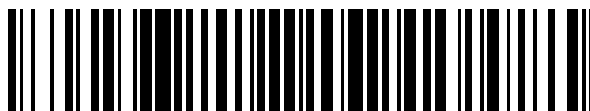


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 123**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01) A61P 27/12	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61P 1/18	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61P 5/50	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 13/00	(2006.01)	
A61P 15/08	(2006.01)	
A61P 17/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2011** **E 20173801 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023** **EP 3725325**

54 Título: **Terapia para la diabetes**

30 Prioridad:

24.06.2010 EP 10167243

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2023

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, THOMAS;
MARK, MICHAEL y
THOMAS, LEO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 953 123 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

Terapia para la diabetes

La presente invención se refiere a un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, para prevenir, retardar la progresión, retrasar o tratar la diabetes mellitus tipo 1 o la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) por administración subcutánea.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

Las referencias a métodos de tratamiento médico en la siguiente descripción deben interpretarse como referencias a los respectivos compuestos, composiciones farmacéuticas, combinaciones, medicamentos, etc. de la presente invención para uso en esos métodos.

La presente descripción se refiere a métodos para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, en especial la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (p. ej., complicaciones diabéticas), que comprenden la administración combinada de insulina de larga duración de acción (tal como, p. ej., insulina glargina o insulina detemir) y un determinado inhibidor de DPP-4, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos componentes activos, y a determinados usos de las mismas.

Además, la presente descripción se refiere a un método para mejorar el control glucémico y/o prevenir, reducir el riesgo de, aminorar el avance de, retrasar el inicio o tratar complicaciones de la diabetes mellitus, tales como enfermedades micro y macrovasculares (p. ej., nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cerebro- o cardiovasculares, tales como p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular u hospitalización), en un paciente que lo necesite (diabetes de tipo 1, LADA o, en particular, paciente con diabetes de tipo 2) que comprende la administración combinada (p. ej., separada, simultánea o secuencial de una insulina de larga duración de acción (tal como p. ej., insulina glargina o insulina detemir) y un determinado inhibidor de DPP-4.

Por otra parte, la presente descripción se refiere a un determinado inhibidor de DPP-4 para uso terapéutico subcutáneo o transdérmico (sistémico), en particular para tratar y/o prevenir las enfermedades metabólicas descritas en la presente memoria.

Más aún, la presente descripción se refiere a un determinado inhibidor de DPP-4 para administración subcutánea (en particular para inyección subcutánea), p. ej., una vez al día, cada dos días, tres veces por semana, dos veces por semana o una vez por semana, preferiblemente menos de una vez al día.

Más aún, la presente descripción se refiere a un determinado inhibidor de DPP-4 para administración transdérmica, p. ej., una vez al día, cada dos días, tres veces por semana, dos veces por semana o una vez por semana, preferiblemente menos de una vez al día.

Además, la presente descripción se refiere a un dispositivo de suministro parenteral (preferiblemente subcutáneo), preferiblemente un dispositivo de inyección subcutánea, que puede ser con o sin aguja (p. ej. un bolígrafo inyector basado en aguja o un inyector a presión/sin aguja), que contiene insulina de larga duración de acción y un determinado inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente descripción se refiere a un dispositivo de suministro transdérmico (p. ej., un gel o parche transdérmico) que contiene insulina de larga duración de acción y un determinado inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente descripción se refiere a los inhibidores de DPP-4 y/o la insulina de larga duración de acción, cada uno como se define en la presente memoria, para uso en las terapias de combinación descritas en la presente memoria.

La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad común crónica y progresiva que surge de una compleja fisiopatología que implica los efectos endocrinos dobles de resistencia a la insulina y secreción deteriorada de insulina con la consecuencia de que no se cumplen las demandas requeridas para mantener los niveles de glucosa en el plasma en el intervalo normal. Esto conduce a hiperglucemia crónica y se asocia con complicaciones micro y macrovasculares o daños crónicos, tales como p. ej., nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética, o complicaciones macrovasculares (p. ej., cardio o cerebrovasculares). El componente vascular de la enfermedad juega un papel significativo, pero no es el único factor en el espectro de trastornos asociados con la diabetes. La alta frecuencia de complicaciones conduce a una reducción significativa de la expectativa de vida. La diabetes es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión en los adultos, insuficiencia renal y amputación en el mundo industrializado debido a las complicaciones inducidas por la diabetes, y está asociada con un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

El tratamiento de la diabetes de tipo 2 normalmente empieza con dieta y ejercicio, seguido de la monoterapia antidiabética oral, y aunque la monoterapia convencional inicialmente puede controlar la glucosa en la sangre en algunos pacientes, está asociada, sin embargo, con una alta tasa de fracaso secundario. Las limitaciones de la terapia con un solo agente para mantener el control glucémico se pueden superar, al menos en algunos pacientes y durante un periodo de tiempo limitado, combinando múltiples fármacos para lograr reducciones del nivel de glucosa en la

sangre que no pueden mantenerse con la terapia a largo plazo con un solo agente. Los datos disponibles apoyan la conclusión de que en la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2, la monoterapia actual fracasará y será necesario el tratamiento con múltiples fármacos.

Pero debido a que la diabetes de tipo 2 es una enfermedad progresiva, incluso los pacientes con respuestas iniciales buenas a la terapia de combinación convencional, finalmente necesitarán un aumento de la dosificación u otro tratamiento con insulina, porque es muy difícil mantener estable el nivel de glucosa en la sangre durante un periodo de tiempo largo. Aunque la terapia de combinación que existe tiene la capacidad de potenciar el control glucémico, no está exenta de limitaciones (en especial con respecto a la eficacia a largo plazo). Además, las terapias tradicionales pueden presentar un mayor riesgo de efectos secundarios, tales como hipoglucemia o aumento de peso, que pueden comprometer su eficacia y aceptabilidad.

En consecuencia, para muchos pacientes, estas terapias con fármacos existentes dan como resultado el deterioro progresivo del control metabólico a pesar del tratamiento, y no controlan suficientemente el estado metabólico, en especial a largo plazo, y por lo tanto no pueden alcanzar y mantener el control glucémico en la fase avanzada o tardía de la diabetes de tipo 2, incluyendo la diabetes con control glucémico inadecuado a pesar de la medicación antidiabética oral o no oral, convencional.

Por lo tanto, aunque el tratamiento intensivo de la hiperglucemia puede reducir la incidencia de daños crónicos, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen estando inadecuadamente tratados, en parte debido a limitaciones en la eficacia a largo plazo, la tolerancia y la inconveniencia de la dosificación de las terapias antihiperglucémicas convencionales.

Esta alta incidencia de fracaso terapéutico es un factor principal que contribuye a la alta tasa de complicaciones o daños crónicos asociados con la hiperglucemia a largo plazo (incluyendo complicaciones micro y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética, o complicaciones cerebro o cardiovasculares, tales como p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte) en pacientes con diabetes de tipo 2.

Los fármacos antidiabéticos orales usados convencionalmente en la terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadido)) incluyen, sin limitarse a ellos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas, glinidas e inhibidores de la α -glucosidasa.

Los fármacos antidiabéticos no orales (típicamente inyectados) usados convencionalmente en terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadida)) incluyen, sin limitarse a ellos, GLP-1 o análogos de GLP-1, e insulina o análogos de insulina.

Sin embargo, el uso de estos agentes antidiabéticos o antihiperglucémicos convencionales se puede asociar con varios efectos adversos. Por ejemplo, la metformina se puede asociar con acidosis láctica o efectos secundarios gastrointestinales; las sulfonilureas, glinidas e insulina o análogos de insulina se pueden asociar con hipoglucemia y aumento de peso; las tiazolidinodionas se pueden asociar con edema, fractura ósea, aumento de peso e insuficiencia cardíaca/efectos cardíacos; y los bloqueadores de alfa-glucosidasa y análogos de GLP-1 o GLP-1 se pueden asociar con efectos adversos gastrointestinales (p. ej. dispepsia, flatulencia o diarrea, o náuseas o vómitos).

Por lo tanto, sigue siendo necesario en la técnica proporcionar terapias antidiabéticas eficaces, seguras y tolerables.

Además, en la terapia de la diabetes de tipo 2, para tratar la afección de forma eficaz, es necesario evitar complicaciones inherentes a la afección y retrasar el avance de la enfermedad.

Además, dentro de la terapia de la diabetes tipo 2, se necesitan mejoras sostenidas en el fenotipo diabético, el control glucémico y/o metabólico y/o el perfil de glucosa (en sangre) (preferiblemente a largo plazo y/o durante el tratamiento crónico).

Más aún, sigue siendo necesario que los tratamientos antidiabéticos no solo prevengan las complicaciones a largo plazo que se encuentran a menudo en las fases avanzadas de la enfermedad, sino que también sean una opción terapéutica en aquellos pacientes con diabetes que hayan desarrollado o tengan riesgo de desarrollar complicaciones de desarrollo, tales como insuficiencia renal.

