

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 012 504**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 19163940 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 3539540**

(54) Título: **Inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en combinación con insulina para uso en un método para reducir el riesgo de hipoglucemias**

(30) Prioridad:

**08.11.2010 EP 10190303
17.01.2011 EP 11151059**

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

09.04.2025

(73) Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (100.00%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Inventor/es:

**GREMPLER, ROLF;
JOHANSEN, ODD-ERIK;
KLEIN, THOMAS;
LUIPPOLD, GERD y
MARK, MICHAEL**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 012 504 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

Inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en combinación con insulina para uso en un método para reducir el riesgo de hipoglucemia

Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y una insulina como se describe en lo sucesivo en el presente documento que es adecuada en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de hipoglucemia.

Además, la invención se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia en pacientes que lo necesiten, caracterizados porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina de forma combinada o alterna.

10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica según esta invención para su uso en un método como se describe anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus tipo 1 (diabetes Tipo 1), también denominada diabetes mellitus insulinodependiente o diabetes juvenil, es una forma de diabetes mellitus que resulta de la destrucción autoinmunitaria de las células beta productoras de insulina del páncreas. La falta posterior de insulina conduce a un aumento de concentraciones de glucosa en sangre y a un aumento de excreción de glucosa en orina. Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La diabetes Tipo 1 puede ser fatal a menos que se trate con insulina. Las complicaciones pueden estar asociadas con estados tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos. La hipoglucemia grave puede conducir a convulsiones o episodios de inconsciencia que requieren un tratamiento de emergencia. La hiperglucemia incontrolada y la insulina insuficiente pueden conducir a cetoacidosis grave que podría ser fatal. La hiperglucemia per se también podría conducir a corto plazo a cansancio y alteraciones visuales y también puede dar como resultado daños a largo plazo a órganos tales como ojos, riñones y articulaciones. Las inyecciones subcutáneas son el método más común de administración de insulina, aunque la insulina inhalada, así como las formulaciones orales, se están probando en ensayos clínicos. Se han desarrollado análogos de insulina de acción rápida que se absorben más fácilmente desde el sitio de inyección y, por lo tanto, actúan más rápido que la insulina humana rápida inyectada por vía subcutánea, destinada a suministrar el nivel de bolo de insulina necesario después de una comida. Se encuentran disponibles otros análogos de insulina -denominados insulinas de acción prolongada (por ejemplo, insulina glargina, insulina detemir) - que se liberan lentamente durante un período de tiempo, por ejemplo, 8 a 24 horas, destinados a suministrar el nivel basal de insulina para el día.

30 La diabetes tipo 2 es una enfermedad cada vez más frecuente que debido a una alta frecuencia de complicaciones asociadas con una reducción de la esperanza de vida. Debido a complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, la diabetes tipo 2 es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión de aparición en adultos, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de diabetes tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

35 Después de una larga duración de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 fallarán eventualmente en la terapia oral y se convertirán en insulinodependientes con la necesidad de inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de glucosa.

El UKPDS (Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido) demostró que el tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina dio como resultado solo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c ~0,9%) 40 en comparación con el tratamiento convencional. Además, incluso en pacientes dentro del brazo de tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioró significativamente con el tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células beta. Sin embargo, a pesar de este deterioro de la función de las células beta, fue importante que el tratamiento glucémico intensivo estuviera asociado con beneficios microvasculares a corto plazo (6 años) y beneficios macrovasculares a largo plazo (15 años). También se ha demostrado un fenómeno similar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, p. ej., en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT), donde una diferencia en la mediana de HbA1c (~1,9%) entre el grupo de terapia convencional y terapia intensiva durante 6,5 años de estudio, condujo a reducciones de riesgo relativas significativas para complicaciones microvasculares, mientras que se observaron beneficios macrovasculares 11 años después de DCCT, p. ej., como se informó en el estudio EDIC (Epidemiología de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes), donde una reducción relativa de HbA1c de 10% 45 en un paciente en comparación con otro se asoció con una razón de riesgo de 0,80 para complicaciones cardiovasculares. A pesar de tales efectos convincentes a largo plazo del tratamiento glucémico, muchos pacientes con diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 permanecen tratados inadecuadamente, en parte debido a limitaciones en la eficacia, tolerabilidad e inconveniente de dosificación a largo plazo de las terapias antihiperglucémicas existentes.

50 Los fármacos antidiabéticos orales utilizados convencionalmente en terapia (tales como, p. ej., terapia de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia combinada (inicial o complementaria)) incluyen, sin estar restringidos a los mismos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas, glinidas e inhibidores de α -glucosidasa.

La elevada incidencia de insuficiencia terapéutica podría contribuir de manera importante a la elevada tasa de complicaciones o daños crónicos (incluyendo complicaciones micro- y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cardiovasculares) asociados con la hiperglucemia a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1.

5 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia con respecto al control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, al tiempo que muestren un perfil de seguridad mejorado.

10 Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o mejora en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranósilo se describen en la técnica anterior como inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranósilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en orina y como medicamentos en el tratamiento de la diabetes.

15 La filtración renal y la reabsorción de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a la concentración de glucosa en plasma en estado estacionario y, por lo tanto, pueden servir como una diana antidiabética. La reabsorción de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón procede a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) ubicados en las membranas de borde en cepillo en los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos 3 isoformas de SGLT que difieren en su patrón de expresión, así como en sus propiedades fisicoquímicas. SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 se expresa adicionalmente en otros tejidos como intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha encontrado que SGLT3 es un sensor de glucosa en células intersticiales del intestino sin ninguna función de transporte. Potencialmente, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir adicionalmente a la reabsorción de glucosa renal. Bajo normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de reabsorción del riñón está saturada a concentraciones de glucosa superiores a 10 mM, dando como resultado glucosuria (de ahí, la noción "diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede reducirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular a la sangre, lo que conduce a una disminución de las concentraciones de glucosa en sangre y a glucosuria.

Objetivo de la presente invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular de la diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus.

35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para tratar pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesite, en particular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o de tipo 2.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para mejorar el control glucémico en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prolongar la duración de la eficacia de una insulina administrada a un paciente.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para reducir la dosis de insulina requerida en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar o retrasar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico para diabetes mellitus tipo 2.

50 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus, en particular diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para reducir el peso o prevenir o atenuar un aumento del peso en un paciente que lo necesite.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica con una alta eficacia para

el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA) y/o hiperglucemía, que tiene propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas de buenas a muy buenas.

5 Otros objetivos de la presente invención se pondrán de manifiesto para el experto en la técnica mediante la descripción anterior en el presente documento y a continuación y mediante los ejemplos.

Compendio de la invención

Las realizaciones y aspectos anteriores y posteriores en el presente documento se aplican como realizaciones y aspectos según la invención siempre que estén cubiertos por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones y aspectos anteriores y posteriores en el presente documento no cubiertos por las reivindicaciones adjuntas se aplican como realizaciones y aspectos según esta divulgación. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere al compuesto o composición farmacéutica particulares para su uso en un método de tratamiento del paciente.

10 Dentro del alcance de la presente invención, se ha encontrado ahora sorprendentemente que una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina conduce a una mayor disminución de la glucosa en sangre en comparación con un tratamiento que utiliza la insulina o el inhibidor de SGLT2 solos. Por tanto, para conseguir un cierto nivel de glucosa en sangre basal, la dosis de insulina se puede reducir utilizando una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina. Además, se ha descubierto sorprendentemente que una administración de un inhibidor de SGLT2 en un período de tiempo después de la administración de una insulina prolonga la disminución de la glucosa en sangre en comparación con una administración de la insulina sola.

15 20 Por lo tanto, se puede utilizar ventajosamente una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, complicaciones de diabetes mellitus y de estados de enfermedad conexos.

25 En un primer aspecto de la presente invención se proporciona el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para su uso en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemía en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 se administra con una insulina.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

30 (a) el inhibidor de SGLT2, y

30 (b) una insulina.

Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus en un paciente caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

35 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus en un paciente donde se requiere el tratamiento con insulina, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus tipo 1 en un paciente caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemía en un paciente, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular, en un paciente que lo necesite caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente. En particular, se pueden tratar uno o más aspectos de la nefropatía diabética, tales como hiperperfusión, proteinuria y albuminuria, ralentizar su progresión o retrasar o prevenir su inicio. El término "isquemia tisular" comprende particularmente macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, alteración de la cicatrización de heridas y úlcera diabética. Los términos "enfermedades microvasculares y macrovasculares" y "complicaciones microvasculares y macrovasculares" se utilizan indistintamente en esta solicitud.

- 5 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional y diabetes relacionada con fibrosis quística en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 10 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 15 La composición farmacéutica según esta invención también puede tener propiedades modificadoras de la enfermedad valiosas con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.
- 20 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 25 Como mediante el uso de una composición farmacéutica según esta invención, se puede obtener una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesiten, también se pueden tratar aquellas afecciones y/o enfermedades relacionadas con, o provocadas por, un aumento del nivel de glucosa en sangre.
- 30 Mediante la administración de una composición farmacéutica según esta invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles excesivos de glucosa en sangre no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, como la grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. En modelos animales que utilizan un inhibidor de SGLT2, se puede observar que la pérdida de grasa representa la mayoría de la pérdida de peso observada, mientras que no se observan cambios significativos en el contenido de agua o proteínas corporales. Por lo tanto, el resultado es una ganancia de peso nula o menor o incluso una reducción del peso corporal.
- 35 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 40 Mediante la administración de una combinación o composición farmacéutica según la presente invención, se puede reducir o inhibir una acumulación anormal de grasa ectópica, en particular del hígado. Por lo tanto, según otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica, en particular del hígado, en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática se seleccionan particularmente del grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (HGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.
- 45 40 Como resultado de ello, otro aspecto de la divulgación proporciona un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 50 Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición posterior al trasplante (DMPT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (SMPT) en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 55 Según un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas con DMPT y/o SMPT, incluyendo enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar la diabetes asociada con la fibrosis quística en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 55 La composición farmacéutica según la invención es capaz de facilitar la disminución de los niveles séricos de urato total en el paciente. Por lo tanto, según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la

hiperuricemia y afecciones asociadas con hiperuricemia, tales como, por ejemplo, gota, hipertensión e insuficiencia renal, en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

- 5 La administración de una composición farmacéutica aumenta la excreción de glucosa en orina. Este aumento en la excreción osmótica y la liberación de agua y la disminución de los niveles de urato son beneficiosos como tratamiento o prevención para cálculos renales. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para tratar o prevenir cálculos renales en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.
- 10 Según un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para tratar la hiponatremia, retención de agua e intoxicación por agua en un paciente que lo necesite, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente. Mediante la administración de la composición farmacéutica según esta invención puede ser posible revertir los efectos de la hiponatremia, retención de agua e intoxicación por agua actuando sobre el riñón para revertir la retención de agua y desequilibrios electrolíticos asociados con estas enfermedades y trastornos.
- 15 Según otro aspecto de la invención y divulgación, se proporciona el uso del inhibidor de SGLT2 para la fabricación de un medicamento para
- tratar la diabetes mellitus;
 - tratar la diabetes mellitus, donde se requiere el tratamiento con insulina;
 - tratar la diabetes mellitus tipo 1;
- 20 - tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemias;
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes gestacional; o
- 25 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- 30 - prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2; o
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
- 35 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento del peso corporal y/o de la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o
- 40 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición posterior al trasplante (DMPT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (SMPT);
 - prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas con DMPT y/o SMPT, incluyendo enfermedades y eventos micro- y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte;
- 45 - tratar la diabetes asociada con la fibrosis quística
- tratar la hiperuricemia y afecciones asociadas con hiperuricemia;
 - tratar o prevenir cálculos renales;
 - tratar la hiponatremia;

en un paciente que lo necesite caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 se administra, por ejemplo, de manera combinada o alterna, con una insulina.

