de glucosa en sangre del caso 4 en el ejemplo 1.

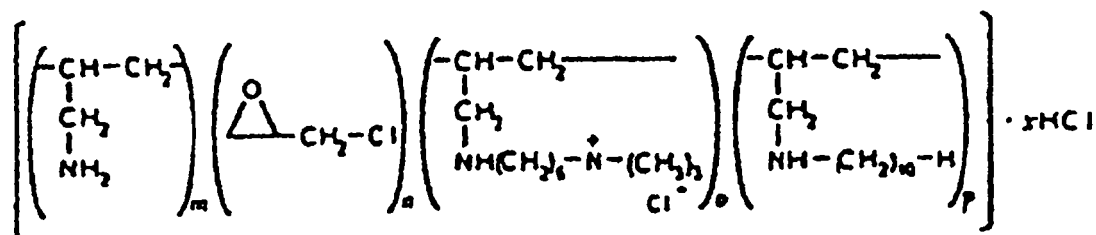
Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se describe la presente invención con mayor detalle.

De acuerdo con la presente invención, una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, presenta un efecto inhibitor contra el aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal en el estudio de la variación diurna del nivel de glucosa en sangre de los pacientes a los que se les administra dicha resina de intercambio de aniones tal como se demuestra en los ejemplos más adelante. Entre los ejemplos se incluyen colestimida (copolímero de 2-metilimidazol-epiclorohidrina) como el ejemplo que se prefiere sobre todo. Colestimida tiene una estereoestructura irregularmente ensamblada y complicada y está representado por la estructura fundamental de la fórmula (I) que se expone a continuación, que está parcialmente representada por la siguiente fórmula (II) y se obtiene por reacción de polimerización de un derivado de epiclorohidrina con una amina tipificada por un derivado de imidazol, en concreto a través del método de producción descrito en la publicación sin examinar de patente japonesa (Kokai) N° 60-209523.



La estructura fundamental del hidrocloreuro de colesevelam está representada por la siguiente fórmula, y se puede preparar a través del método descrito en la patente EE.UU. N° 5.607.669 o un método similar.



ES 2 295 369 T3

El propio compuesto mencionado, un ingrediente activo, se puede utilizar como fármaco para mejorar la hiperglucemia postcibal. Es preferible la fabricación de una composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo mencionado mediante el uso de un aditivo para preparaciones farmacéuticas cuyo uso está extendido y su posterior uso.

Dichas composiciones farmacéuticas incluyen tabletas, cápsulas, granulados finos, píldoras, troquelados y líquidos y se administran por vía oral (pudiéndose incluir administración sublingual).

La composición farmacéutica para administración oral puede fabricarse a través de un método convencional de uso extendido, como mezclado, rellenado o compresión. Asimismo, aplicando procedimientos de formulación repetidos, el ingrediente activo puede distribuirse en una composición farmacéutica que contenga una gran cantidad de excipiente. Por ejemplo, se proporcionan preferiblemente tabletas o cápsulas utilizadas para administración oral como formas de dosis unitaria, y pueden contener vehículos para preparaciones farmacéuticas utilizados convencionalmente, como por ejemplo un aglutinante, un material de carga, un diluyente, un agente de compresión, un lubricante, un disgregante, un agente colorante, un agente aromatizante y un agente de humectación. Se puede fabricar una tableta, por ejemplo, como una tableta revestida con arreglo al método conocido en la técnica utilizando un agente de recubrimiento.

Entre los ejemplos de material de carga preferibles se incluyen celulosa, manitol o lactosa. Se pueden utilizar como aditivos para la preparación farmacéutica almidón, polivinil pirrolidona, un derivado de almidón, como por ejemplo glicolato de almidón sódico, como disgregantes, y lauril sulfato sódico, como lubricante. Se proporciona una composición farmacéutica en forma de líquido para administración oral, como por ejemplo, una composición farmacéutica como por ejemplo una suspensión acuosa u oleosa, una solución, una emulsión, un sirope o un elixir; o una composición farmacéutica deshidratada, que se puede volver a disolver en agua o en un medio apropiado antes de su uso.