Por otra parte, sigue siendo necesario proporcionar prevención o reducción de riesgo para los efectos adversos asociados con terapias antidiabéticas convencionales.

La enzima DPP-4 (dipeptidilpeptidasa IV), también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida porque conduce a la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de una serie de proteínas que tienen en su extremo N-terminal un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los agentes inhibidores de DPP-4 interfieren con el nivel plasmático de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Por ejemplo, se describen los inhibidores de DPP-4 y sus usos en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO 2007/014886; WO

2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761 o WO 2009/121945.

La insulina de larga duración de acción dentro del alcance de esta descripción, se refiere a una formulación de insulina o análogo de insulina que normalmente empieza a funcionar en aproximadamente 1-6 horas y normalmente es eficaz durante hasta 24 horas o más (p. ej. hasta 36 horas). La insulina de larga duración de acción normalmente proporciona un nivel continuo de actividad de insulina (durante hasta 24-36 horas) y normalmente opera con una fuerza máxima (con perfil de acción plano) después de aproximadamente 8-12 horas, a veces más. La insulina de larga duración de acción normalmente se administra por la mañana o antes de acostarse. Los ejemplos de insulina de larga duración de acción pueden incluir, pero no se limitan a, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec, que son análogos de insulina, e insulina ultralenta, que es insulina humana regular formulada para la absorción lenta. La insulina de larga duración de acción es adecuada para proporcionar requisitos de insulina basal, en lugar de prandial (p. ej. para controlar la hiperglucemia). La insulina de larga duración de acción se puede administrar típicamente en un intervalo de dos veces o una vez al día, tres veces a la semana hasta una vez a la semana (insulina de acción ultraprolongada). La vía de administración de la insulina puede incluir, pero sin limitar, suministro invasivo (tal como p. ej., por vía parenteral, preferiblemente por inyección subcutánea) o suministro no invasivo (tal como p. ej. vía oral, bucal/sublingual, pulmonar, intranasal o transdérmica (p. ej. por iontoforesis, sonoforesis o vehículos vesiculares)), siendo preferida la insulina de larga duración de acción inyectable por vía subcutánea.

En una realización, la insulina de larga duración de acción de esta descripción se refiere a cualquier insulina basal conocida en la técnica, preferiblemente que tenga un perfil de liberación basal. Un perfil de liberación basal se refiere a la cinética, cantidad y velocidad de liberación de la insulina o análogo de insulina de la formulación a la circulación sistémica del paciente. En una gráfica de los niveles de insulina plasmática media del paciente a lo largo del tiempo, un perfil de liberación basal típicamente tiene un pico mínimo (a menudo denominado un "perfil sin picos" o "perfil plano") y libera la insulina de forma lenta y continua durante un periodo de tiempo prolongado.

En una realización adicional, la insulina de larga duración de acción es un derivado acilado de insulina humana. Los derivados de insulina acilados pueden ser aquellos en los que un grupo lipófilo está unido al resto de lisina en la posición B29. Un producto comercial es Levemir® que comprende Lys^{B29}(N^ε-tetradecanoil)-des(B30)-insulina humana (véase, insulina detemir). Otro ejemplo es N^εB29-(N^α-(ω-carboxipentadecanoil)-L-γ-glutamil)-des(B30)-insulina humana (véase, insulina degludec).

En una realización adicional, la insulina de larga duración de acción es la que comprende aminoácidos con carga positiva, tales como Arg, unidos al extremo C-terminal de la cadena B. Un producto comercial es Lantus® que comprende Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-insulina humana (véase, insulina glargina).

La insulina glargina (comercializada como LANTUS® por Sanofi-Aventis) está aprobada y comercializada para la administración subcutánea una vez al día. La insulina glargina proporciona una actividad de disminución de la glucosa relativamente constante, a lo largo de un periodo de 24 h y se puede administrar en cualquier momento durante el día con la condición de que se administre cada día a la misma hora.

La insulina detemir (comercializada como LEVEMIR® por Novo Nordisk) está aprobada y comercializada para la administración subcutánea dos veces al día o una vez al día, preferiblemente con la cena o al acostarse.

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

Además, otros ejemplos de insulina de larga duración de acción pueden incluir, sin limitarse a ellos,

- insulina lispro PEGilada con derivados de polietilenglicol de alto peso molecular, en especial como se describe en el documento WO 2009/152128 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria), tal como p. ej. el compuesto lispro de insulina PEGilada de fórmula P-[(A)-(B)], o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que A es la cadena A de la insulina lispro, B es la cadena B de la 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 la que A y B están adecuadamente entrecruzadas y P está unido por un enlace covalente uretano al grupo epsilon-amino de la lisina de la posición 28 de B;

- insulina glargina amidada en especial en forma de Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-NH₂ insulina humana (amida de la insulina glargina, es decir el extremo C de la cadena B de la insulina glargina está amidado) como se describe en los documentos WO 2008/006496 o WO 2008/006496 (cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria);

- Lys^{B29}(N^ε-litocolil-γ-Glu)-des(B30)-insulina humana o N^εB29-ω-carboxipentadecanoil-γ-amino-butanoil-des(B30)-insulina humana; o

- análogos de insulina amidada como se describen en el documento WO 2009/087082 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria), en especial uno seleccionado de la reivindicación 14, o en el documento

WO 2009/087081 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria), en especial uno seleccionado de la reivindicación 16.

Los análogos de insulina de larga duración de acción se dan típicamente como terapia antidiabética básica en la diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1 o diabetes autoinmune latente con inicio en adultos (LADA) para controlar el azúcar en la sangre cuando no se produce ingestión de alimento. Como se ha mencionado antes, este tipo de insulina proporciona un nivel continuo de actividad de insulina durante hasta 36 horas. La insulina de larga duración de acción actúa con fuerza máxima 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 ganancia de peso o un mejor control metabólico que posiblemente produzca menos complicaciones diabéticas tardías, tales como problemas en los ojos, riñones o pies, e infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte. Los inhibidores de DPP-4 son un grupo diverso de antidiabéticos, que sin embargo también funcionan por mecanismos de aumento de insulina y limitados en células β todavía en funcionamiento para desencadenar la secreción endógena de insulina. Los inhibidores de DPP-4 disminuyen los niveles de glucagón y reducen los picos de glucosa posprandial durante la ingestión de alimento mediante el aumento de GLP-1 y mecanismos posteriores. La combinación de estos dos principios es un procedimiento favorable para controlar eficazmente los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales. Además, mediante los modos complementarios de acción, se pueden lograr y/o mantener a lo largo del tiempo una mejor tolerancia a la glucosa, un mejor estado metabólico (glucémico) y/o una eficacia sostenible. La linagliptina es el único inhibidor de DPP-4 que demuestra un perfil farmacocinético superior (p. ej., semivida de hasta 72 h, unión estequiométrica reversible a la proteína DPP-4) para ser administrada potencialmente una vez al día, cada dos días o incluso cada más tiempo. Además, se ha mostrado que diferentes sustratos de DPP-4 (p. ej. SDF-1, BNP) tienen semividas más largas y acciones más duraderas después de la inhibición de DPP-4 y por lo tanto tienen potencialmente un beneficio adicional para las consecuencias cardiovasculares. Por lo tanto, se considera que la combinación de linagliptina con insulina de acuerdo con esta descripción disminuye más las complicaciones macrovasculares en fases tardías.

En la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c, el producto de la glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina, es de importancia excepcional. Puesto que su formación depende esencialmente de la concentración de azúcar en la sangre y del tiempo de vida de los eritrocitos, la concentración de HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en la sangre", refleja la concentración media de azúcar en la sangre de las 4-12 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuya concentración de HbA1c se haya controlado bien durante un tiempo largo mediante un tratamiento de diabetes más intensivo (es decir <6,5% de la hemoglobina total en la muestra) están significativamente mejor protegidos de la microangiopatía diabética. Los tratamientos disponibles para la diabetes pueden dar al diabético una mejora media en su concentración de HbA1c del orden de 1,0-1,5%. Esta reducción de la concentración de HbA1c no es suficiente para llevar a todos los diabéticos al intervalo diana deseado de <7,0%, preferiblemente <6,5% y más preferiblemente <6% de HbA1c.

Dentro del alcance de esta descripción, el control glucémico inadecuado o insuficiente significa, en particular, una afección en la que los pacientes presentan valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 7,0%, incluso más preferiblemente por encima de 7,5%, en especial por encima de 8%. Una realización de pacientes con control glucémico inadecuado o insuficiente incluye, sin estar limitado, pacientes que tienen un valor de HbA1c de 7,5 a 10% (o, en otra realización, de 7,5 a 11%). Una sub-realización especial de pacientes controlados de forma inadecuada se refiere a pacientes con poco control glucémico, incluyendo, pero sin limitar, pacientes que tienen un valor de HbA1c \geq 9%.