Según otro aspecto de la invención y divulgación, se proporciona el uso de una insulina para la fabricación de un medicamento para

- 5 - tratar la diabetes mellitus;
 - tratar la diabetes mellitus, donde se requiere el tratamiento con insulina;
 - tratar la diabetes mellitus tipo 1;
 - tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemias;
 - 10 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), hiperglucemias, hiperglucemias postprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
 - 15 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2; o
 - 20 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento del peso corporal y/o de la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal; o
 - 25 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- 30 en un paciente que lo necesite caracterizado por que la insulina se administra, por ejemplo, de manera combinada o alterna, con el inhibidor de SGLT2.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica según la presente invención para la fabricación de un medicamento para un método terapéutico y preventivo como se describe anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento.

Definiciones

- 35 El término "**ingrediente activo**" de una composición farmacéutica según la presente invención significa el inhibidor de SGLT2 y/o la insulina de acción prolongada según la presente invención.
- El término "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de manera que el IMC tiene unidades de kg/m².
- 40 El término "**sobrepeso**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m² o mayor y menor de 30 kg/m². Los términos sobrepeso y preobeso se utilizan indistintamente.
- El término "**obesidad**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m². Según una definición de la OMS, el término obesidad se puede clasificar de la siguiente manera: el término "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m², pero inferior a 35 kg/m²; el término "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m², pero inferior a 40 kg/m²; el término "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m².
- 45 El término "**obesidad visceral**" se define como la afección en la que se mide una razón de cintura a cadera mayor que o igual a 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

El término "**obesidad abdominal**" se define usualmente como la afección en la que la circunferencia de la cintura es > 102 cm o 40 pulgadas en hombres, y es > 94 cm o 35 pulgadas en mujeres. Con respecto a una etnia japonesa o pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como la circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, p. ej., el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

5 El término "**euglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, mayor que 70 mg/dL (3,89 mmoles/L) y menor que 100 mg/dL (5,6 mmoles/L). La palabra "en ayunas" tiene el significado habitual como término médico.

10 El término "**hiperglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, superior a 100 mg/dL (5,6 mmoles/L). La palabra "en ayunas" tiene el significado habitual como término médico.

15 El término "**hipoglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal, en particular por debajo de 70 mg/dL (3,89 mmoles/L) o incluso por debajo de 60 mg/dL.

20 El término "**hiperglucemia posprandial**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o glucosa en suero a las 2 horas mayor que 200 mg/dL (11,1 mmoles/L).

25 El término "**glucosa en sangre en ayunas alterada**" o "**GAA**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa en suero en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dL (es decir, de 5,6 a 6,9 mmoles/L), en particular mayor que 110 mg/dL y menor que 126 mg/dL (7,00 mmoles/L). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que 100 mg/dL, es decir menor que 5,6 mmoles/L.

30 El término "**tolerancia alterada a la glucosa**" o "**TAG**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o glucosa en suero a las 2 horas mayor que 140 mg/dL (7,8 mmoles/L) y menor que 200 mg/dL (11,11 mmoles/L). La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en sangre postprandial o glucosa en suero a las 2 horas se puede medir como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre postprandial o glucosa en suero a las 2 horas menor que 140 mg/dL (7,8 mmoles/L).

35 El término "**hiperinsulinemia**" se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma en ayunas o posprandial elevada por encima de la de individuos delgados normales sin resistencia a la insulina, que tienen una razón de cintura a cadera < 1,0 (para hombres) o < 0,8 (para mujeres).

40 Los términos "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimos y se utilizan indistintamente.

45 El término "**resistencia a la insulina**" se define como un estado en el que se requieren niveles de insulina circulantes superiores a la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford ES, et al., *JAMA* (2002) **287**:356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La razón de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se ha encontrado que hay resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Más bien son menos laboriosos que la prueba de pinzamiento los denominados modelos mínimos en los que, durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y a partir de estos se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

50 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, sensibilidad a la insulina e hiperinsulinemia se puede cuantificar evaluando la puntuación de "evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de resistencia a la insulina (Katsuki A, et al., *Diabetes Care* 2001; **24**: 362-5). Se hace referencia adicional a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews et al., *Diabetología* 1985, **28**: 412-19), de la razón de proinsulina intacta a insulina (Forst et al., *Diabetes* 2003, **52** (Supl.1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles de adiponectina en plasma pueden ser controlados como un sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina por la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P, et al., *Diabet Med* 1992; **9**:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas } (\text{mmoles/L})] / 22,5$$

55 Por regla general, en la práctica clínica diaria se utilizan otros parámetros para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que el aumento de los niveles de triglicéridos se correlaciona significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de TAG o GAA o diabetes tipo 2 son aquellos que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son por definición, resistentes a insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina tiene habitualmente sobrepeso u obesidad, pero este no siempre es el caso. Si se puede detectar resistencia a la insulina, esta es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. Por lo tanto, puede ser que para mantener la homeostasis de glucosa una persona tenga, p. ej., 2-3 veces una producción de insulina endógena tan alta como una persona sana, sin que esto de lugar a ningún síntoma clínico.

5 Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células beta se puede medir, por ejemplo, determinando un índice HOMA para la función de las células beta (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), la razón de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al., Diabetes 2003, 52 (Supl. 1): A459*), la secreción insulina/péptido C después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa o de una prueba de tolerancia a la comida, o utilizando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelado mínimo después de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa muestreada frecuentemente (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

10 El término "**prediabetes**" es la afección en donde un individuo está pre-dispuesto al desarrollo de diabetes tipo 2. La prediabetes extiende la definición de tolerancia alterada a la glucosa para incluir individuos con una glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dL (J. B. Meigs, et al. *Diabetes 2003; 52:1475-1484*) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración elevada de insulina en plasma). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una amenaza grave para la salud se establece en una Declaración de Posición titulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitida conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitida conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care 2002; 25:742-749*).

15 Los individuos que probablemente tienen resistencia a la insulina son aquellos que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) presión arterial alta, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más 1^{er} grado relativo a un diagnóstico de TAG o GAA o diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que un individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$ o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior de lo normal como se define para el laboratorio que realiza los ensayos de glucosa e insulina.

20 El término "**diabetes tipo 1**" se define como la afección en la que un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o insulina, una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero en ayunas superior a 125 mg/dL (6,94 mmoles/L). Si se lleva a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmoles/L) de plasma 2 horas después de que se hayan tomado 75 g de glucosa en un estómago vacío, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o insulina. En una prueba de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está sometiendo a prueba después de 10-12 horas de ayuno y se registra el nivel de azúcar en sangre inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla. La presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática se puede observar mediante la detección de autoanticuerpos de células de islotes circulantes ["diabetes mellitus tipo 1A"], es decir, al menos uno de: GAD65 [ácido glutámico descarboxilasa-65], ICA [citoplasma de células de islotes], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína similar a tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [transportador de cinc-8] o antiinsulina; u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos circulantes típicos [diabetes tipo 1B], es decir, como se detecta a través de biopsia pancreática o formación de imágenes). Típicamente, está presente una predisposición genética (p. ej., HLA, INS VNTR y PTPN22), pero este no siempre es el caso.

25 El término "**diabetes tipo 2**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero en ayunas superior a 125 mg/dL (6,94 mmoles/L). La medición de los valores de glucosa en sangre es un procedimiento convencional en el análisis médico rutinario. Si se lleva a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmoles/L) de plasma 2 horas después de que se hayan ingerido 75 g de glucosa en un estómago vacío. En una prueba de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está sometiendo a prueba después de 10-12 horas de ayuno y se registra el nivel de azúcar en sangre inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar en sangre antes de ingerir la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dL de plasma, menos de 200 mg por dL 1 hora después de ingerir la glucosa y menos de 140 mg por dL después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera como tolerancia anormal a la glucosa.

30 El término "**diabetes mellitus tipo 2 de estadio tardío**" incluye pacientes con insuficiencia farmacológica secundaria, indicación para terapia con insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares, p. ej., nefropatía diabética, o enfermedad cardiaca coronaria (ECC).

35 El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por un experto en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus el valor de HbA1c es de excepcional importancia. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel de azúcar

en sangre y de la vida de los eritrocitos, la HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" refleja los niveles promedio de azúcar en sangre de las 4-6 semanas precedentes. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c se ajusta sistemáticamente bien mediante el tratamiento intensivo de la diabetes (es decir < 6,5% de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí sola logra una mejora promedio en el valor de HbA1c en el diabético del orden del 1,0 - 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1c no es suficiente en todos los diabéticos para conseguir el intervalo diana deseado de < 6,5% y preferiblemente < 6% de HbA1c.

El término "**control glucémico insuficiente**" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención significa una afección en donde los pacientes muestran valores de HbA1c superiores a 6,5%, en particular superiores a 7,0%, incluso más preferiblemente superiores a 7,5%, especialmente superiores a 8%.

El "**síndrome metabólico**", También llamado "síndrome X" (cuando se utiliza en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo en el que la característica cardinal es la resistencia a la insulina (Laaksonen DE, et al., *Am J Epidemiol* 2002; **156**: 1070-7). Según las directrices de ATP III/NCEP (Resumen Ejecutivo del Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP) sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento del Alto Colesterol Sanguíneo en Adultos (Panel III de Tratamiento de Adultos) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497. El diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como circunferencia de cintura > 102 cm o 40 pulgadas en hombres, y > 94 cm o 35 pulgadas en mujeres; o con respecto a una etnia japonesa o pacientes japoneses definidos como circunferencia de cintura \geq 85 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos: \geq 150 mg/dL
3. Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres
4. Presión arterial \geq 130/85 mm Hg (PAS \geq 130 o PAD \geq 85)
5. Glucosa en sangre en ayunas \geq 100 mg/dL

Se han validado las definiciones del NCEP (Laaksonen DE, et al., *Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también se pueden determinar mediante métodos convencionales en el análisis médico y son descritos, por ejemplo, por Thomas L (Editor): "Labor und Diagnostic", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Según una definición utilizada comúnmente, la **hipertensión** se diagnostica si la presión arterial sistólica (PAS) supera un valor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica (PAD) supera un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre de diabetes manifiesta, actualmente se recomienda que la presión arterial sistólica se reduzca a un nivel por debajo de 130 mm Hg y que la presión arterial diastólica se reduzca por debajo de 80 mm Hg.

Las definiciones de **DMPT** (diabetes de nueva aparición después de trasplante) y **SMPT** (síndrome metabólico post-trasplante) siguen estrechamente el criterio de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes para la diabetes tipo 2, y el de la Federación Internacional de Diabetes (IDF en sus siglas en inglés) y la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones, y la Sangre, para el síndrome metabólico. La DMPT y/o el SMPT están asociados con un mayor riesgo de enfermedades y sucesos microvasculares y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte. Se han identificado varios predictores como factores de riesgo potenciales relacionados con DMPT y/o SMPT que incluyen una mayor edad en el trasplante, género masculino, el índice de masa corporal antes del trasplante, diabetes antes del trasplante e inmunosupresión.

El término "**diabetes gestacional**" (diabetes del embarazo) denota una forma de la diabetes que se desarrolla durante el embarazo y usualmente cesa de nuevo inmediatamente después del nacimiento. La diabetes gestacional se diagnostica mediante una prueba de escrutinio que se lleva a cabo entre las semanas 24 y 28 de embarazo. Normalmente se trata de una prueba sencilla en la que se mide el nivel de azúcar en sangre una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este nivel de 1 h está por encima de 140 mg/dL, se sospecha de diabetes gestacional. La confirmación final se puede obtener mediante una prueba de tolerancia a la glucosa convencional, por ejemplo, con 75 g de glucosa.