En los líquidos, se pueden añadir los aditivos comúnmente utilizados como, por ejemplo, un agente de prevención de la precipitación como sorbitol, sirope, metil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o una grasa comestible hidrogenada; un emulsionante como lecitina, monooleato de sorbitano o acacia; un éster oleoso como aceite de almendra, aceite de coco refinado o un éster de gllicerina; un medio no acuoso como propilen glicol o alcohol etílico (se puede incluir un aceite comestible), un conservante como éster metílico, éster etílico o éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico o ácido sórbico; y, si es necesario, un agente aromatizante convencional o un agente colorante.

La composición farmacéutica mencionada para administración oral, como por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, granulados finos, contiene generalmente de 5 a 95% en peso, preferiblemente de 25 a 90% en peso del ingrediente activo.

La colestimida se distribuye en el comercio por Mitsubishi Pharma Corporation como una marca comercial de "cholebine", pudiéndose utilizar cholebine como tal para la presente invención.

La dosis del fármaco para mejorar la hiperglucemia postcibal de la presente invención puede determinarse apropiadamente dependiendo del ingrediente activo utilizado, la edad, el estado de salud, el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo y la frecuencia de terapia o tratamiento simultáneo y la naturaleza de los efectos deseados. En general, la dosis diaria para el adulto puede estar comprendida entre 1 y 60 mg como peso del ingrediente activo, pudiéndose administrar los fármacos una vez al día o varias veces al día.

En la presente invención, la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable y el fármaco de sulfonil urea pueden utilizarse simultáneamente, por separado o sucesivamente. Descrito de forma específica, un fármaco que contiene la resina de intercambio de aniones mencionada, como ingrediente efectivo, y un fármaco de sulfonil urea, se puede administrar como una composición farmacéutica o como las correspondientes composiciones farmacéuticas, en función de la dosis ajustada, dependiendo de la edad, el estado, el sexo o los síntomas del paciente, según sea necesario. En éste último caso, se pueden administrar simultáneamente en la misma forma de dosis o en diferentes formas de dosis; administrarse sucesivamente el mismo día en la misma forma de dosis o en formas de dosis diferentes; o administrarse a intervalos regulares durante varios días, varias semanas o varios meses, dependiendo de la edad, el estado, el sexo o los síntomas del paciente.

Los fármacos de sulfonil urea incluyen fármacos que presentan un efecto inhibidor contra el aumento del nivel de glucosa en sangre tal como se demuestra en el ejemplo a continuación, pudiéndose mencionar como ejemplos tolbutamida (marca comercial diabetose/Nippon Iyakuin Kogyo K.K. Diaben/Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.) glimepiride (marca comercial: amaryl/Aventis Pharma), gliclazide (marca comercial: glimicron/Dianippon Pharmaceutical Co. Ltd.) y glibenclamida (marca comercial euglucon/Nippon Roche, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.). Entre estos fármacos de sulfonil urea, se pueden utilizar los reactivos y fármacos que se distribuyen ya en el mercado.

Ejemplo

La presente invención quedará explicada con arreglo a los siguientes ejemplos con mayor detalle. La colestimida utilizada en los siguientes ejemplos consiste en un granulado de cholebine al 70%. que es vendido por Mitusubishi Pharma Corporation.

Ejemplo 1

Sujeto y método

Se investigaron las influencias de la administración de colestimida en las variaciones diurnas del nivel de lípidos en suero y el nivel de glucosa en sangre antes y después de la administración en el mismo caso utilizando, como sujetos, pacientes internados (adultos, tanto de sexo femenino como masculino) que habían sufrido de hipercolesterolemia complicada con diabetes de tipo 2, y cuyo consumo de calorías había sido controlado de manera estricta, habiéndose recogido el nivel de lípidos en sangre y el nivel de glucosa en sangre.

Se midieron las variaciones diurnas del nivel de glucosa en sangre en diez puntos en el tiempo en total. Consistieron en “antes del desayuno” (a las 8:00), dos horas después del desayuno (a las 10:00), antes del almuerzo (a las 12:00), dos horas después del almuerzo (a las 14:00), antes de la cena (a las 18:00), dos horas después de la cena (a las 20:00), a las 0:00, a las 3:00; a las 6:00 y las 8:00 a la “mañana siguiente”.