En el control glucémico, además de la mejora de la concentración de HbA1c, otros objetivos terapéuticos recomendados para pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 son la mejora de las concentraciones de glucosa en el plasma en ayunas (GPA) y de glucosa en el plasma posprandial (GPP) hasta normales o tan cerca de las normales como sea posible. Son intervalos diana deseados recomendados de glucosa preprandial en plasma (en ayunas) 70-130 mg/dl (ó 90-130 mg/dl) o <110 mg/dl, y de glucosa posprandial en plasma a las 2 horas <180 mg/dl o <140 mg/dl.

En una realización, los pacientes con diabetes dentro del alcance de esta descripción, pueden incluir pacientes que no han sido tratados previamente con un fármaco antidiabético (pacientes sin tratamiento antidiabético previo). En consecuencia, en una realización, las terapias descritas en la presente memoria se pueden usar en pacientes sin tratamiento previo. En otra realización, los pacientes con diabetes dentro del alcance de esta descripción, pueden incluir pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en fase avanzada o tardía (incluyendo pacientes en los que fracasa la terapia antidiabética convencional), tales como, p. ej. pacientes con control glucémico inadecuado que toman uno, dos o más fármacos antidiabéticos convencionales orales y/o no orales como se definen en la presente memoria, tales como p. ej., pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la (mono)terapia con metformina, un tiazolidinadiona (en particular pioglitazona), una sulfonilurea, una glinida, GLP-1 o análogo de GLP-1, insulina o análogo de insulina, o un inhibidor de α -glucosidasa, o a pesar de la terapia de combinación doble con metformina/sulfonilurea, metformina/tiazolidinadiona (en particular pioglitazona), sulfonilurea/inhibidor de α -glucosidasa, pioglitazona/sulfonilurea, metformina/insulina, pioglitazona/insulina o sulfonilurea/insulina. Por lo tanto, en una realización, las terapias descritas en la presente memoria se pueden usar en pacientes que han probado la terapia, p. ej., con medicación antidiabética oral y/o no oral convencional de un fármaco o combinación doble o triple, como se menciona en la presente memoria.

Una realización adicional de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta descripción se refiere a pacientes inelegibles para terapia con metformina, incluyendo

5 - pacientes para los que la terapia con metformina está contraindicada, por ejemplo pacientes que tienen una o más contraindicaciones frente a la terapia con metformina según la ficha técnica, tal como por ejemplo pacientes con al menos una contraindicación seleccionada de:

- enfermedad renal, insuficiencia renal o disfunción renal (p. ej., como especifica la información del producto de la metformina aprobada localmente), deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda, acidosis metabólica aguda o crónica, intolerancia hereditaria a la galactosa;

y

10 - pacientes que padecen uno o más efectos secundarios intolerables atribuidos a la metformina, particularmente efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina tales como, por ejemplo, pacientes que padecen al menos un efecto secundario gastrointestinal seleccionado de:

náuseas,

vómitos,

15 diarrea,

gases intestinales, e

incomodidad abdominal grave.

Una realización adicional de los pacientes diabéticos que se pueden tratar con las terapias de esta descripción, puede incluir, sin limitación, los pacientes diabéticos para los que la terapia con metformina normal no es adecuada, tales como p. ej. los pacientes diabéticos que necesitan una terapia con metformina de dosis reducida, debido a una menor tolerancia, intolerancia o contraindicación frente a la metformina, o debido a una función renal deteriorada/reducida (levemente) (incluyendo pacientes mayores, tales como p. ej., ≥ 60 -65 años).

25 Otra realización de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta descripción se refiere a pacientes que tienen enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal leve, moderada y grave), por ejemplo, como lo sugieren los niveles elevados de creatinina en el suero (por ejemplo, niveles de creatinina en el suero por encima del límite superior normal para su edad, por ejemplo ≥ 130 -150 $\mu\text{mol/l}$, o $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 136 $\mu\text{mol/l}$) en hombres y $\geq 1,4$ mg/dl (≥ 124 $\mu\text{mol/l}$) en mujeres) o un aclaramiento de creatinina anormal (por ejemplo, tasa de filtración glomerular (GFR) ≤ 30 -60 ml/min).

30 En este contexto, como ejemplo más detallado, un aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $\leq 1,7$ mg/dl en hombres y de $\leq 1,5$ mg/dl en mujeres), por ejemplo, puede sugerir insuficiencia renal leve; puede sugerir una insuficiencia renal moderada, por ejemplo, un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl en hombres y de $>1,5$ a $\leq 2,5$ mg/dl en mujeres); y puede sugerir una disfunción renal grave, por ejemplo, un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $>3,0$ mg/dl en hombres y de $>2,5$ mg/dl en mujeres). Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal requieren diálisis (p. ej., hemodiálisis o diálisis peritoneal).

40 Para otro ejemplo más detallado, los pacientes con enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal, incluyen pacientes con insuficiencia o disfunción renal crónica, que se pueden estratificar de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (GFR, ml/min/1,73 m²) en 5 fases de la enfermedad: fase 1 caracterizada por la GFR normal ≥ 90 y además albuminuria persistente o enfermedad renal estructural o hereditaria conocida; fase 2 caracterizada por una reducción leve de la GFR (GFR 60-89) que describe insuficiencia renal leve; fase 3 caracterizada por una reducción moderada de la GFR (GFR 30-59) que describe insuficiencia renal moderada; fase 4 caracterizada por una reducción grave de la GFR (GFR 15-29) que describe insuficiencia renal grave; y fase terminal 5 caracterizada por requerir diálisis o GFR <15 que describe insuficiencia renal establecida (enfermedad renal terminal, ERT).

45 Una realización adicional de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta descripción se refiere a pacientes con diabetes de tipo 2 con o en riesgo de desarrollar complicaciones renales, tales como nefropatía diabética (incluyendo insuficiencia renal crónica y progresiva, albuminuria, proteinuria, retención de líquidos en el cuerpo (edema) y/o hipertensión).

50 En una realización adicional, los pacientes dentro de la presente descripción pueden incluir diabetes tipo 1, LADA o, particularmente, pacientes con diabetes tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso.

Dentro del alcance de la presente descripción, ahora se ha encontrado que determinados inhibidores de DPP-4 como se definen en la presente memoria, así como combinaciones farmacéuticas, composiciones o usos combinados de acuerdo con esta descripción, de estos inhibidores de DPP-4 e insulina de larga duración de acción (tal como p. ej., insulina

glargina, insulina detemir o insulina degludec) como se define en la presente memoria, tienen propiedades que los hacen adecuados para los propósitos de esta descripción y/o para satisfacer una o más de las necesidades anteriores.

5 La presente descripción se refiere, por lo tanto, a una combinación que comprende un determinado inhibidor de DPP-4 (en particular BI 1356) y una insulina de larga duración de acción (tal como p. ej., insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec), cada uno como se define en la presente memoria, en particular para el uso simultáneo, separado o secuencial en las terapias descritas en la presente memoria.

La presente descripción se refiere además a un cierto inhibidor de DPP-4 (particularmente BI 1356) en combinación con una insulina de larga duración de la acción (tal como, por ejemplo, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec), cada una como se define en el presente documento, para uso en las terapias descritas aquí.

10 La presente descripción se refiere además a un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, en especial la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (p. ej. complicaciones diabéticas) que comprende la administración combinada (p. ej. simultánea, separada o secuencial) de una cantidad eficaz de una insulina de larga duración de acción (tal como p. ej. insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec) como se define en la presente memoria y una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria,
15 al paciente (en particular paciente humano) que lo necesita, tal como, p. ej., un paciente como se describe en la presente memoria.

La presente descripción se refiere además a al menos uno de los siguientes métodos:

20 - prevenir, aminorar el avance, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica, tal como p. ej., la diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia postabsorción, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación crónica sistémica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, síndrome del ovario poliquístico y/o síndrome metabólico;

25 - mejorar y/o mantener el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial, la glucosa plasmática postabsorción y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;

- prevenir, aminorar, retrasar o revertir el avance desde la prediabetes, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA), resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;

30 - prevenir, reducir el riesgo, aminorar el avance, retrasar o tratar complicaciones de la diabetes mellitus tales como enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, micro o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardio o cerebrovasculares, isquemia de tejidos, pie diabético o úlcera, aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad arterial periférica oclusiva, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca,
35 trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular y/o accidente cerebrovascular;

- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal y/o la grasa en el hígado y/o la grasa intra-mioclular o prevenir un aumento de peso corporal y/o grasa corporal y/o grasa en el hígado y/o grasa intra-mioclular o facilitar una reducción de peso corporal y/o grasa corporal;

40 - prevenir, aminorar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar, conservar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o estimular y/o restablecer o proteger la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;

45 - prevenir, aminorar, retrasar o tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluyendo esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o fibrosis hepática (tal como p. ej. prevenir, aminorar el avance, retrasar, atenuar, tratar o revertir la esteatosis hepática, inflamación (hepática) y/o acumulación anormal de grasa hepática);

- prevenir, aminorar el avance, retrasar o tratar la diabetes de tipo 2 en la que fracasa la monoterapia o terapia de combinación antidiabética convencional;

50 - lograr una reducción en la dosis del medicamento antidiabético convencional necesario para el efecto terapéutico adecuado;

- reducir el riesgo de efectos adversos asociados con medicación antidiabética convencional (p. ej., hipoglucemia o ganancia de peso); y/o

- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;

en un paciente que lo necesite (tal como p. ej. un paciente como se describe en la presente memoria), comprendiendo dicho método la administración combinada (p. ej., simultánea, separada o secuencial) de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria.