El término "**hiperuricemia**" denota una afección de niveles altos de urato total en suero. En sangre humana, concentraciones de ácido úrico entre 3,6 mg/dL (aprox. 214 µmoles/L) y 8,3 mg/dL (aprox. 494 µmoles/L) se consideran normales por la Asociación Americana de Medicina. Los niveles elevados de urato total en suero, o hiperuricemia, a menudo se asocian con varias enfermedades. Por ejemplo, niveles elevados de urato total en suero pueden conducir a un tipo de artritis en las articulaciones que se conoce como gota. La gota es una afección creada por una acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartílago articular de articulaciones, tendones y tejidos circundantes debido a concentraciones elevadas de niveles totales de urato en el torrente sanguíneo. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación de ácido úrico en orina pueden dar como resultado la formación de cálculos renales cuando el ácido úrico o urato

cristalizan en el riñón. Adicionalmente, los niveles elevados de urato total en suero se asocian frecuentemente con el denominado síndrome metabólico, incluyendo enfermedad cardiovascular e hipertensión.

El término "**hiponatremia**" denota una afección de un equilibrio positivo de agua con o sin un déficit de sodio, que se reconoce cuando el sodio plasmático cae por debajo del nivel de 135 mEq/L. La hiponatremia es una afección que puede 5 ocurrir aisladamente en individuos que consumen agua en exceso; sin embargo, más a menudo la hiponatremia es una complicación de medicación u otra afección médica subyacente que conduce a una disminución de la excreción de agua. La hiponatremia puede conducir a intoxicación por agua, que se produce cuando la tonicidad normal del fluido extracelular cae por debajo del límite seguro, debido a la retención de agua en exceso. La intoxicación por agua 10 es una alteración potencialmente fatal en la función cerebral. Los síntomas típicos de intoxicación por agua incluyen náuseas, vómitos, cefalea y malestar.

El término "**inhibidor de SGLT2**" en el alcance de la presente invención se refiere a un compuesto, en particular a un derivado de glucopiranosilo, es decir, un compuesto que tiene un radical glucopiranosilo, que muestra un efecto 15 inhibidor sobre el transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), en particular SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 medido como IC50 está preferiblemente por debajo de 1000 nM, incluso más preferiblemente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. Los valores de IC50 de los inhibidores de SGLT2 son habitualmente superiores a 0,01 nM, o incluso iguales o superiores a 0,1 nM. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 puede determinarse mediante métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en las solicitudes WO 2005/092877 o WO 2007/093610 (páginas 23/24). El término "inhibidor de SGLT2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las formas cristalinas respectivas.

El término "**insulina**" en el alcance de la presente invención se refiere a insulina y análogos de insulina que se utilizan 20 en la terapia de pacientes, en particular seres humanos, que incluyen insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulinas con zinc y análogos de insulina, incluyendo formulaciones de los mismos con perfiles de liberación modificados, en particular los empleados en la terapia de seres humanos. El término "insulina" en el alcance de la presente invención cubre los siguientes tipos de insulinas:

- 25 • insulinas de acción rápida,
- insulinas de acción corta,
- insulinas de acción intermedia,
- insulinas de acción prolongada,

30 y mezclas de las mismas, por ejemplo, mezclas de insulinas de acción corta o rápida con insulinas de acción prolongada. El término "insulina" en el alcance de la presente invención cubre insulinas que se administran al paciente mediante inyección, mediante infusión, incluyendo bombas, mediante inhalación, por vía oral, por vía transdérmica u otras rutas de administración.

Los términos "**tratamiento**" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado 35 dicha afección, en particular de forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las afecciones de la indicación o para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por tanto, las composiciones y métodos de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo, así como para terapia crónica.

40 Los términos "**tratar profilácticamente**", "tratar preventivamente" y "prevenir" se utilizan indistintamente y comprenden un tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en el presente documento, reduciendo así dicho riesgo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de la administración de un inhibidor de SGLT2, insulina glargina y una combinación de los mismos.

45 La Figura 2 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de la administración de una dosis baja de insulina glargina, una dosis alta de insulina glargina y una combinación de un inhibidor de SGLT2 con una dosis baja de insulina glargina.

La Figura 3 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de la administración de insulina glargina y una administración conjunta de un inhibidor de SGLT2 después de 120 minutos.

50 La Figura 4 muestra el efecto sobre la porción de grasa corporal después de la implantación de barras de liberación de insulina y después de la administración de un inhibidor de SGLT2 solo y además de los implantes.

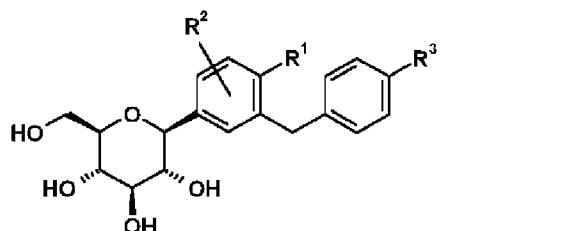
Descripción detallada

Las realizaciones y aspectos anteriores y posteriores en el presente documento se aplican como realizaciones y aspectos según la invención siempre que estén cubiertos por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones y aspectos anteriores y posteriores en el presente documento no cubiertos por las reivindicaciones adjuntas se aplican

5 como realizaciones y aspectos según esta divulgación. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere al compuesto o composición farmacéutica en particular para su uso en un método de tratamiento del paciente.

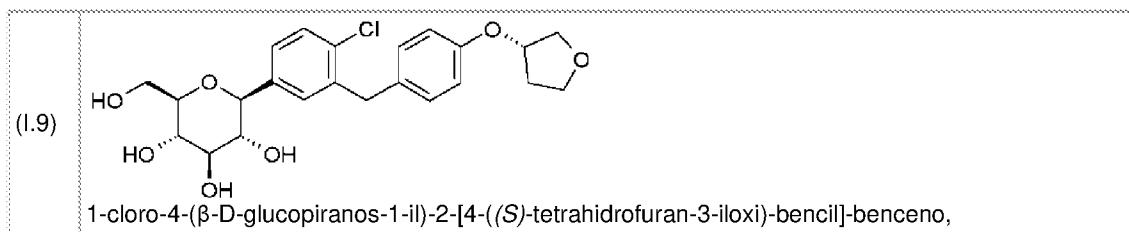
10 Los aspectos según la presente invención, en particular las composiciones, métodos y usos farmacéuticos, se refieren al inhibidor de SGLT2 y a las insulinas. En los métodos y usos según esta invención, se puede administrar opcionalmente un tercer agente antidiabético, es decir, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran combinados sin un tercer agente antidiabético o con un tercer agente antidiabético.

Inhibidores de SGLT2 seleccionados entre derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I)



15 en donde R¹ denota Cl, metilo o ciano; R² denota H, metilo, metoxi o hidroxi y R³ denota etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011, WO 2008/055870.

El inhibidor de SGLT2 según la presente invención es el compuesto de fórmula (I.9)



20 Según esta invención y divulgación, se debe entender que las definiciones de los inhibidores de SGLT2 enumerados anteriormente, incluyendo los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I), también comprenden sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos, y profármacos de los mismos. Con respecto al compuesto (I.9), una forma cristalina ventajosa se describe en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359. Estas formas cristalinas poseen buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, las formas cristalinas son estables físico-químicamente y, por lo tanto, proporcionan una buena estabilidad durante la vida útil de la composición farmacéutica.

25 Los aspectos según la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a una insulina, que incluye insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulinas con zinc y análogos de insulina, incluyendo formulaciones de las mismas con perfiles de liberación modificados, en particular como se utiliza en la terapia de seres humanos. La insulina se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- insulinas de acción rápida,
- insulinas de acción corta,
- insulinas de acción intermedia,
- insulinas de acción prolongada,

30 y mezclas de las mismas.

35 Las mezclas de insulinas pueden comprender mezclas de insulinas de acción corta o rápida con insulinas de acción prolongada. Por ejemplo, tales mezclas se comercializan como Actraphane/Mixtard o Novomix.

El término "insulina" en el alcance de la presente invención cubre insulinas como las descritas anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento que se administran al paciente mediante inyección, preferiblemente inyección subcutánea, mediante infusión, incluyendo bombas, mediante inhalación u otras rutas de administración. Las insulinas que se van a administrar mediante inhalación son, por ejemplo, Exubera (Pfizer), AIR (Lilly) y AER (Novo Nordisk).

- 5 Las insulinas de acción rápida usualmente comienzan a disminuir la glucosa en sangre en aproximadamente 5 a 15 minutos y son efectivas durante aproximadamente 3 a 4 horas. Los ejemplos de insulinas de acción rápida son insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina. La insulina Lispro se comercializa con el nombre comercial Humalog y Lipolog. La insulina Aspart se comercializa con los nombres comerciales NovoLog y NovoRapid. La insulina glulisina se comercializa con el nombre comercial Apidra.
- 10 Las insulinas de acción corta usualmente comienzan a disminuir la glucosa en sangre en aproximadamente 30 minutos y son efectivas durante aproximadamente 5 a 8 horas. Un ejemplo es la insulina regular o la insulina humana.
- 15 Las insulinas de acción intermedia usualmente comienzan a disminuir la glucosa en sangre en aproximadamente 1 a 3 horas y son efectivas durante aproximadamente 16 a 24 horas. Un ejemplo es la insulina NPH, también conocida como Humulina N, Novolin N, Novolin NPH e insulina isofánica. Otro ejemplo son las insulinas lentas, tales como Semilente o Monotard.
- 20 Las insulinas de acción prolongada generalmente comienzan a disminuir la glucosa en sangre en 1 a 6 horas y son efectivas durante hasta aproximadamente 24 horas o incluso hasta o más de 32 horas. La insulina de acción prolongada normalmente proporciona un nivel continuo de actividad de insulina (durante hasta 24-36 horas) y normalmente funciona a una potencia máxima (con perfil de acción plano) después de aproximadamente 8-12 horas, a veces más. La insulina de acción prolongada se administra normalmente por la mañana o antes de la acostarse. Los ejemplos de insulina de acción prolongada pueden incluir, pero sin limitarse a, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec, que son análogos de insulina, e insulina ultralenta, que es insulina humana regular formulada para absorción lenta. La insulina de acción prolongada es adecuada para proporcionar requisitos de insulina basales, en contraposición a prandiales (por ejemplo, para controlar la hiperglucemia). La insulina de acción prolongada se puede administrar típicamente en un intervalo de dos veces o una vez al día, de más de tres veces a la semana hasta una vez a la semana (insulina de acción prolongada). La insulina glargina se comercializa, por ejemplo, con el nombre comercial Lantus. La insulina detemir se comercializa con el nombre comercial Levemir, por ejemplo.
- 25 En una realización, la insulina de acción prolongada de esta invención se refiere a cualquier insulina conocida en la técnica que se utiliza para una terapia basal con insulina y que tiene un perfil de liberación basal. Un perfil de liberación basal se refiere a la cinética, cantidad y velocidad de liberación de la insulina de la formulación en la circulación sistémica de un paciente. En un gráfico de los niveles medios de insulina en plasma del paciente a lo largo del tiempo, un perfil de liberación basal tiene típicamente un pico mínimo (a menudo denominado "perfil sin pico" o "perfil plano") y libera lenta y continuamente insulina durante un período de tiempo prolongado.
- 30 En una realización adicional, la insulina de acción prolongada es un derivado acilado de insulina humana. Los derivados de insulina acilados pueden ser aquellos en donde un grupo lipófilo está unido al resto de lisina en la posición B29. Un producto comercial es Levemir® que comprende insulina humana Lys^{B29}(N^c-tetradecanoil) des(B30) (insulina detemir). Otro ejemplo es insulina humana N^{cB29}-(N^a-(ω -carboxipentadecanoil)-L- γ -glutamil) des(B30) (insulina degludec).
- 35 En una realización adicional, la insulina de acción prolongada es aquella que comprende aminoácidos cargados positivamente tales como Arg anclados al extremo C-terminal de la cadena B. Un producto comercial es Lantus® (insulina glargina) que comprende insulina humana Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}.
- 40 Según una realización de la invención, la insulina se selecciona del grupo que consiste en insulinas de acción prolongada.
- 45 Según otra realización, la insulina se selecciona del **grupo G2** que consiste en las insulinas de acción prolongada (L1) a (L7) como se describe en lo sucesivo en el presente documento:
- 45 (L1): Insulina glargina
- La insulina glargina (comercializada como LANTUS® Sanofi-Aventis) está aprobada y comercializada para administración subcutánea una vez al día. La insulina glargina proporciona una actividad reductora de glucosa relativamente constante durante un período de 24 horas y se puede administrar en cualquier momento durante el día, siempre que se administre en el mismo momento cada día.
- 50 (L2): Insulina detemir
- La insulina detemir (comercializada como LEVEMIR® Novo Nordisk) está aprobada y comercializada para administración subcutánea dos veces al día o una vez al día, preferiblemente con la comida de la noche o a la hora de acostarse.