Se llevó a cabo la prueba de acuerdo con el siguiente plan:

(1) Período de observación: 2 semanas después de que comenzara la estancia en el hospital.

En el período de observación, se confirmó que los pacientes habían mantenido estable el nivel de lípidos en suero, el nivel de glucosa en suero y el peso corporal.

(2) Período de tratamiento: dos semanas después de comenzar la administración de colestimida.

Se compararon las variaciones diurnas del nivel de lípidos en suero y el nivel de glucosa en sangre de los pacientes a los que se les había administrado colestimida durante 2 semanas con los pacientes que estaban en el período de observación.

Fármaco de la prueba, modo de administración y cantidad

Se administró colestimida antes del desayuno y antes del almuerzo, es decir, dos veces al día, 1,5 g cada vez.

Terapia de dieta y fármacos utilizados en combinación

A lo largo de los períodos de observación y de tratamiento, se fijó el consumo de calorías (25 a 30 kcal por kg de peso normal). Cuando se seguían administrando fármacos anti-hiperlipidemia distintos a colestimida (por ejemplo inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco fibrado, probucol (nombre genérico, “Lorelco”, marca comercial; producto de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y “Sinlesta” (producto de Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.)), se continuó su administración sin cambiar el modo de administración y la cantidad a lo largo de los períodos de observación y tratamiento y no se realizó una administración adicional de estos fármacos. Se administraron los fármacos que podían tener una influencia en el nivel de lípidos en suero sin cambiar el modo de administración y la cantidad a lo largo de los períodos de observación y tratamiento, al tiempo que, en principio, no se administraron los fármacos que podían tener una influencia en el nivel de glucosa en sangre (como, por ejemplo, un inhibidor de α -glucosidasa y un agente para mejorar la resistencia a la insulina). Cuando se había administrado ya un fármaco de sulfonil urea, sin embargo, se continuó su administración sin cambiar el modo de administración y la cantidad a lo largo de los períodos de observación y tratamiento. Asimismo, se administraron otros fármacos sin cambiar el modo de administración y la cantidad, siempre que fue posible a lo largo de los períodos de observación y tratamiento.

Resultados

A continuación, se describirán los detalles sobre los sujetos y los resultados de la terapia. En los siguientes datos, TC significa el nivel total de colesterol, HDL-C significa el nivel de HDL-colesterol y TG significa el nivel de triglicéridos. Los números que anteceden y que están detrás de la flecha son sus niveles antes y después de la administración de colestimida, presentándose cada uno en unidades de mg/dL. En todos los gráficos, $\blacklozenge$ representa el nivel de glucosa en sangre antes de la administración de colestimida y Δ representa el nivel de glucosa en sangre tras la administración de colestimida. Los puntos de tiempo (tiempo de recogida de sangre) se representan en gráfico en el eje de las abscisas, mientras que el nivel de glucosa en sangre (mg/dL) se representa en el eje de las ordenadas.

Caso 1: hombre de 75 años de edad al que se le administró tolbutamida (nombre genérico; 500 mg/día)

TC : 210 $\rightarrow$ 152, TG : 74 $\rightarrow$ 75

En la figura 1 se muestran las variaciones diurnas de su nivel de glucosa en sangre.

ES 2 295 369 T3

Caso 2: Hombre de 63 años de edad sometido solamente a terapia de dieta

TC : 204 → 142, HDL – C : 38 → 33; TG : 221 → 146

En la figura 2 se muestran las variaciones diurnas de su nivel de glucosa en sangre.

Caso 3: Hombre de 78 años de edad sometido solamente a terapia de dieta

TC : 188 → 155, HDL – C : 44 → 40; TG : 176 → 168

En la figura 3 se muestran las variaciones diurnas de su nivel de glucosa en sangre.