- 5 La presente descripción se refiere además a un determinado inhibidor de DPP-4 (en particular BI 1356) como se define en la presente memoria para el uso subcutáneo o transdérmico en las terapias descritas en la presente memoria.

- 10 La presente descripción se refiere además a un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, en especial la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (p. ej., complicaciones diabéticas) que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos como se describe en la presente memoria, al paciente (en particular paciente humano) que lo necesite (tal como p. ej., un paciente como se describe en la presente memoria), en el que la administración del inhibidor de DPP-4 y opcionalmente de uno o más agentes terapéuticos distintos, es por vía parenteral, tal como p. ej., subcutánea o transdérmica.

- 15 La presente descripción se refiere además al uso de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, para fabricar una composición farmacéutica para uso subcutáneo en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno o afección metabólicos, tales como se describe p. ej. en la presente memoria, en especial la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (p. ej., complicaciones diabéticas).

La presente descripción se refiere además a al menos uno de los siguientes métodos:

- 20 - prevenir, aminorar el avance, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica, tal como p. ej., la diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia postabsorción, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación crónica sistémica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, síndrome del ovario poliquístico y/o síndrome metabólico;
- 25 - mejorar y/o mantener el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial, la glucosa plasmática postabsorción y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
- prevenir, aminorar, retrasar o revertir el avance desde la prediabetes, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA), resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;
- 30 - prevenir, reducir el riesgo, aminorar el avance, retrasar o tratar complicaciones de la diabetes mellitus tales como enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, micro o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardio o cerebrovasculares, isquemia de tejidos, pie diabético o úlcera, aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable,
- 35 angina de pecho estable, enfermedad arterial periférica oclusiva, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular y/o accidente cerebrovascular;
- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal y/o la grasa intramiocelular o prevenir un aumento del peso corporal y/o la grasa corporal y/o la grasa intramiocelular o facilitar una reducción del peso corporal y/o la grasa corporal y/o la grasa intramiocelular;
- 40 - prevenir, aminorar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar, conservar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o estimular y/o restablecer o proteger la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- 45 - prevenir, aminorar, retrasar o tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluyendo esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o fibrosis hepática (tal como p. ej. prevenir, aminorar el avance, retrasar, atenuar, tratar o revertir la esteatosis hepática, inflamación (hepática) y/o acumulación anormal de grasa hepática);
- prevenir, aminorar el avance, retrasar o tratar la diabetes de tipo 2 en la que fracasa la monoterapia o terapia de combinación antidiabética convencional;
- 50 - lograr una reducción en la dosis del medicamento antidiabético convencional necesario para el efecto terapéutico adecuado;
- reducir el riesgo de efectos adversos asociados con medicación antidiabética convencional (p. ej., hipoglucemia o ganancia de peso); y/o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la

insulina;

5 en un paciente que lo necesite (tal como p. ej. un paciente como se describe en la presente memoria), comprendiendo dicho método la administración parenteral, preferiblemente subcutánea o transdérmica, de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos como se describe en la presente memoria.

Además, la presente descripción se refiere a la combinación de acuerdo con esta descripción, que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para la administración parenteral, en particular subcutánea o transdérmica, de uno o ambos de los componentes activos al paciente que lo necesite.

10 Además, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que comprende

un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria,

una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria,

y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables,

15 siendo dicha composición para la administración subcutánea al paciente que lo necesite, p. ej. por inyección.

Además, la presente descripción se refiere a la combinación de acuerdo con esta descripción, que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención (incluyendo aminoración del avance o retraso del inicio) de enfermedades metabólicas como se definen en la presente memoria, en particular la diabetes (en especial, diabetes de tipo 2 o afecciones relacionadas con la misma, incluyendo complicaciones diabéticas), opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos como se describen en la presente memoria.

Además, la presente descripción se refiere al uso de una combinación de acuerdo con esta descripción que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para fabricar un medicamento para uso en un método terapéutico como se describe en lo que antecede o en lo sucesivo.

Además, la presente descripción se refiere a una combinación de acuerdo con esta descripción, que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para uso en un método terapéutico como se describe en lo que antecede o en lo sucesivo.

Además, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento y/o prevención (incluyendo aminoración del avance o retraso del inicio) de una enfermedad metabólica, en particular la diabetes (en especial la diabetes de tipo 2) o afecciones relacionadas con la misma, incluyendo complicaciones diabéticas, que comprende administrar al paciente que lo necesite (tal como p. ej., un paciente como se describe en la presente memoria) una combinación de acuerdo con esta descripción, que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria y una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria.

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método como se describe aquí en lo que antecede y en lo sucesivo, comprendiendo dicho método administrar al paciente el inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinado con una o más de otras sustancias activas (que se pueden seleccionar p. ej. de las mencionadas en la presente memoria, tales como p. ej. metformina o pioglitazona), en combinación (p. ej. de forma separada, simultánea o secuencial) con una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria.

Además, la presente descripción se refiere a una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria para uso en un método como se describe en lo que antecede y en lo sucesivo, comprendiendo dicho método administrar al paciente la insulina de larga duración de acción, opcionalmente combinada con una o más de otras sustancias activas (que se pueden seleccionar p. ej. de las mencionadas en la presente memoria, tales como p. ej. metformina o pioglitazona), en combinación (p. ej. de forma separada, simultánea o secuencial) con un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria.

Además, la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para fabricar un medicamento para uso en combinación con una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para tratar y/o prevenir (incluyendo aminorar el avance o retrasar el inicio) enfermedades metabólicas, en particular la diabetes (en especial la diabetes de tipo 2) y afecciones relacionadas con la misma, incluyendo complicaciones diabéticas.

Además, la presente descripción se refiere al uso de una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria, para fabricar un medicamento para uso en combinación con un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, para tratar y/o prevenir (incluyendo aminorar el avance o retrasar el inicio) enfermedades

metabólicas, en particular la diabetes (en especial la diabetes de tipo 2) o afecciones relacionadas con la misma, incluyendo complicaciones diabéticas.

Además, la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas (tales como p. ej. metformina o pioglitazona), para fabricar un medicamento para uso en combinación con una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria para tratar y/o prevenir (incluyendo aminorar el avance o retrasar el inicio) enfermedades metabólicas, en particular la diabetes (en especial la diabetes de tipo 2) o afecciones relacionadas con la misma, incluyendo complicaciones diabéticas.

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un tratamiento de combinación de acuerdo con la descripción, en un paciente que lo necesite (tal como, p. ej., un paciente como se describe en la presente memoria).

Además, la presente descripción se refiere a una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria para uso en un tratamiento de combinación de acuerdo con la descripción, en un paciente que lo necesite (tal como, p. ej., un paciente como se describe en la presente memoria).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas (tales como p. ej. metformina o pioglitazona), para uso en un tratamiento de combinación de acuerdo con la descripción en un paciente que lo necesite.

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, para uso en un método como se describe en lo que antecede y en lo sucesivo, comprendiendo dicho método administrar al paciente el inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas (que se pueden seleccionar p. ej. de las mencionadas en la presente memoria, tales como p. ej. metformina o pioglitazona).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de, aminorar la progresión, retrasar o tratar la ganancia de peso asociada con la terapia con una insulina de larga duración de acción como se define en esta memoria, comprendiendo preferiblemente dicho método administrar el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción al paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de, aminorar la progresión, retrasar o tratar un aumento de peso corporal y/o grasa corporal y/o grasa intramiocelular que puede estar asociado con la terapia con una insulina de larga duración de acción, comprendiendo preferiblemente dicho método administrar el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción al paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método para mejorar la composición de la grasa corporal y/o los parámetros de obesidad que pueden estar asociados con la terapia con una insulina de larga duración de acción, comprendiendo preferiblemente dicho método administrar el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción al paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso).

Además, la descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 y una insulina de larga duración de acción cada uno de los cuales es como se ha definido aquí para uso en un método para mejorar el fenotipo diabético, mejorar el control glucémico y/o metabólico, mejorar el perfil de glucosa (en sangre) (p. ej. mejorar el control de los niveles de glucosa en ayunas y/o posprandial) y/o mejorar la supresión de glucagón (p. ej. a largo plazo y/o durante el tratamiento crónico), comprendiendo preferiblemente dicho método administrar el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción al paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método para ahorrar o reducir la cantidad de insulina de larga duración de acción, como se ha definido en esta memoria, requerida para tratamiento terapéutico eficaz y/o seguro, comprendiendo dicho método administrar el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción al paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso).

Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe en esta memoria, comprendiendo dicho uso añadir el inhibidor de DPP-4 a insulina de larga duración de acción como se describe en esta memoria a solas o en combinación con uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea), p. ej. para mejorar el control glucémico en un paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso) que puede estar controlado inadecuadamente con insulina a solas o en combinación con uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea).

- Además, la descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 y una insulina de larga duración de acción cada uno de los cuales es como se ha definido aquí para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe en esta memoria, comprendiendo dicho uso añadir el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción a uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea), p. ej. para
- 5 mejorar el control glucémico en un paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso) que puede estar controlado inadecuadamente con uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea).
- Además, la descripción se refiere a una insulina de larga duración de acción como se define en esta memoria para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe en esta memoria, comprendiendo dicho uso añadir la
- 10 insulina de larga duración de acción a un inhibidor de DPP-4 como se define en esta memoria a solas o en combinación con uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea), p. ej. para mejorar el control glucémico en un paciente (p. ej. un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, particularmente, diabetes de tipo 2, con o sin obesidad o sobrepeso) que puede estar controlado inadecuadamente
- 15 con un inhibidor de DPP-4 a solas o en combinación con uno o más de otros fármacos antidiabéticos (p. ej. seleccionados de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea).
- Además, la descripción se refiere a una combinación o una composición que comprende un inhibidor de DPP-4 y una insulina de larga duración de acción cada uno de los cuales es como se ha definido aquí para uso en el tratamiento y/o la prevención como se describe en esta memoria, opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes
- 20 terapéuticos.
- Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria con o sin metformina y/o pioglitazona en combinación con una insulina de larga duración de acción como se define en esta memoria para uso terapéutico o preventivo como se describe en esta memoria.
- Además, la presente descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria en combinación con una insulina de larga duración de acción como se define en esta memoria, con o sin metformina,
- 25 para uso en un método de terapia o profilaxis como se describe en esta memoria.
- Otros aspectos de la presente descripción se harán evidentes para el experto en la técnica a partir de las observaciones anteriores y siguientes (incluyendo los ejemplos y reivindicaciones).
- Los aspectos de la presente descripción, en particular los compuestos farmacéuticos, composiciones, combinaciones, métodos y usos, se refieren a inhibidores de DPP-4 y/p insulinas de larga duración de acción como se define aquí en
- 30 lo que antecede y en lo sucesivo.
- Un inhibidor de DPP-4 dentro del alcance de la presente descripción incluye, sin limitar, cualquiera de los inhibidores de DPP-4 mencionados en lo que antecede y en lo sucesivo, preferiblemente inhibidores de la DPP-4 activos por vía oral y/o subcutánea.
- Una realización de esta descripción se refiere a un inhibidor de DPP-4 para uso en el tratamiento y/o prevención de
- 35 enfermedades metabólicas (en particular, diabetes mellitus de tipo 2) en pacientes con diabetes de tipo 2, en la que dichos pacientes además padecen enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal, particularmente caracterizada porque dicho inhibidor de DPP-4 se administra a dichos pacientes con los mismos niveles de dosis que a los pacientes con función renal normal, así, por ejemplo dicho inhibidor de DPP-4 no requiere la disminución del ajuste de la dosis para la función renal deteriorada.
- Por ejemplo, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción (en especial uno que pueda ser adecuado para
- 40 pacientes con función renal deteriorada) puede ser un inhibidor de DPP-4, el cual y cuyos metabolitos activos tengan preferiblemente una ventana terapéutica relativamente amplia (por ejemplo, aproximadamente >100 veces) y/o, especialmente que se eliminen principalmente mediante metabolismo hepático o excreción biliar (preferiblemente sin añadir carga adicional al riñón).
- En un ejemplo más detallado, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción (en especial uno que pueda ser
- 45 adecuado para pacientes con función renal deteriorada) puede ser un inhibidor de DPP-4 administrado por vía oral, que tenga una ventana terapéutica relativamente amplia (por ejemplo, aproximadamente >100 veces) (preferiblemente un perfil de seguridad comparable con el placebo) y/o reúna una o más de las siguientes propiedades farmacocinéticas (preferiblemente en sus niveles de dosis orales terapéuticas):
- 50 - El inhibidor de DPP-4 se excreta sustancialmente o en su mayor parte por el hígado (por ejemplo, >80% o incluso >90% de la dosis oral administrada) y/o para el que la excreción renal no representa una ruta de eliminación sustancial o es sólo minoritaria (por ejemplo <10%, preferiblemente <7%, de la dosis oral administrada medida, por ejemplo, siguiendo la eliminación de una dosis oral de sustancia con carbono radiomarcado (¹⁴C));
- 55 - El inhibidor de DPP-4 se excreta en su mayor parte inalterado en forma del fármaco original (por ejemplo, con una media de >70%, o >80% o, preferiblemente 90% de la radiactividad excretada en orina y heces después de

la dosificación oral de sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)), y/o se elimina en una medida no sustancial o sólo minoritaria mediante el metabolismo (por ejemplo, <30%, o <20% o, preferiblemente, 10%);

- El o los metabolitos (principales) del inhibidor de DPP-4 son farmacológicamente inactivos. De modo, por ejemplo, que el metabolito principal no se une a la enzima diana DPP-4 y, opcionalmente, se elimina rápidamente en comparación con el compuesto original (por ejemplo, con una semivida terminal del metabolito de ≤ 20 h o, preferiblemente, \leq aproximadamente 16 h, tal como, por ejemplo, 15,9 h).

En una realización, el metabolito (principal) en el plasma (que puede ser farmacológicamente inactivo) de un inhibidor de DPP-4 que tiene un sustituyente 3-amino-piperidin-1-ilo es dicho derivado cuando el grupo amino del resto 3-amino-piperidin-1-ilo se sustituye por un grupo hidroxilo para formar el resto 3-hidroxi-piperidin-1-ilo (p. ej. el resto 3-(S)-hidroxi-piperidin-1-ilo, que se forma por inversión de la configuración del centro quiral).

Otras propiedades de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción pueden ser una o más de las siguientes: Alcance rápido del estado estacionario (por ejemplo, alcanzando niveles plasmáticos en estado estacionario (>90% de la concentración en plasma en estado estacionario) entre el segundo y el quinto día de tratamiento con concentraciones de dosis orales terapéuticas), poca acumulación (por ejemplo, con una tasa de acumulación media $\text{RA}_{\text{AUC}} \leq 1,4$ con niveles de dosis orales terapéuticas) y/o conservación de un efecto de larga duración sobre la inhibición de DPP-4, preferiblemente cuando se usa una vez al día (por ejemplo, con inhibición de DPP-4 casi completa (>90%) en niveles de dosis orales terapéuticas, >80% de inhibición durante un intervalo de 24 h después de la toma una vez al día de dosis de fármaco oral terapéutica), reducción significativa de las fluctuaciones de la glucosa sanguínea posprandial a las 2 h en ≥ 80 % (ya el primer día de terapia) en niveles de dosis terapéuticas, y estando la cantidad acumulada de compuesto original inalterado excretada en la orina el primer día por debajo del 1% de la dosis administrada y aumentando a no más de aproximadamente 3-6% en el estado estacionario.

Así, por ejemplo, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque dicho inhibidor de DPP-4 tiene una ruta de excreción principalmente no renal, es decir, dicho inhibidor de DPP-4 no es excretado sustancialmente o solo en pequeña medida (p. ej. <10%, preferiblemente <7%, p. ej. aproximadamente 5 %, de la dosis oral administrada, preferiblemente de la dosis oral terapéutica) por el riñón (medido, por ejemplo, siguiendo la eliminación de la dosis oral de una sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)).

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción puede caracterizarse porque dicho inhibidor de DPP-4 es excretado sustancialmente o principalmente a través del hígado o las heces (medido, por ejemplo, siguiendo la eliminación de una dosis oral de sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)).

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción puede caracterizarse porque dicho inhibidor de DPP-4 se excreta principalmente inalterado como fármaco parental (por ejemplo, con una media de >70%, o >80%, o preferiblemente 90% de radiactividad excretada en orina y heces después de la administración oral de una sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)),

dicho inhibidor de DPP-4 se elimina en una medida no sustancial o sólo minoritaria por medio del metabolismo, y/o

el metabolito principal de dicho inhibidor de DPP-4 es farmacológicamente inactivo o tiene una ventana terapéutica relativamente amplia.