(L3): Insulina degludec

La insulina degludec (NN1250) es una insulina de acción ultraprolongada soluble neutra con una duración de acción superior a 24 horas. Degludec tiene un perfil de acción muy plano, predecible y suave. Está destinada a la administración subcutánea una vez al día o menos (p. ej., tres veces a la semana).

5 (L4): Insulina lispro PEGilada

La insulina lispro PEGilada con derivados de poli(etilenglico) de alto peso molecular especialmente como se divulga en el documento WO 2009/152128, tal como, p. ej., el compuesto de insulina lispro pegilado de fórmula P-[(A)-(B)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es la cadena A de insulina lispro, B es la cadena B de insulina lispro, y P es un PEG que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 17,5 kDa a aproximadamente 40 kDa, y en donde A y B están adecuadamente entrecruzadas y P está anclado a través de un enlace covalente uretano al grupo épsilon-amino de la lisina en la posición 28 de B.

10 (L5): Insulina glargina amidada

La insulina glargina amidada especialmente en forma de insulina humana Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-NH₂ (amida de insulina glargina, es decir, el extremo C de la cadena B de la insulina glargina está amidado) como se divulga en los documentos WO 2008/006496 o WO 2008/006496.

15 (L6): insulina humana Lys^{B29}(N^ε- Litocolil-γ-Glu) des(B30) o insulina humana N^{εB29}-ω-carboxipentadecanoil-γ-amino-butanoil des(B30).

(L7): Análogos de insulina amidados como se divulga en el documento WO 2009/087082, especialmente uno seleccionado de la reivindicación 14, o en el documento WO 2009/087081, especialmente, seleccionado de la reivindicación 16.

20 Los miembros preferidos del grupo G2 son L1, L2 y L3, en particular insulina glargina.

Los análogos de insulinas de acción prolongada se administran típicamente como terapia antidiabética básica para la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes autoinmunitaria latente con inicio en pacientes adultos (DALA) para controlar el azúcar en sangre cuando no se produce ingesta de alimento. Como se ha mencionado anteriormente, este tipo de insulina proporciona un nivel continuo de actividad de insulina durante hasta 36 horas. La insulina de acción prolongada opera a la máxima potencia después de aproximadamente 8-12 horas. Debido a sus ventajas, se cree que el tratamiento con estos análogos de insulina puede conducir a un efecto beneficioso, por ejemplo, menos hipoglucemia, menos aumento de peso o un mejor control metabólico, lo que posiblemente da como resultado menos complicaciones diabéticas tardías, tales como problemas con ojos, riñones o pies e infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte.

25 Según la invención, se proporcionan métodos para tratar a un paciente con respecto a enfermedades y afecciones como se describen anteriormente en el presente documento y se caracterizan en lo sucesivo en el presente documento ya que se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, el inhibidor de SGLT2 y una insulina al paciente. Dichas enfermedades y afecciones comprenden diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades que requieren tratamiento con insulina, afecciones que requieren tratamiento con insulina, entre otras. 30 Según una realización de la invención, la insulina es parte de una terapia basal con insulina.

35 El término terapia basal con insulina se refiere a una terapia en la que se administran una o más insulinas a un paciente de manera que en un gráfico de los niveles medios de insulina en plasma del paciente a lo largo del tiempo, un perfil de liberación basal típicamente tiene un pico mínimo (a menudo denominado "perfil sin pico" o "perfil plano") y libera 40 lenta y continuamente insulina durante un período de tiempo prolongado. Según una realización, la terapia basal con insulina incluye la administración de insulinas de acción prolongada a un paciente. Según otra realización, la terapia basal con insulina incluye la administración de una insulina, en particular una insulina de acción rápida o de acción corta, incluyendo insulina humana, a un paciente mediante infusión, por ejemplo, mediante una bomba para lograr el 45 nivel medio de insulina en plasma del paciente deseado durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante 12 o 24 horas o más.

50 Por lo tanto, según una realización de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 y una enfermedad o afección que requieren tratamiento con insulina en un paciente, caracterizado por que el paciente recibe una terapia basal con insulina y además se administra al paciente el inhibidor de SGLT2.

55 Según un aspecto de esta realización, el paciente recibe una terapia basal con insulina en donde se administra al paciente una insulina de acción prolongada. Por ejemplo, la insulina de acción prolongada se administra mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea. Preferiblemente, el inhibidor de SGLT2 se administra por vía oral. Según este aspecto, la insulina de acción prolongada y el inhibidor de SGLT2 se administran de manera combinada o alterna, es decir, al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por ejemplo, la insulina de acción prolongada se administra al paciente una o dos veces, preferiblemente una vez al día. Por ejemplo, el inhibidor de SGLT2 se administra al paciente

una o dos veces, preferiblemente una vez al día.

Según otro aspecto de esta realización, el paciente recibe una terapia basal con insulina en donde se administra una insulina al paciente mediante infusión, por ejemplo, mediante una bomba. Según este aspecto, la insulina puede ser una insulina de acción rápida o de acción corta, por ejemplo, una insulina humana. Preferiblemente, el inhibidor de

5 SGLT2 se administra por vía oral. Según este aspecto, la insulina y el inhibidor de SGLT2 se administran de manera combinada o alterna, es decir, al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por ejemplo, la insulina se administra al paciente varias veces al día mediante infusión por bomba en donde el tiempo y la dosis se eligen para lograr un cierto intervalo de nivel de insulina en plasma. Por ejemplo, el inhibidor de SGLT2 se administra al paciente una o dos veces, preferiblemente una vez al día.

10 Según otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica, los métodos y usos según la invención comprenden adicionalmente un agente antidiabético adicional.

Un agente antidiabético adicional se selecciona del **grupo G3** que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-4 y análogos de amilina, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los agentes mencionados anteriormente. A continuación, 15 se describen realizaciones preferidas con respecto al tercer agente antidiabético.

El grupo G3 comprende biguanidas. Los ejemplos de biguanidas son metformina, fenformina y buformina. Una biguanida preferida es metformina.

20 El término "metformina", como se emplea en el presente documento, se refiere a metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal hidrocloruro, la sal fumarato de metformina (2:1) y la sal succinato de metformina (2:1), la sal hidrobromuro, el p-clorofenoxy acetato o el embonato, y otras sales conocidas de metformina de ácidos carboxílicos mono y dibásicos. Se prefiere que la metformina empleada en el presente documento sea la sal hidrocloruro de metformina.

El grupo G3 comprende tiazolidindionas. Los ejemplos de tiazolidindionas (TZD) son pioglitazona y rosiglitazona.

25 El término "pioglitazona", como se emplea en el presente documento, se refiere a pioglitazona, incluyendo sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal hidrocloruro.

El término "rosiglitazona", como se emplea en el presente documento, se refiere a rosiglitazona, incluyendo sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal maleato.

30 El grupo G3 comprende sulfonilureas. Los ejemplos de sulfonilureas son glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliclazida, glibornurida, gliburida, glisoxepida y gliclazida. Las sulfonilureas preferidas son tolbutamida, gliclazida, glibenclamida, glipizida y glimepirida, en particular glibenclamida, glipizida y glimepirida.

35 Cada término del grupo "glibenclamida", "glimepirida", "gliclazida", "gliclazida", "glisoxepida", "tolbutamida" y "glipizida" como se emplea en el presente documento se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo G3 comprende glinidas. Los ejemplos de glinidas son nateglinida, repaglinida y mitglinida.

El término "nateglinida", como se emplea en el presente documento, se refiere a nateglinida, incluyendo sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 El término "repaglinida", como se emplea en el presente documento, se refiere a repaglinida, incluyendo sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El grupo G3 comprende inhibidores de alfa-glucosidasa. Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa son acarbosa, voglibosa y miglitol.

Cada término del grupo "acarbosa", "voglibosa" y "miglitol" como se emplea en el presente documento se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El grupo G3 comprende inhibidores de análogos de GLP-1. Los ejemplos de análogos de GLP-1 son exenatida y liraglutida.

Cada término del grupo "exenatida" y "liraglutida" como se emplea en el presente documento se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 El grupo G3 comprende inhibidores de DPP-4. Los ejemplos de inhibidores de DPP-4 son linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, denagliptina, alogliptina, caramagliptina, melagliptina, dutogliptina, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, hidratos y solvatos de las mismas.

El grupo G3 comprende análogos de amilina. Un ejemplo de un análogo de amilina es la pramliintida, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, hidratos y solvatos de la misma. Por ejemplo, el acetato de pramliintida se comercializa con el nombre comercial Symlin.

5 Según una realización, las composiciones farmacéuticas, métodos y usos según la presente invención se refieren a una combinación del inhibidor de SGLT2 y una insulina que se selecciona preferiblemente del grupo de subrealizaciones E27 a E36 según las entradas en la Tabla 1.

Tabla 1

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina
E27	Compuesto (I.9)	insulina
E28	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta
E29	Compuesto (I.9)	insulina humana
E30	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada
E31	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada
E32	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2
E33	Compuesto (I.9)	L1
E34	Compuesto (I.9)	L2
E35	Compuesto (I.9)	L3
E36	Compuesto (I.9)	L4
E37	Compuesto (I.9)	L5
E38	Compuesto (I.9)	L6
E39	Compuesto (I.9)	L7

10 Entre las combinaciones según la presente invención enumeradas en la Tabla 1, las combinaciones según las entradas E27 a E39 son incluso más preferidas.

Según una realización adicional, las composiciones farmacéuticas, métodos y usos según la presente invención se refieren a una combinación del inhibidor de SGLT2 y una insulina que comprende adicionalmente un agente antidiabético adicional. Las subrealizaciones preferidas se seleccionan entre las entradas en la Tabla 2.