Caso 4: Hombre de 73 años de edad al que se le administró glimepirida (nombre genérico: 1 mg/día)

TC : 242 → 198, HDL – C : 66 → 66; TG : 100 → 84

En la figura 4 se muestran las variaciones diurnas de su nivel de glucosa en sangre.

Se puede deducir de los resultados del caso 2 y del caso 3 que la administración única de colestimida es efectiva para inhibir un aumento postcibal del nivel de glucosa en sangre, y de los resultados del caso 1 y del caso 4, que el uso de colestimida y de fármaco de sulfonil urea en combinación también es efectivo para inhibir un aumento postcibal del nivel de glucosa en sangre.

Aplicación industrial

De acuerdo con la presente invención, se obtienen fármacos que presentan claramente el efecto de inhibición del nivel de glucosa en sangre postcibal. Por otra parte, los fármacos de la presente invención en combinación con los fármacos de sulfonil urea presentan un efecto inhibidor en el nivel de glucosa en sangre postcibal.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para mejorar la hiperglucemia postcibal, seleccionándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable entre colestimida o hidrocloreuro de colesvelam.

2. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para mejorar la hiperglucemia postcibal con arreglo a la reivindicación 1, siendo la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable colestimida.

3. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para mejorar la hiperglucemia postcibal con arreglo a la reivindicación 1 ó 2, utilizándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable de manera simultánea, por separado o sucesivamente con respecto al fármaco de sulfonil urea.

4. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para inhibir el aumento del nivel de glucosa en sangre postcibal, seleccionándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable entre colestimida o hidrocloreuro de colesvelam.

5. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para inhibir un aumento en el nivel de glucosa en sangre postcibal con arreglo a la reivindicación 4, siendo la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable colestimida.

6. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para inhibir un aumento en el nivel de glucosa en sangre postcibal con arreglo a la reivindicación 4 ó 5, utilizándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable de manera simultánea, por separado o sucesivamente con respecto al fármaco de sulfonil urea.

7. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes, seleccionándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable entre colestimida o hidrocloreuro de colesvelam.

8. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes con arreglo a la reivindicación 7, siendo la diabetes diabetes de tipo II.

9. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes con arreglo a la reivindicación 7, siendo la diabetes diabetes como complicación patológica en pacientes con hipercolestemia.

10. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, siendo la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable colestimida.

11. El uso de una resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, utilizándose la resina de intercambio de aniones farmacéuticamente aceptable de manera simultánea, por separado o sucesivamente con un fármaco de sulfonil urea.