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque

dicho inhibidor de DPP-4 no deteriora significativamente la función glomerular y/o tubular de un paciente con diabetes de tipo 2 con insuficiencia renal crónica (p. ej., insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal terminal), y/o

dichos niveles mínimos de inhibidor de DPP-4 en el plasma sanguíneo de los pacientes con diabetes de tipo 2 con insuficiencia renal leve o moderada son comparables con los niveles en pacientes con función renal normal, y/o

dicho inhibidor de DPP-4 no requiere que se ajuste la dosis en un paciente con diabetes de tipo 2 con función renal deteriorada (p. ej., insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal terminal, preferiblemente independientemente de la fase de la insuficiencia renal).

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque

dicho inhibidor de DPP-4 proporciona su dosis eficaz mínima con la dosis que produce >50% de inhibición de la actividad de DPP-4 en el mínimo (24 h después de la última dosis) en >80% de los pacientes y/o

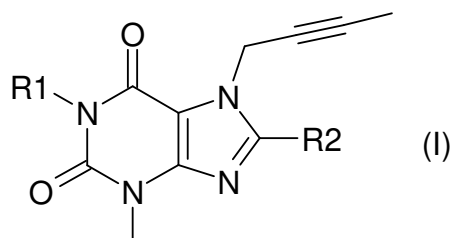
dicho inhibidor de DPP-4 proporciona su dosis terapéutica completa con la dosis que produce >80% de inhibición de la actividad de DPP-4 en el mínimo (24 h después de la última dosis) en >80% de los pacientes.

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque es adecuado para uso en pacientes con diabetes de tipo 2 a los que se ha diagnosticado insuficiencia renal y/o que tienen riesgo de desarrollar complicaciones renales, p. ej., pacientes con o que tienen riesgo de nefropatía diabética (incluyendo

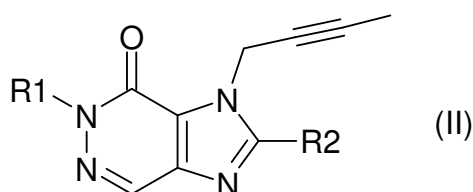
insuficiencia renal crónica y progresiva, albuminuria, proteinuria, retención de líquidos en el cuerpo (edema) y/o hipertensión.

En una primera realización (realización **A**), un inhibidor de DPP-4 en el contexto de la presente descripción es cualquier inhibidor de DPP-4 de

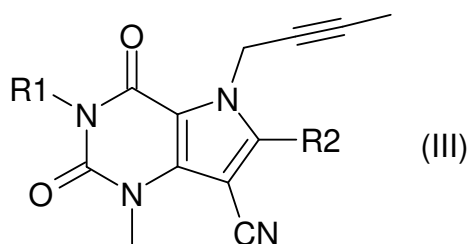
5 fórmula (I)



o fórmula (II)

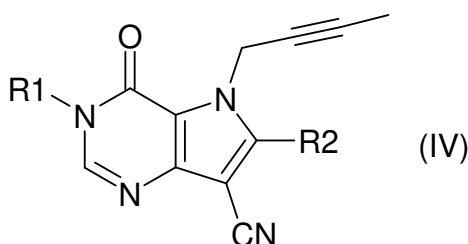


o de fórmula (III)



10

o de fórmula (IV)



15

en las que **R1** indica ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** indica 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metilpropil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una segunda realización (realización **B**), un inhibidor de DPP-4 en el contexto de la presente descripción es un inhibidor de DPP-4 seleccionado del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, gemigliptina,

20

(2*S*)-1-([2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilamino]acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo,

(2*S*)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-ilimidazol-1-il)propilamino]acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo,

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-

fluorometilpirrolidin-2-ona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

(1-((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,

(2*S*,4*S*)-1-[2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,

5 (*R*)-2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo,

Bis-dimetilamida del ácido 5-((*S*)-2-[2-((*S*)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil)-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-2,8-dicarboxílico,

3-((2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil)tiazolidina,

ácido [(2*R*)-1-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borónico,

10 (2*S*,4*S*)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,

2-({6-[(3*R*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo,

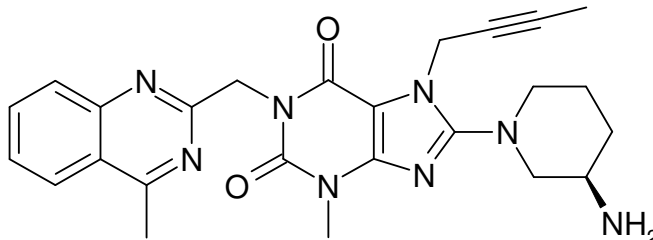
6-[(3*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-1,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diona, y

{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida del ácido (*S*)-2-metilpirazolo[1,5-*a*]primidina-6-carboxílico,

15 o su sal farmacéuticamente aceptable.

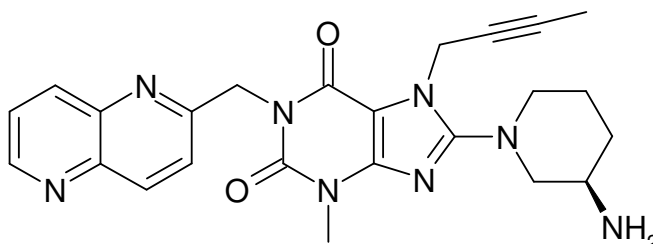
En relación con la primera realización (realización **A**), son inhibidores de DPP-4 preferidos todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):



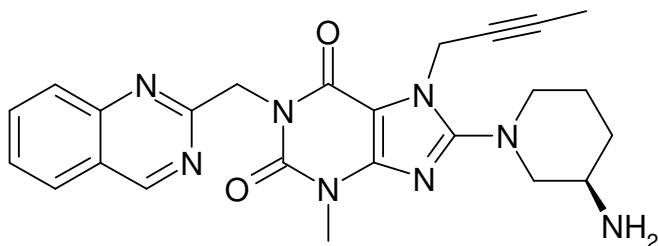
20

- 1-[(1,5-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):

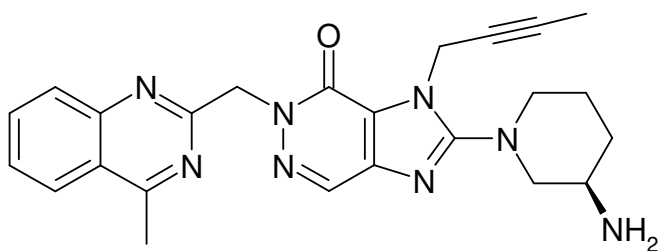


25

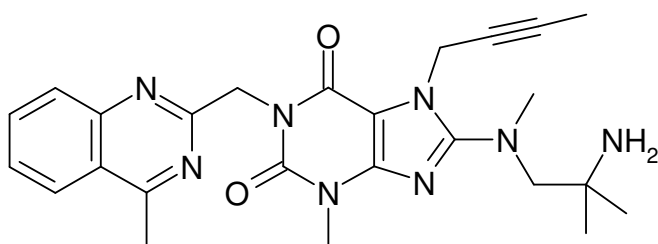
- 1-[(Quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



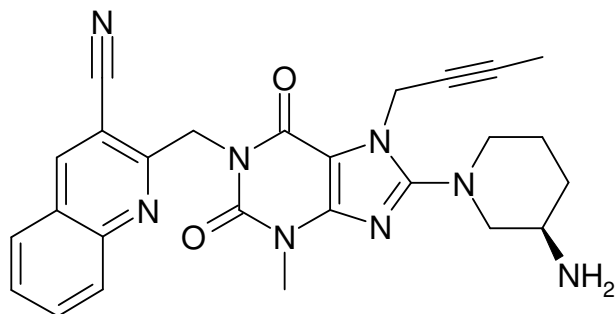
- 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-yn-1-yl)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con el documento WO 2004/050658, ejemplo 136):



- 5 • 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metilpropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):

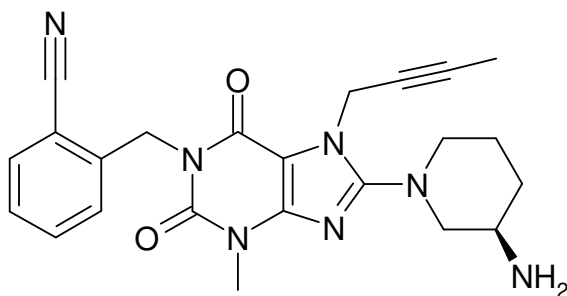


- 1-[(3-Ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):

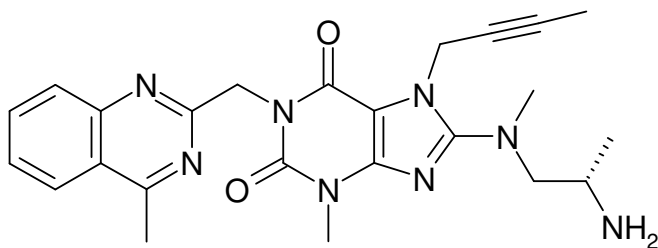


10

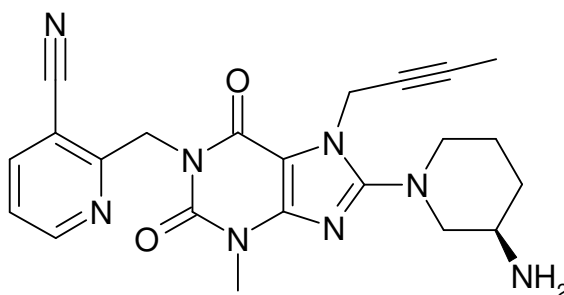
- 1-(2-Ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