Tabla 2

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Agente antidiabético adicional
F12	Compuesto (I.9)	insulina	metformina
F13	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	metformina
F14	Compuesto (I.9)	insulina humana	metformina
F15	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	metformina
F16	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	metformina
F17	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2	metformina
F18	Compuesto (I.9)	L1	metformina
F19	Compuesto (I.9)	L2	metformina
F20	Compuesto (I.9)	L3	metformina
F21	Compuesto (I.9)	L4	metformina
F22	Compuesto (I.9)	L5	metformina
F23	Compuesto (I.9)	L6	metformina
F24	Compuesto (I.9)	L7	metformina

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Agente antidiabético adicional
F36	Compuesto (I.9)	insulina	pioglitazona
F37	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	pioglitazona
F38	Compuesto (I.9)	insulina humana	pioglitazona
F39	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	pioglitazona
F40	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	pioglitazona
F41	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2	pioglitazona
F42	Compuesto (I.9)	L1	pioglitazona
F43	Compuesto (I.9)	L2	pioglitazona
F44	Compuesto (I.9)	L3	pioglitazona
F45	Compuesto (I.9)	L4	pioglitazona
F46	Compuesto (I.9)	L5	pioglitazona
F47	Compuesto (I.9)	L6	pioglitazona
F48	Compuesto (I.9)	L7	pioglitazona
F60	Compuesto (I.9)	insulina	linagliptina
F61	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	linagliptina
F62	Compuesto (I.9)	insulina humana	linagliptina
F63	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	linagliptina
F64	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	linagliptina
F65	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2	linagliptina
F66	Compuesto (I.9)	L1	linagliptina
F67	Compuesto (I.9)	L2	linagliptina
F68	Compuesto (I.9)	L3	linagliptina
F69	Compuesto (I.9)	L4	linagliptina
F70	Compuesto (I.9)	L5	linagliptina
F71	Compuesto (I.9)	L6	linagliptina
F72	Compuesto (I.9)	L7	linagliptina

La combinación del inhibidor de SGLT2 y una insulina según esta invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como se describe más adelante en el presente documento, en comparación con una monoterapia que utiliza el inhibidor de SGLT2 o una insulina sola, por ejemplo, con una monoterapia de una insulina de acción prolongada, tal como insulina glargina. Además, la combinación del inhibidor de SGLT2 y una insulina según esta invención permite una reducción de la dosis de la insulina en comparación con una monoterapia de dicha insulina, por ejemplo, con una monoterapia de una insulina de acción prolongada, tal como insulina glargina.

Con una reducción de la dosis de la insulina, se puede prevenir o atenuar cualquier efecto secundario asociado con la terapia que utiliza dicha insulina. Una reducción de la dosis es beneficiosa para pacientes que de otro modo sufrirían potencialmente efectos secundarios en una terapia utilizando una dosis más alta de uno o más de los ingredientes activos, en particular con respecto al efecto secundario causado por la insulina. Por lo tanto, la composición farmacéutica, así como los métodos según la presente invención, muestran menos efectos secundarios, haciendo de este modo que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento de los pacientes con el tratamiento. Además,

la eficacia de la insulina, por ejemplo, en una terapia basal con insulina con una insulina de acción prolongada o con una insulina de acción corta o rápida, incluyendo insulina humana, mediante infusión con una bomba, puede prolongarse mediante un tratamiento combinado con el inhibidor de SGLT-2. Por lo tanto, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones, por ejemplo, inyecciones subcutáneas o infusiones a través de una bomba, de la insulina puede prolongarse. Por ejemplo, en una terapia combinada que emplea una insulina de acción prolongada y el inhibidor de SGLT2 según la invención, la dosis de la insulina de acción prolongada, la dosis del inhibidor de SGLT2, el intervalo

5

10

15

de tiempo entre dos aplicaciones de la insulina de acción prolongada y el intervalo de tiempo entre la aplicación de la insulina de acción prolongada y el inhibidor de SGLT2 se eligen de manera que se proporcione un buen control glucémico al paciente durante un período de tiempo dado, en particular durante 24 horas.

5 Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también se puede utilizar en consecuencia en medicina veterinaria en mamíferos. En el alcance de esta invención, el término "paciente" cubre seres humanos adultos (edad de 18 años o más), seres humanos adolescentes (edad de 10 a 17 años) y niños (edad de 6-9 años).

10 Además, el método y/o uso según esta invención es ventajosamente aplicable en aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) diabetes mellitus tipo 1;
- (b) necesidad de tratamiento con insulina;
- (c) diabetes autoinmunitaria latente con aparición en adultos (DALA).

15 Además, el método y/o uso según esta invención es ventajosamente aplicable en aquellos pacientes que están o serán tratados con una insulina, por ejemplo, con insulina glargina o insulina detemir, en particular en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, y muestran una, dos o más de las siguientes afecciones, incluyendo el riesgo de desarrollar tales afecciones:

- (d) hipoglucemia nocturna y/o en la madrugada;
- (e) episodios hipoglucémicos;
- 20 (f) episodios hiperglucémicos;
- (g) complicaciones cardíacas o cerebrales;
- (h) retinopatía, en particular retinopatía proliferativa;
- (i) reacciones en el sitio de inyección, por ejemplo, trastornos de la piel o del tejido subcutáneo.

25 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento mediante la administración de la composición farmacéutica según esta invención y en particular en vista de la alta actividad inhibidora de SGLT2 de los inhibidores de SGLT2 en la misma, se excreta glucosa en sangre excesiva a través de la orina del paciente, de modo que se puede producir menos aumento de peso o ningún aumento de peso o incluso una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis según esta invención son ventajosamente adecuados en aquellos pacientes que necesitan tal tratamiento o profilaxis que son diagnosticados de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo 30 que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis según esta invención son ventajosamente adecuados en aquellos pacientes en donde está contraindicado un aumento de peso. Cualquier efecto de aumento de peso en la terapia, por ejemplo, debido a la administración del tercer agente antidiabético, puede atenuarse o incluso evitarse de este modo.

35 Por lo tanto, según una realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesite al que se ha diagnosticado tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa sanguínea en ayunas alterada (GAA) con resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y una insulina como se definen anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento se administran, por ejemplo, de manera combinada o alterna, al paciente.

40 Según otra realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 como auxiliar de la dieta y el ejercicio.

45 Se puede comprobar que, mediante el uso de una composición farmacéutica según esta invención, se puede lograr una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente, en particular a pesar del tratamiento con una insulina, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima recomendada o tolerada de monoterapia con la insulina.

50 Además, la composición farmacéutica, los métodos y usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes a los que se les diagnostica que tienen una o más de las siguientes afecciones

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,

- (b) nivel en sangre de triglicéridos ≥ 150 mg/dL,
- (c) nivel en sangre de colesterol HDL < 40 mg/dL en pacientes hembra y < 50 mg/dL en pacientes macho,
- (d) una presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg y una presión arterial diastólica ≥ 85 mm Hg,
- (e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 100 mg/dL.

- 5 Se supone que los pacientes a los que se diagnostica tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa alterada en sangre en ayunas (GAA), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico padecen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, tal como por ejemplo infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos. Un control glucémico según esta invención puede dar como resultado una reducción de los riesgos cardiovasculares.
- 10 Además, la composición farmacéutica, los métodos y usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes después de un trasplante de órganos, en particular aquellos pacientes a los que se les diagnostica que tienen una o más de las siguientes afecciones
- (a) una edad más elevada, en particular superior a 50 años,
 - (b) género masculino;
 - (c) sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
 - (d) diabetes pre-trasplante,
 - (e) terapia de inmunosupresión.

Además, la composición farmacéutica, los métodos y los usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes a los que se les diagnostica que tienen una o más de las siguientes afecciones:

- 20 (a) hiponatremia, en particular hiponatremia crónica;
- (b) intoxicación por agua;
 - (c) retención de agua;
 - (d) concentración de sodio en plasma por debajo de 135 mmoles/L.

- 25 Además, la composición farmacéutica, los métodos y usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes a los que se les diagnostica que tienen una o más de las siguientes afecciones:
- (a) niveles elevados de ácido úrico en suero, en particular superiores a 6,0 mg/dL (357 μ moles/L);
 - (b) un historial de artritis gotosa, en particular artritis gotosa recurrente;
 - (c) cálculos renales, en particular cálculos renales recurrentes;
 - (d) una alta propensión a la formación de cálculos renales.

- 30 Una composición farmacéutica según esta invención, en particular debido al inhibidor de SGLT2, exhibe un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, un tratamiento según esta invención es ventajoso en aquellos pacientes para los que se recomienda una reducción de la dosis de insulina.

35 Una composición farmacéutica según esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones como se describen anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2.

El término "largo plazo", como se utiliza anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, indica un tratamiento de o administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo superior a 12 semanas, preferiblemente superior a 25 semanas, incluso más preferiblemente superior a 1 año.

- 40 Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método para terapia, preferiblemente terapia oral, para la mejora, especialmente la mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método para terapia, preferiblemente terapia oral, para la mejora, especialmente mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en estadio tardío, en particular

en pacientes diagnosticados adicionalmente de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

A menos que se indique lo contrario, la terapia combinada según la invención se puede referir a la terapia de primera línea, segunda línea o tercera línea, o a la terapia combinada inicial o complementaria o a la terapia de reemplazo.

5 Según una realización, el inhibidor de SGLT2 y la insulina y opcionalmente el agente antidiabético adicional se administran combinados, es decir, simultáneamente, por ejemplo, en una única formulación o en dos formulaciones o formas de dosificación separadas, o de manera alterna, por ejemplo, sucesivamente en dos o tres formulaciones o formas de dosificación separadas. Por lo tanto, la administración de un compañero combinado, es decir, el inhibidor de SGLT2 o la insulina, puede ser antes de, concurrente a o posterior a la administración del otro compañero combinado. En una realización, para la terapia combinada según esta invención, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en diferentes formulaciones o diferentes formas de dosificación. En otra realización, para la terapia combinada según esta invención, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en la misma formulación o en la misma forma de dosificación.

10 15 Por lo tanto, según una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica o combinación de dosis fija que comprende

- a) el inhibidor de SGLT2 como se define en el presente documento, y
- b) una insulina como se define en el presente documento,

y, opcionalmente, uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 Dentro del alcance de la presente invención, el inhibidor de SGLT2 se administra preferiblemente por vía oral o por inyección, preferiblemente por vía oral. La insulina se administra preferiblemente por inyección, preferiblemente por vía subcutánea, o por infusión, por ejemplo, con una bomba. Otras formas de administración son posibles y se describen en lo sucesivo en el presente documento. Preferiblemente, el otro agente antidiabético administrado opcionalmente se administra oralmente. En este caso, el inhibidor de SGLT2 y el otro agente antidiabético pueden estar comprendidos juntos en una forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

25 30 Por lo tanto, según otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, sistema de suministro o dispositivo para uso sistémico, en particular para la administración por inyección o infusión, por ejemplo, inyección subcutánea o infusión a través de una bomba, que comprende

- a) el inhibidor de SGLT2 como se define en el presente documento, y, opcionalmente,
- b) una insulina como se define en el presente documento,

35 y, opcionalmente, uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la cantidad del inhibidor de SGLT2 y la insulina y opcionalmente del agente antidiabético adicional según esta invención que se van a administrar al paciente y que se requieren para su uso en el tratamiento o profilaxis según la presente invención variará con la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y afección del paciente, medicación concomitante y estará finalmente a criterio del médico encargado. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT2, la insulina y opcionalmente el agente antidiabético adicional según esta invención se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente para que, mediante su administración de manera combinada y/o alterna, se mejore el control glucémico en el paciente que va a tratarse.

40 Para el tratamiento de la hiperuricemia o afecciones asociadas con la hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 según esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiperuricemia sin alterar la homeostasis de la glucosa plasmática del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

45 Para el tratamiento o prevención de cálculos renales, el inhibidor de SGLT2 según esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que sea suficiente para tratar o prevenir cálculos renales sin alterar la homeostasis de la glucosa plasmática del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento de la hiponatremia y de las afecciones asociadas, el inhibidor de SGLT2 según esta invención se incluye en la composición farmacéutica o en la forma de dosificación en una cantidad suficiente para tratar la hiponatremia o las afecciones asociadas sin alterar la homeostasis de la glucosa plasmática del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

50 55 En los siguientes intervalos preferidos de la cantidad del inhibidor de SGLT2, se describen la insulina y opcionalmente el agente antidiabético adicional que se va a emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos según esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se van a administrar por día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y se pueden adaptar

en consecuencia con respecto a una administración 1 o 2 veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los intervalos de la dosificación y las cantidades se calculan para el radical activo individual. Ventajosamente, la terapia combinada según la presente invención utiliza dosificaciones menores del inhibidor de SGLT2 individual, de la insulina individual y/u opcionalmente del agente antidiabético adicional individual utilizado en monoterapia o utilizado en terapéutica convencional, evitando así posibles efectos secundarios adversos generados cuando esos agentes se utilizan como monoterapias.