Figura 1

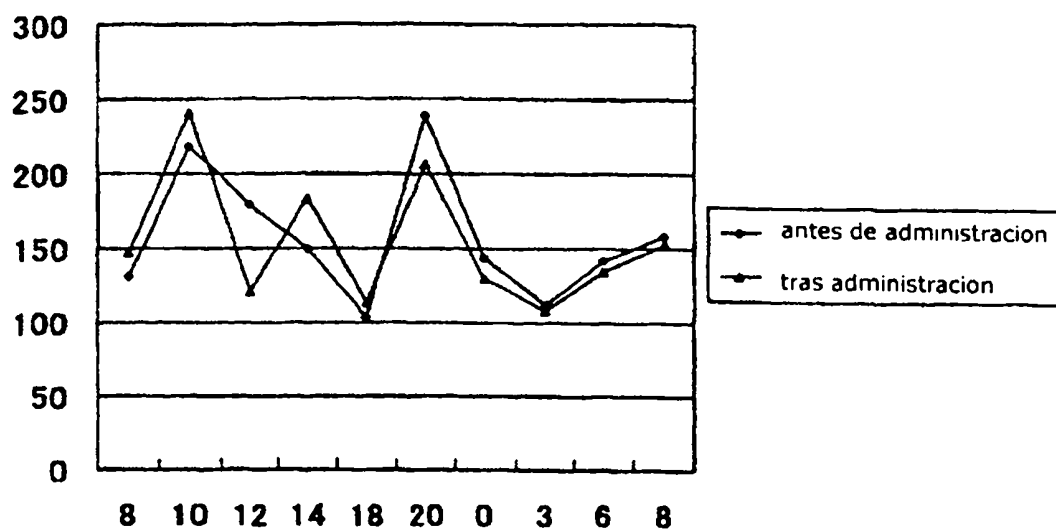


Figura 2

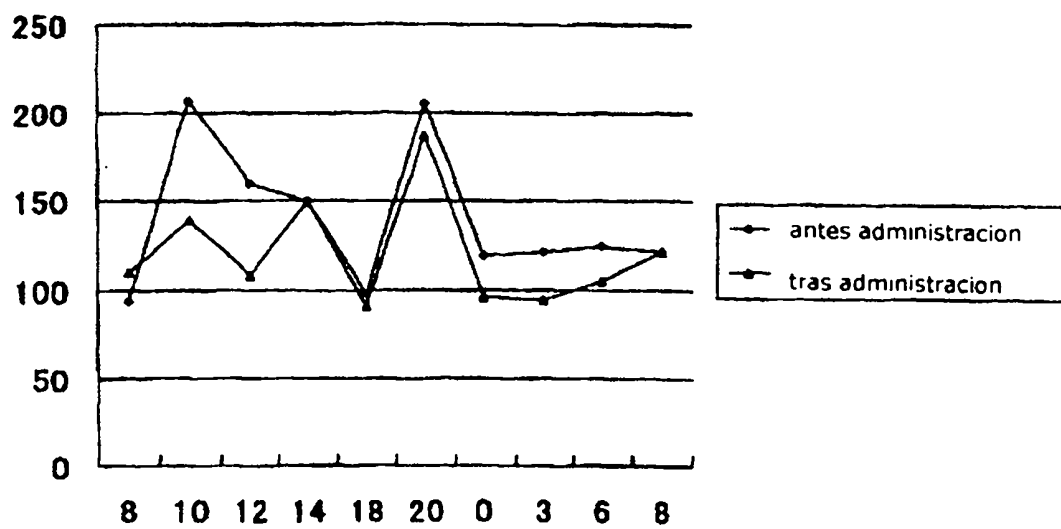


Figura 3

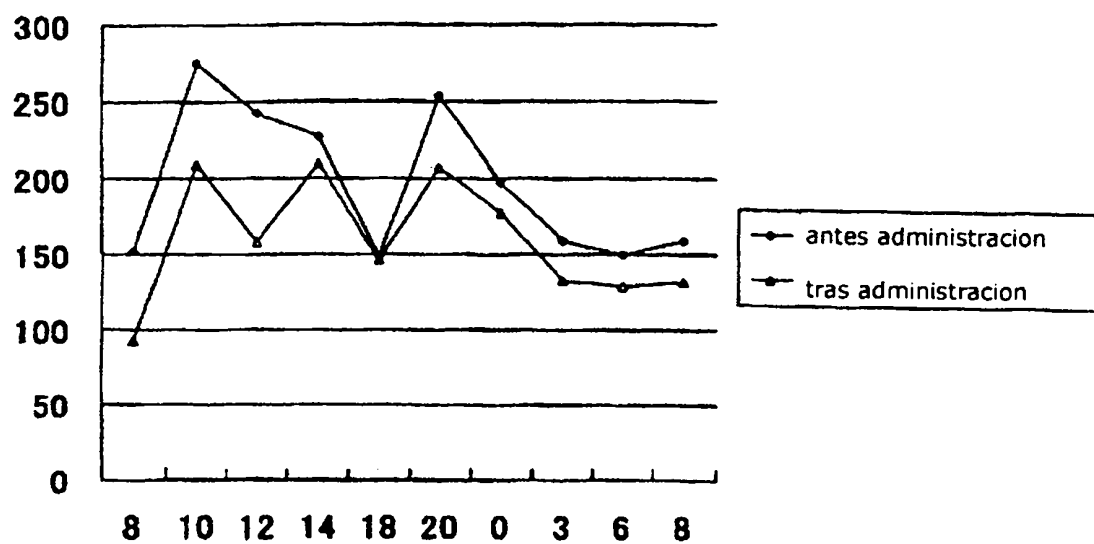


Figura 4