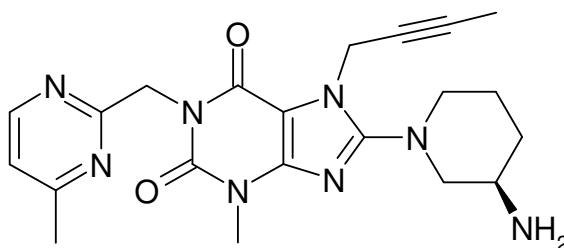
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-aminopropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



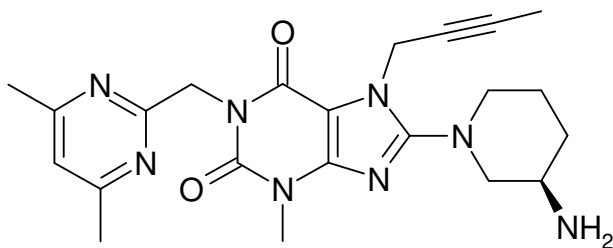
- 5
- 1-[(3-Ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



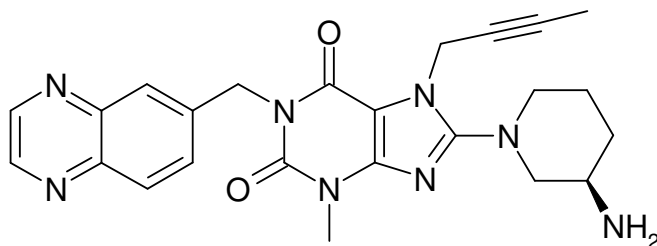
- 1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-aminopiperidin-1-il]xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 10
- 1-[(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



- 1-[(Quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(83)).

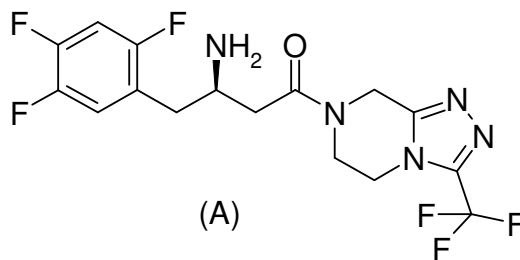


Estos inhibidores de DPP-4 se distinguen de inhibidores de DPP-4 estructuralmente comparables en que combinan una excepcional potencia y un efecto prolongado con propiedades farmacológicas favorables, selectividad de receptores y un perfil de efectos secundarios favorable, u originan ventajas o mejoras terapéuticas inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Se describe su preparación en las publicaciones mencionadas.

Un inhibidor de DPP-4 más preferido entre los inhibidores de DPP-4 antes mencionados de la realización **A** de esta descripción es la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en particular la base libre de la misma (que también se conoce como linagliptina o BI 1356).

Pueden mencionarse como agentes inhibidores adicionales de DPP-4 los siguientes compuestos:

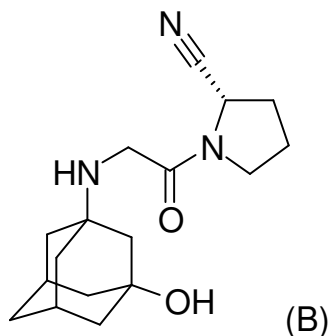
- La sitagliptina (MK-0431), que tiene la siguiente fórmula estructural **A** es (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, denominada también (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,



En una realización, la sitagliptina está en forma de su sal de dihidrógenofosfato, es decir, fosfato de sitagliptina. En una realización adicional, el fosfato de sitagliptina está en forma de un compuesto anhidro o monohidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere al fosfato de sitagliptina monohidrato. Se describen la base libre de la sitagliptina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la patente de Estados Unidos nº 6.699.871 y en el Ejemplo 7 del documento WO 03/004498. Se describe el fosfato de sitagliptina monohidrato cristalino en los documentos WO 2005/003135 y WO 2007/050485.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos. Está disponible en el mercado una formulación de comprimidos para la sitagliptina con el nombre comercial Januvia®. Está disponible en el mercado una formulación de comprimidos para una combinación de sitagliptina/metformina con el nombre comercial Janumet®.

- La vildagliptina (LAF-237) que tiene la siguiente fórmula estructural **B** es (2*S*)-[[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, se denomina también (*S*)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina,

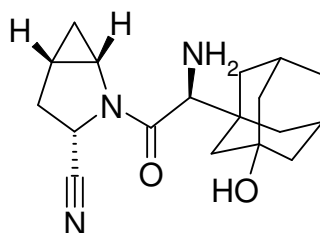


La vildagliptina se describe específicamente en la patente de los EE.UU. nº 6.166.063 y en el Ejemplo 1 del documento

WO 00/34241. Se describen sales específicas de vildagliptina en el documento WO 2007/019255. Se describe en el documento WO 2006/078593 una forma cristalina de vildagliptina así como una formulación de comprimido de vildagliptina. La vildagliptina puede formularse según se describe en los documentos WO 00/34241 o WO 2005/067976. Se describe en el documento WO 2006/135723 una formulación de liberación modificada de vildagliptina. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

Se espera que esté disponible en el mercado una formulación de comprimido para vildagliptina con el nombre comercial Galvus®. Está disponible en el mercado una formulación de comprimidos para una combinación de vildagliptina/metformina con el nombre comercial Eucreas®.

La saxagliptina (BMS-477118), que tiene la siguiente fórmula estructural C es (1*S*,3*S*,5*S*)-2-((2*S*)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, denominada también (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-*cis*-4,5-metanoprolinanitrito



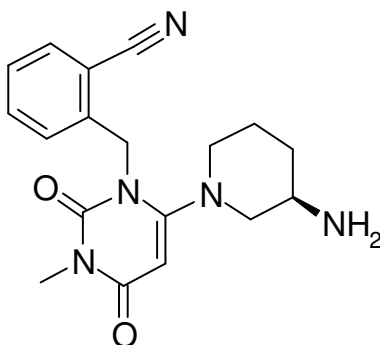
(C)

La saxagliptina se describe específicamente en la patente de EE.UU. nº 6.395.767 y en el ejemplo 60 del documento WO 01/68603.

En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal HCl o su sal de monobenzoato, según se describe en el documento WO 2004/052850. En una realización adicional, la saxagliptina está en forma de la base libre. En otra realización más, la saxagliptina está en forma del monohidrato de la base libre, según se describe en el documento WO 2004/052850. Las formas cristalinas de la sal de HCl y de la base libre de la saxagliptina se describen en el documento WO 2008/131149. En los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982 también se describe un procedimiento para preparar saxagliptina. La saxagliptina puede formularse en un comprimido como se describe en el documento WO 2005/117841.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

La alogliptina (SYR-322), que tiene la siguiente fórmula estructural E es 2-((6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il)metil)benzonitrilo



(E)

La alogliptina se describe específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y WO 2005/095381.

En una realización, la alogliptina está en forma de su sal de benzoato, su sal de hidrocloreuro o su sal de tosilato, cada una de las cuales se describe en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere al benzoato de alogliptina. Se describen en el documento WO 2007/035372 polimorfos de benzoato de alogliptina. Se describe un procedimiento para preparar alogliptina en el documento WO 2007/112368 y, específicamente, en el documento WO

2007/035629. La alogliptina (en concreto, su sal de benzoato) puede formularse como un comprimido y administrarse según se describe en el documento WO 2007/033266. Una preparación sólida de alogliptina/pioglitazona y su preparación y su uso se describen en el documento WO 2008/093882. Una preparación sólida de alogliptina/metformina y su preparación y su uso se describen en el documento WO 2009/011451.

- 5 Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

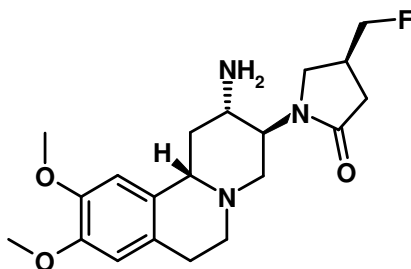
- (2S)-1-[[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el mesilato, o (2S)-1-[[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 10 Estos compuestos y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 03/037327.

En el documento WO 2006/100181 se describen la sal de mesilato del primer compuesto, así como sus polimorfos cristalinos. Se describen la sal de fumarato del segundo compuesto, así como sus polimorfos cristalinos, en el documento WO 2007/071576. Estos compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica según se describe en el documento WO 2007/017423.