En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica, los métodos y los usos según esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada habitualmente para una monoterapia que utiliza dicho inhibidor de SGLT2.

10 El intervalo de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 está en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferiblemente de 1 a 50 mg al día. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas anteriormente en el presente documento, en particular de 1 a 50 mg o de 1 a 25 mg. Las concentraciones de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son, por ejemplo, 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 o 50 mg del compuesto de la fórmula (I), en particular del compuesto (I.9), o de dapagliflozina. La aplicación del ingrediente activo puede suceder una, dos o tres veces al día, preferiblemente una vez al día.

15 En general, la cantidad de insulina en la composición farmacéutica, los métodos y los usos según esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada habitualmente para una monoterapia que utiliza dicha insulina de acción prolongada.

20 La insulina se administra típicamente por inyección subcutánea, por ejemplo, variando de dos veces al día, una vez al día a una inyección semanal. Las dosis y formas de dosificación adecuadas de la insulina pueden ser determinadas por un experto en la técnica. El control de la glucosa en sangre es esencial en todos los pacientes que reciben terapia con insulina. Las dosis de una insulina de acción prolongada se individualizarán según la respuesta al tratamiento y obtención del control glucémico. Las dosis están, típicamente, en el intervalo de 10 a 70 unidades/día. Según la OMS, 25 la dosis diaria definida de insulina es de 40 unidades. Normalmente, las insulinas de acción prolongada se administran una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche. Se podría administrar un inhibidor de SGLT-2 en cualquiera de estos puntos de tiempo. Los pacientes con diabetes tipo 1 normalmente se tratarían con un régimen de inyección diaria múltiple que comprende insulina basal, por ejemplo, una insulina de acción prolongada, y una insulina de acción rápida. Un 30 requisito diario típico de insulina en la diabetes tipo 1 es de 40 a 60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso, grado de actividad física, ingesta y consumo. Típicamente, alrededor de 40-60% del requisito diario total de insulina se administraría como insulina basal, por ejemplo, con una insulina de acción prolongada.

35 Por ejemplo, la insulina glargina (Lantus) se administra por vía subcutánea una vez al día. Lantus se puede administrar en cualquier momento durante el día, pero a la misma hora todos los días. La dosis de Lantus se individualiza basándose en la respuesta clínica. Una dosis inicial típica de Lantus en pacientes con diabetes tipo 2 que no están tratados actualmente con insulina es de 10 unidades, o alternativamente 0,2 U/kg, una vez al día, que posteriormente debe ajustarse a las necesidades del paciente. Los pacientes con diabetes tipo 1 normalmente se tratarán con un régimen de inyección diaria múltiple que comprende insulina basal e insulina de acción rápida. Un requisito diario típico de insulina en la diabetes tipo 1 es de 40 a 60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso, grado de actividad física, ingesta y consumo. Típicamente, se administraría alrededor de 40-60% del requisito diario 40 total de insulina como insulina basal; cuando se utiliza Lantus, se aplica el mismo principio para la dosificación en la diabetes tipo 1 que en la diabetes tipo 2. También aquí, se necesita una titulación de las dosis de insulina basándose en la respuesta clínica.

45 La insulina detemir (Levemir) se administra subcutáneamente una o dos veces al día. Para pacientes tratados con Levemir una vez al día, la dosis se administra preferiblemente con la comida de la noche o a la hora de acostarse. Para pacientes que requieren dosificación dos veces al día, la dosis de la noche se puede administrar con la comida de la noche, a la hora de acostarse, o 12 horas después de la dosis por la mañana. La dosis de Levemir se individualiza basándose en la respuesta clínica. Para pacientes sin tratamiento previo con insulina con diabetes tipo 2 que están controlados inadecuadamente con fármacos antidiabéticos orales, Levemir debe iniciarse a una dosis de 0,1 a 0,2 Unidades/kg una vez al día por la noche o 10 unidades una o dos veces al día, y la dosis debe ajustarse para lograr 50 objetivos glucémicos. En la diabetes tipo 1, los pacientes normalmente se tratarán con un régimen de inyección diaria múltiple que comprende insulina basal e insulina de acción rápida. Un requisito diario típico de insulina en la diabetes tipo 1 es de 40-60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso, grado de actividad física, ingesta y consumo. Típicamente, alrededor de 40-60% del requisito diario total de insulina se administraría como insulina basal; cuando se utiliza Levemir, el mismo principio para la dosificación se aplica en la diabetes tipo 1 que en 55 la diabetes tipo 2. También aquí, se necesita una titulación de las dosificaciones de insulina en basándose en la respuesta clínica.

Además, los análogos de insulina de acción prolongada tales como insulina degludec e insulina basal lispro se desarrollarán con una formulación final de U-100 y la dosificación también se adaptará individualmente para estas insulinas, tanto en diabetes tanto tipo 1 como tipo 2.

En caso de que el inhibidor de SGLT-2 y la insulina se deban combinar con un agente antidiabético adicional, la dosis del agente antidiabético adicional está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la dosis recomendada habitualmente para una monoterapia que utiliza dicho agente antidiabético adicional. El uso de dosificaciones más bajas del agente antidiabético adicional individual en comparación con la monoterapia podría evitar o minimizar la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos generados cuando esos agentes se utilizan como monoterapias.

Con respecto a la metformina como agente antidiabético adicional preferido, la metformina se administra habitualmente a dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2000 mg hasta 3000 mg al día utilizando diversos regímenes de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg o 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg una vez, dos veces o tres veces al día, o metformina de liberación retardada a dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o preferiblemente 500 mg a 1000 mg una vez o dos veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2000 mg una vez al día. Las potencias de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de hidrocloruro de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis inicial recomendada de metformina es de 500 mg administrados una vez al día. Si esta dosis no produce resultados adecuados, la dosis se puede aumentar a 500 mg dos veces al día. Se pueden hacer aumentos adicionales en incrementos de 500 mg semanalmente hasta una dosis diaria máxima de 2000 mg, administrada en dosis divididas (p. ej., 2 o 3 dosis divididas). La metformina se puede administrar con alimento para disminuir las náuseas.

Con respecto a la pioglitazona como agente antidiabético adicional preferido, una dosificación de pioglitazona es usualmente de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg, o 45 mg una vez al día.

Con respecto a la linagliptina como agente antidiabético adicional preferido, una dosificación de linagliptina es usualmente de aproximadamente 1-10 mg, por ejemplo, 1, 2,5, 5 o 10 mg una vez al día.

En los métodos y usos según la presente invención, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran de manera combinada o alterna. El término "administración de manera combinada" significa que los ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o esencialmente al mismo tiempo. El término "administración de manera alterna" significa que al principio se administra uno de los dos ingredientes activos, es decir, el inhibidor de SGLT2 o la insulina, y después de un período de tiempo se administra el otro ingrediente activo, es decir, la insulina o el inhibidor de SGLT2, es decir, ambos ingredientes activos se administran secuencialmente. El período de tiempo entre la administración del primer y del segundo ingrediente activo puede estar en el intervalo de 1 min a 12 horas. La administración combinada o alterna puede ser una, dos, tres o cuatro veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Una composición farmacéutica que está presente como una forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente como un kit de partes, es útil en terapia combinada para adaptarse flexiblemente a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Según una primera realización, un kit preferido de partes comprende

- 35 (a) un primer contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende la insulina y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Según una segunda realización, un kit preferido de partes comprende

- 40 (a) un primer contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende la insulina y al menos un portador farmacéuticamente aceptable,
- (b) un tercer contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende un agente antidiabético adicional (por ejemplo, metformina, pioglitazona o linagliptina) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Según una tercera realización, un kit preferido de partes comprende

- (a) un primer contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y un agente antidiabético adicional y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende la insulina y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención es un producto fabricado que comprende la composición farmacéutica que está presente como formas de dosificación separadas según la presente invención y una etiqueta o prospecto

que comprenden instrucciones para que las formas de dosificación separadas se administren de manera combinada o alterna.

Según una primera realización, un producto fabricado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 según la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprenden instrucciones para que el medicamento se pueda administrar o se administre, por ejemplo, de manera combinada o alterna, con un medicamento que comprende una insulina según la presente invención o con un medicamento que comprende tanto una insulina como un agente antidiabético adicional según la presente invención.

Según una segunda realización, un producto fabricado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende una insulina según la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprenden instrucciones para que el medicamento se pueda administrar o se administre, por ejemplo, de manera combinada o alterna, con un medicamento que comprende el inhibidor de SGLT2 según la presente invención o con un medicamento que comprende tanto el inhibidor de SGLT2 como un agente antidiabético adicional según la presente invención.

Según una tercera realización, un producto fabricado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 y un agente antidiabético adicional según la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprenden instrucciones para que el medicamento se pueda administrar o se administre, por ejemplo, de manera combinada o alterna, con un medicamento que comprende una insulina según la presente invención.

La dosis deseada de la composición farmacéutica según esta invención se puede presentar convenientemente en una dosis diaria única o en una dosis dividida administrada a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres o más dosis al día.

La composición farmacéutica se puede formular para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea) u otras vías de administración en forma líquida o sólida. Se prefiere la administración oral del inhibidor de SGLT2. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente, cuando sea apropiado, en unidades de dosificación discretas y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, conformar el producto en la formulación deseada. Se describen ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) en el documento WO 2010/092126. Se describen ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) y linagliptina en el documento WO 2010/092124.

La composición farmacéutica se puede formular en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, comprimidos de disolución rápida, comprimidos orales de dispersión rápida, etc. Preferiblemente, la composición farmacéutica del inhibidor de SGLT2 está en forma de comprimidos.

La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores preferidos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la técnica.

La composición farmacéutica según la invención también se puede formular para administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se puede presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo, obtenidos mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de uso.

Las formulaciones inyectables de la insulina y/o del inhibidor de SGLT2 de esta invención (particularmente para uso subcutáneo) se pueden preparar según técnicas de formulación conocidas, p. ej., utilizando portadores líquidos adecuados, que habitualmente comprenden agua estéril, y, opcionalmente, aditivos adicionales tales como, p. ej., conservantes, agentes de ajuste del pH, agentes tamponadores, agentes isotónicos, adyuvantes de solubilidad y/o tensioactivos o similares, para obtener soluciones o suspensiones inyectables. Además, las formulaciones inyectables pueden comprender aditivos adicionales, por ejemplo, sales, agentes modificadores de la solubilidad o agentes precipitantes que retardan la liberación del fármaco o los fármacos). Además, las formulaciones de insulina inyectables pueden comprender agentes estabilizantes de insulina, tales como compuestos de zinc. El componente insulina de la combinación según la invención se administra preferiblemente mediante inyección (preferiblemente por vía subcutánea) o por infusión (por ejemplo, utilizando una bomba o un sistema de suministro comparable).

Para más detalles sobre las formas de dosificación, formulaciones y administración de inhibidores de SGLT2 de esta invención y/o insulina de esta invención, se hace referencia a la bibliografía científica y/o documentos de patente

publicados, particularmente a los citados en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) se pueden envasar de diversas maneras. Generalmente, un artículo para distribución incluye uno o más contenedores que contienen las una o más composiciones farmacéuticas en una forma apropiada. Los comprimidos se envasan típicamente en un envase primario apropiado para facilitar la manipulación, distribución y almacenamiento y para garantizar la estabilidad apropiada de la composición en contacto prolongado con el medio ambiente durante el almacenamiento. Los envases primarios para comprimidos pueden ser frascos o envases blíster.

Las soluciones para inyección pueden estar disponibles en formas de presentación adecuadas típicas tales como viales, cartuchos o plumas precargadas (desechables), que pueden envasarse adicionalmente.

10 El artículo puede comprender adicionalmente una etiqueta o prospecto, que se refieren a instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que pueden contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o prospecto indican que la composición se puede utilizar para cualquiera de los fines descritos anteriormente o en lo sucesivo en el presente documento.

15 Las composiciones farmacéuticas y los métodos según esta invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y prevención de aquellas enfermedades y afecciones descritas anteriormente en este documento en comparación con las composiciones farmacéuticas y los métodos que comprenden solo uno de los dos ingredientes activos. Se pueden observar efectos ventajosos adicionales, por ejemplo, con respecto a la eficacia, la potencia de dosificación, la frecuencia de dosificación, las propiedades farmacodinámicas, las propiedades farmacocinéticas, menos efectos 20 adversos, conveniencia, cumplimiento, etc.

25 Los métodos para la fabricación de inhibidores de SGLT2 según esta divulgación e invención y de profármacos de los mismos son conocidos por un experto en la técnica. Ventajosamente, los compuestos según esta invención y divulgación se pueden preparar utilizando métodos sintéticos como se describen en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como las citadas anteriormente en el presente documento. Los métodos preferidos de fabricación se describen en los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548. Con respecto al compuesto preferido (I.9), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359.

Con respecto a las insulinas, los métodos de síntesis son conocidos por el experto en la técnica y como se describe en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, particularmente en los citados anteriormente en el presente documento.

30 Los ingredientes activos, en particular la insulina y/o el agente antidiabético adicional, pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

35 Cualquiera de las combinaciones y métodos mencionados anteriormente dentro del alcance de la invención se puede someter a prueba mediante modelos animales conocidos en la técnica. A continuación, se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente relevantes de composiciones farmacéuticas y métodos según esta invención:

40 las composiciones farmacéuticas y los métodos según esta invención se pueden probar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker Fatty (fa/fa) o ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF). Además, se pueden probar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

45 El efecto sobre el control glucémico de las combinaciones según esta invención se puede probar después de una única dosificación del inhibidor de SGLT2 y la insulina solos y combinados en una prueba de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos anteriormente en el presente documento. El curso temporal de la glucosa en sangre se sigue después de una exposición oral a glucosa en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones según la presente invención mejoran significativamente la excursión de glucosa en comparación con cada monoterapia medida por la reducción de las concentraciones máximas de glucosa o la reducción del AUC de glucosa. Además, después de la dosificación múltiple del inhibidor de SGLT2 y la insulina solos y combinados en los modelos animales descritos anteriormente en el presente documento, el efecto sobre el control glucémico se puede determinar midiendo el valor de HbA1c en sangre. Las combinaciones según esta invención reducen significativamente la HbA1c en comparación con cada monoterapia.

50 La posible reducción de la dosis de uno o ambos del inhibidor de SGLT2 y la insulina se puede probar por el efecto sobre el control glucémico de dosis más bajas de las combinaciones y monoterapias en los modelos animales descritos anteriormente en el presente documento. Las combinaciones según esta invención a las dosis más bajas mejoran significativamente el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo, mientras que las monoterapias a dosis más bajas no lo hacen.

55 Un efecto superior de la combinación del inhibidor de SGLT2 y una insulina según la presente invención sobre la

5 regeneración de células beta y la neogénesis se puede determinar después de una dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente en el presente documento midiendo el aumento en el contenido de insulina pancreática, o midiendo el aumento de la masa de células beta mediante análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

Ejemplos farmacológicos

Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación según la presente invención.

Ejemplo de Referencia 1a:

10 El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una insulina (insulina glargina) en comparación con las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, las ratas se pretrataron con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Durante el estudio se siguió la glucosa en sangre durante 4 h en ratas Sprague-Dawley macho en ayunas durante 3 h (CrI:CD) con una edad de 8-9 semanas al comienzo del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola para aleatorización y se midió la glucosa en sangre con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4 horas después de la administración de la insulina y/o el inhibidor de SGLT2. En el punto temporal 0 min, a los animales (n = 4-6 por grupo) se les inyectó insulina glargina o NaCl isotónico por vía subcutánea. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas (análisis de varianza) seguido de pruebas posteriores de Bonferroni para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 1a. El término "Comp. A" indica el compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) a una dosis de 10 mg/kg. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. El término "Comp. A + insulina glargina" denota la combinación del compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) e insulina glargina a las mismas dosis. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p de las monoterapias frente a la combinación se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Cuatro horas después de la administración, el inhibidor de SGLT2 había reducido la glucosa en sangre en 19% frente al control, y la insulina glargina en 27%. Ambos tratamientos no mostraron diferencias estadísticamente significativas frente al control. La combinación disminuyó significativamente la glucosa en sangre en 53% frente al control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo con la combinación fue significativamente diferente de la monoterapia con inhibidor de SGLT2.

Ejemplo de Referencia 1b:

35 El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una insulina (insulina glargina) en comparación con las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, las ratas se pretrataron con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Durante el estudio se siguió la glucosa en sangre durante 6 h en ratas Sprague-Dawley macho en ayunas durante 3 h (CrI:CD) con una edad de 8-9 semanas al comienzo del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola para aleatorización y se midió la glucosa en sangre con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6 horas después de la administración de insulina y/o el inhibidor de SGLT2. En el punto temporal 0 min, a los animales (n = 4-6 por grupo) se les inyectó insulina glargina o NaCl isotónico por vía subcutánea. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas seguido de pruebas posteriores de Bonferroni para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 1b. El término "Comp. A" indica el compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) a una dosis de 10 mg/kg. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. El término "Comp. A + insulina glargina" denota la combinación del compuesto inhibidor de SGLT2 (I.9) e insulina glargina a las mismas dosis. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p de las monoterapias frente a la combinación se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Seis horas después de la administración, el inhibidor de SGLT2 había reducido la glucosa en sangre en 13% frente al control, y la insulina glargina en 22%. Ambos tratamientos no mostraron diferencias estadísticamente significativas frente al control. La combinación disminuyó significativamente la glucosa en sangre en 49% frente al control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo con la combinación fue significativamente diferente de la monoterapia con SGLT2.

Ejemplo de Referencia 2a:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una dosis baja de una insulina (insulina glargina) en comparación con una dosis alta de una insulina (insulina glargina). Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, las ratas se pretrataron con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Durante el estudio se siguió la glucosa en sangre durante 4 h en ratas Sprague-Dawley macho en ayunas durante 3 h (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al comienzo del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola para aleatorización y se midió la glucosa en sangre con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4 h después de la administración de la insulina sola o junto con el inhibidor de SGLT2. En el punto temporal 0 min, a los animales (n = 4-6 por grupo) se les inyectó insulina glargina o NaCl isotónico por vía subcutánea. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas seguido de pruebas posteriores de Bonferroni para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 2a. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal (dosis baja) o 6 UI/animal (dosis alta). El término "Comp. A + insulina glargina a dosis bajas" denota la combinación del inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg e insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p de la insulina glargina a dosis baja frente a la combinación o la insulina glargina a dosis alta se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Cuatro horas después de la administración, la insulina glargina a dosis baja había reducido la glucosa en sangre en 27% frente al control sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. La combinación había disminuido la glucosa en sangre en 53%, que estaba en el intervalo de la insulina glargina a dosis alta con una disminución de 47%. Ambos tratamientos fueron significativamente diferentes del control.

Ejemplo de Referencia 2b:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una dosis baja de una insulina (insulina glargina) en comparación con una dosis alta de una insulina (insulina glargina). Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, las ratas se pretrataron con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Durante el estudio se siguió la glucosa en sangre durante 6 h en ratas Sprague-Dawley macho en ayunas durante 3 h (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al comienzo del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola para aleatorización y se midió la glucosa en sangre con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6 h después de la administración de insulina sola o junto con el inhibidor de SGLT2. En el punto temporal 0 min, a los animales (n = 4-6 por grupo) se les inyectó insulina glargina o NaCl isotónico por vía subcutánea. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas seguido de pruebas posteriores de Bonferroni para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 2b. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal (dosis baja) o 6 UI/animal (dosis alta). El término "Comp. A + insulina glargina a dosis baja" denota la combinación del inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg e insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p de la insulina glargina a dosis baja frente a la combinación o la insulina glargina a dosis alta se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Seis horas después de la administración, la insulina glargina a dosis baja había reducido la glucosa en sangre en 22% frente al control sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. La combinación había disminuido la glucosa en sangre en 49%, que estaba en el intervalo de la insulina glargina a dosis alta con una disminución de 44%. Ambos tratamientos fueron significativamente diferentes del control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo con la combinación no mostró una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo de insulina glargina a dosis alta.

Ejemplo de Referencia 3:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) añadido secuencialmente a una insulina (insulina glargina) en comparación con la insulina sola. Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, las ratas se pretrataron con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Durante el estudio se siguió la glucosa en sangre durante 8 h en ratas Sprague-Dawley macho no en ayunas (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al comienzo del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola y se midió la glucosa en sangre con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6, 8 h después de la administración de insulina. En el punto temporal 0 min, se inyectó a los animales insulina glargina (n=10) o NaCl isotónico por vía subcutánea (n=5). En el punto temporal 120 (minutos) los

ratones tratados con insulina glargina se aleatorizaron según la glucosa en sangre y se separaron en 2 grupos (n=5 por grupo). Los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas seguido de pruebas posteriores de Bonferroni para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 3. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. El término "Insulina glargina/Comp. A" indica la combinación de insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal y el inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p del grupo tratado con vehículo frente a los animales tratados con el inhibidor de SGLT2 se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). La glucosa en sangre entre 2 y 8 horas disminuyó significativamente en 50% en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Referencia de referencia Ejemplo 4:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre la porción de grasa corporal de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) combinado con una insulina (como implante de liberación de insulina) en comparación con la insulina (como implante de liberación de insulina) sola. Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité Ético Federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de que comenzara el estudio, se pretrataron ratas Sprague-Dawley (Crl:CD) con una única dosis de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se asemeja a una afección diabética de tipo 1. Dos veces al día, los animales recibieron administraciones orales de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5%) o este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (10 mg/kg). En grupos adicionales, se implantaron subcutáneamente 1 o 2 cartuchos de liberación de insulina en el cuello de las ratas. El inhibidor de SGLT2 se administró a animales sin o con 1 implante de insulina. El día 27, se midió la grasa corporal utilizando la técnica de RMN. Los datos se presentan como media±E.T.M. La comparación estadística se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de pruebas posteriores de Bonferroni/prueba t no pareada para comparaciones por grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 4. El término "Comp. A" denota el inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg. Los valores de P frente al control se indican mediante asteriscos y los valores de p de los animales que reciben 1 implante frente a la combinación de 1 implante y el inhibidor de SGLT2 (indicado como "Comp. A + 1 Implante") se indican mediante cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Los implantes liberadores de insulina aumentaron significativamente la porción de grasa corporal (1 implante: +83%; 2 implantes: +72%) en comparación con los controles.

La combinación de 1 implante y el inhibidor de SGLT2 (denotado como "Comp. A + 1 Implante") mostró una grasa corporal significativamente menor en comparación con las ratas que recibieron 1 implante solo.

Ejemplo 5:

El tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 con la composición farmacéutica según la invención, además de producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, puede contribuir a una situación metabólica sostenible a largo plazo. Esto se puede observar en pacientes que se están tratando durante un período más largo, p. ej., de 3 meses a 1 año o incluso de 1 a 6 años, con la composición farmacéutica según la invención y en comparación con pacientes que se tratan con insulina sola. Hay evidencia de éxito terapéutico en comparación con pacientes tratados con insulina sola si no se observa aumento en el valor de glucosa y/o HbA1c en ayunas, pero donde se observa una reducción en la tasa de eventos de hipoglucemia, variaciones de glucosa o requisito de insulina. Se obtiene evidencia adicional de éxito terapéutico si un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con una composición farmacéutica según la invención, en comparación con pacientes que se tratan con insulina optimizada sola, sufren un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (p. ej., un aumento en el valor de HbA1c a >6,5% o >7%). Por ejemplo, un estudio clínico con 30 pacientes con diabetes tipo 1 (por ejemplo, utilizando bombas de insulina o recibiendo una terapia que comprende una insulina de acción prolongada) puede explorar el efecto del inhibidor de SGLT2 (en particular, el compuesto (I.9), por ejemplo, 10 o 25 mg una vez al día) como adyuvante de insulina con respecto a la seguridad y la eficacia.

REIVINDICACIONES

1. El inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para su uso en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente que lo necesite caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 se administra con una insulina.
- 5 2. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1 caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran de manera combinada o alterna al paciente.
3. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que el paciente presenta una, dos o más de las siguientes afecciones:
 - (a) diabetes mellitus tipo 1;
 - 10 (b) necesidad de tratamiento con insulina;
 - (c) diabetes autoinmunitaria latente con aparición en adultos (DALA).
4. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado por que el paciente es un paciente que está o debe ser tratado con una insulina y muestra una, dos o más de las siguientes afecciones, incluyendo el riesgo de desarrollar tales afecciones:
 - 15 (d) hipoglucemia nocturna y/o en la madrugada;
 - (e) episodios hipoglucémicos;
 - (f) episodios hiperglucémicos;
 - (g) complicaciones cardíacas o cerebrales;
 - (h) retinopatía, en particular retinopatía proliferativa;
 - 20 (i) reacciones en el sitio de inyección, por ejemplo, trastornos de la piel o del tejido subcutáneo.
5. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paciente es un individuo diagnosticado de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal y/o en donde el paciente es un paciente en el que está contraindicado un aumento de peso.
- 25 6. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado por que la cantidad del inhibidor de SGLT2 es de 1 a 25 mg al día.
7. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado por que el paciente es un paciente para el que se recomienda una disminución de la dosis de insulina.
- 30 8. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado por que la dosis de insulina se reduce con respecto a una monoterapia de dicha insulina.
9. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado por que el paciente presenta un control glucémico insuficiente, en particular a pesar del tratamiento con una insulina, por ejemplo, a pesar de una dosis máxima recomendada o tolerada de monoterapia con la insulina.
- 35 10. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la insulina se selecciona del grupo que consiste en insulina normal, insulina humana, insulinas con zinc y análogos de insulina.
11. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la insulina se selecciona del grupo que consiste en:
 - insulinas de acción rápida,
 - 40 - insulinas de acción corta,
 - insulinas de acción intermedia,
 - insulinas de acción prolongada,
 incluyendo mezclas de las mismas.
- 45 12. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la insulina se selecciona del grupo que consiste en insulina glargina, insulina detemir, insulina degludec, insulina

lispro pegilada e insulina glargina amidada.

13. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la insulina es parte de una terapia basal con insulina.
- 5 14. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizado por que el método es una terapia de primera línea, segunda línea o tercera línea, o terapia combinada inicial o complementaria o terapia de reemplazo.
- 10 15. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende un agente antidiabético adicional seleccionado del grupo que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-4, por ejemplo, linagliptina y análogos de amilina, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los agentes mencionados anteriormente.
- 15 16. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 15, en donde una composición farmacéutica comprende el inhibidor de SGLT2 y la insulina.
17. El inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 16, en donde la composición farmacéutica es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial del inhibidor de SGLT2 y la insulina.

Figura 1a

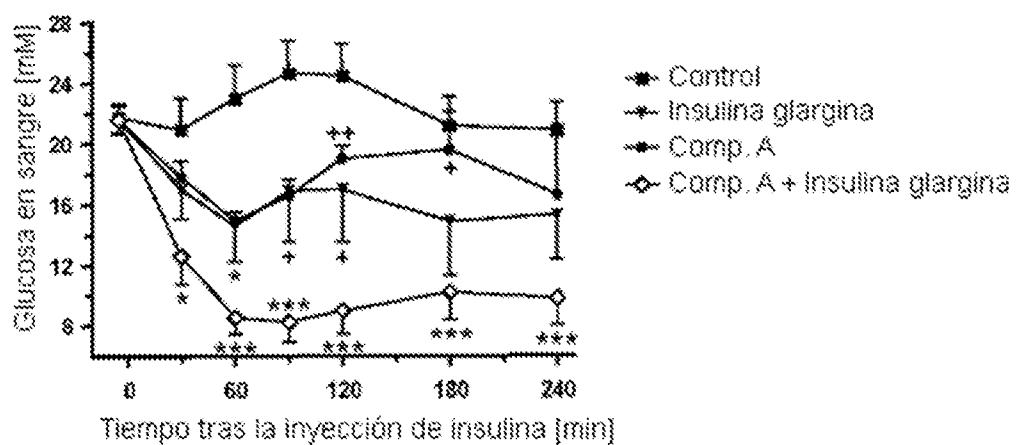


Figura 1b

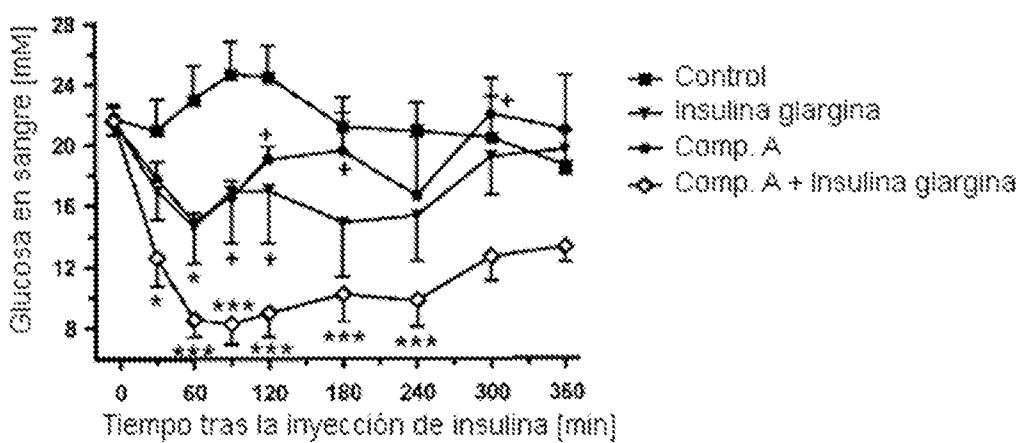


Figura 2a

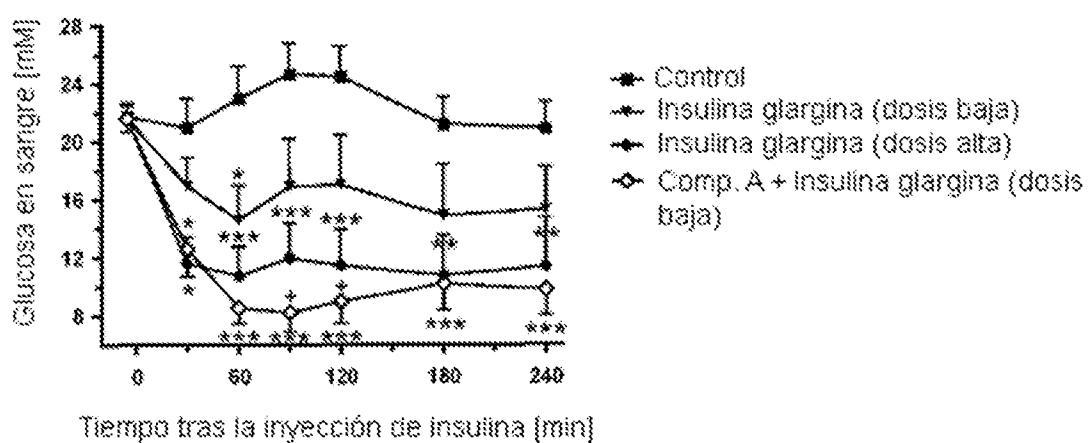


Figura 2b

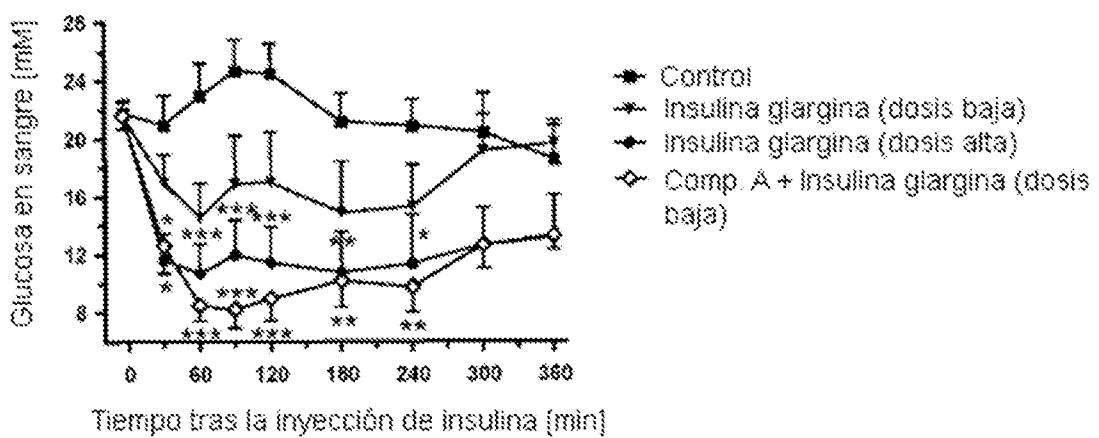


Figura 3

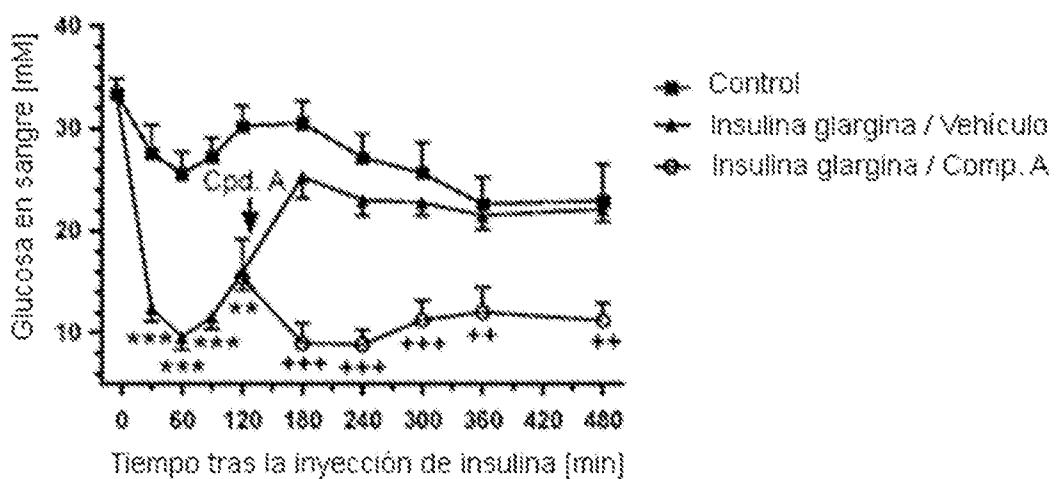


Figura 4