- 15 Así pues, para más detalles, por ejemplo del procedimiento para fabricar, formular o usar estos compuestos o sales de los mismos, se hace referencia a estos documentos.

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona (también llamada carmegliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



- 20 Se describe este compuesto y los métodos para su preparación en el documento WO 2005/000848. En los documentos WO 2008/031749, WO 2008/031750 y WO 2008/055814 también se describe un proceso para preparar este compuesto (específicamente su sal de dihidrocloruro). Este compuesto puede formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423.

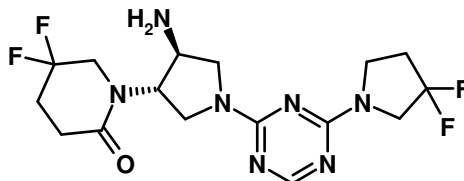
- 25 Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona (también llamada gosogliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En los documentos WO 2005/116014 y US 7291618 se describen este compuesto y los métodos para su preparación.

- 30 Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (1-((3S,4S)-4-Amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

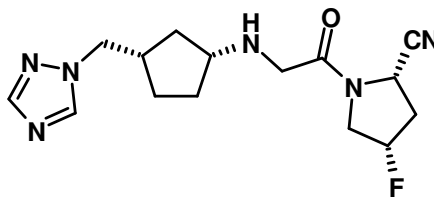


Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2007/148185 y

- 35 US 20070299076. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

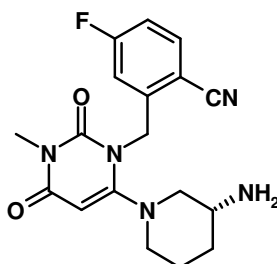
- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (también

llamado melogliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



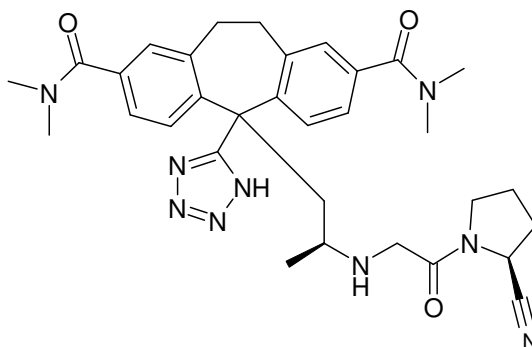
Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2006/040625 y WO 2008/001195. Las sales específicamente reivindicadas incluyen la sal de metanosulfonato y de p-toluenosulfonato. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (R)-2-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil]-4-fluorobenzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 y WO 2008/114807. Las sales reivindicadas de manera específica incluyen el succinato (documento WO 2008/067465), benzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato e hidrocloreuro. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- Bis-dimetilamida del ácido 5-[(S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil]-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2006/116157 y US 2006/270701. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-Metil-1-fenilo-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina (llamada también teneligliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en el documento WO 02/14271. Se describen sales específicas en los documentos WO 2006/088129 y WO 2006/118127 (que incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, entre otros). La terapia de combinación usando este compuesto se describe en el documento WO 2006/129785. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- ácido [(2R)-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borónico (también llamado dutogliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/047297, WO 2008/109681 y WO 2009/009751. Se describen sales específicas en el documento WO 2008/027273 (que incluyen citrato, tartrato). Se describe una formulación de este compuesto en el documento WO 2008/144730. Una formulación de dutogliptina (en forma de su sal de tartrato) con metformina se describe en el documento WO 2009/091663. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (también llamado bisegliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

Se describen este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/075421, US 2008/146818 y WO 2008/114857. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 2-[(6-[(3R)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o 6-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-1,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

Se describen estos compuestos y los métodos para su preparación en los documentos WO 2009/084497 y WO 2006/068163, respectivamente. Se describe la terapia de combinación usando el último de estos dos compuestos en el documento WO 2009/128360. Así pues, para más detalles, por ejemplo del procedimiento para fabricar, formular o usar estos compuestos o sales de los mismos, se hace referencia a estos documentos.

- {2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida del ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]primidina-6-carboxílico (también llamada anagliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2004/067509. La terapia de combinación usando este compuesto se describe en el documento WO 2009/139362. Para más detalles, por ejemplo, sobre un proceso para fabricar, formular o usar este compuesto o una de sus sales, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

Preferiblemente, el inhibidor de DPP-4 de esta descripción se selecciona del grupo (grupo **G1**) que consiste en linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, teneligliptina, anagliptina, gemigliptina y dutogliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los inhibidores de DPP-4 mencionados en la presente memoria, o uno de sus profármacos.

Un inhibidor de DPP-4 particularmente preferido en la presente descripción es la linagliptina. El término "linagliptina" como se usa en la presente memoria se refiere a la linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma, preferiblemente linagliptina se refiere a la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina. Se describen formas cristalinas en el documento WO 2007/128721. En los documentos WO 2004/018468 y WO 2006/048427, por ejemplo, se describen métodos para la fabricación de linagliptina. La linagliptina se distingue de los inhibidores de DPP-4 estructuralmente comparables, porque combina una potencia excepcional y un efecto de larga duración con propiedades farmacológicas favorables, selectividad del receptor y un perfil favorable de efectos secundarios o logra inesperadas ventajas terapéuticas o mejoras en la monoterapia o terapia de combinación doble o triple.

Para evitar cualquier duda, la descripción de cada uno de los documentos anteriores y los siguientes citados antes en relación con los inhibidores de DPP-4 especificados, se incorpora específicamente en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Una insulina de larga duración de acción dentro del alcance de la presente descripción incluye, sin estar limitada, cualquiera de las insulinas de larga duración de acción mencionadas en lo que antecede y en lo sucesivo, preferiblemente insulinas de larga duración de acción activas por vía subcutánea.

Los ejemplos de insulinas de larga duración de acción pueden incluir (grupo **G2**): insulina glargina; insulina detemir; insulina degludec; insulina lispro PEGilada con derivados de polietilenglicol de alto peso molecular como se describen en el documento WO 2009/152128; insulina glargina amidada en forma de Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-NH₂-insulina humana; Lys^{B29}(N^ε-litocolil-γ-Glu)-des(B30)-insulina humana; N^εB29-ω-carboxipentadecanoil-γ-amino-butanoil-des(B30)-insulina humana; análogos de insulina amidados como se describe en el documento WO 2009/087082 (en especial uno seleccionado de la reivindicación 14 del mismo), o análogos de insulina amidados como se describe en el documento WO 2009/087081 (en especial uno seleccionado de la reivindicación 16 del mismo).

Los ejemplos preferidos de insulinas de larga duración de acción de esta descripción son insulina glargina, insulina detemir e insulina degludec.

Salvo que se indique otra cosa, de acuerdo con esta descripción debe entenderse que las definiciones de los agentes activos (incluyendo los inhibidores de DPP-4 y análogos de insulina de larga duración de acción) mencionados en lo

que antecede y en lo sucesivo, también pueden contemplar sus sales farmacéuticamente aceptables, y profármacos, hidratos, solvatos y formas polimorfas de los mismos. En particular, los términos de los agentes terapéuticos dados en la presente memoria se refieren a los respectivos fármacos activos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se hace referencia particularmente a los que se mencionan en la presente memoria.

- 5 En otra realización, las combinaciones, composiciones, métodos y usos de acuerdo con esta descripción, se refieren a combinaciones en las que el inhibidor de DPP-4 y las insulinas de larga duración de acción se seleccionan preferiblemente de acuerdo con las entradas en la tabla 1:

Tabla 1:

inhibidor de DPP-4	insulina de larga duración de acción
seleccionado de la realización A	seleccionada del grupo G2
seleccionado de la realización A	insulina glargina
seleccionado de la realización A	insulina detemir
seleccionado de la realización A	insulina degludec
seleccionado de la realización B	seleccionada del grupo G2
seleccionado de la realización B	insulina glargina
seleccionado de la realización B	insulina detemir
seleccionado de la realización B	insulina degludec
seleccionado del grupo G1	seleccionada del grupo G2
seleccionado del grupo G1	insulina glargina
seleccionado del grupo G1	insulina detemir
seleccionado del grupo G1	insulina degludec
seleccionado del grupo G1 más metformina	seleccionada del grupo G2
seleccionado del grupo G1 más metformina	insulina glargina
seleccionado del grupo G1 más metformina	insulina detemir
seleccionado del grupo G1 más metformina	insulina degludec
seleccionado del grupo G1 más pioglitazona	seleccionada del grupo G2
seleccionado del grupo G1 más pioglitazona	insulina glargina
seleccionado del grupo G1 más pioglitazona	insulina detemir
seleccionado del grupo G1 más pioglitazona	insulina degludec
linagliptina	seleccionada del grupo G2
linagliptina	insulina glargina
linagliptina	insulina detemir
linagliptina	insulina degludec
linagliptina combinada con metformina	seleccionada del grupo G2
linagliptina combinada con metformina	insulina glargina
linagliptina combinada con metformina	insulina detemir
linagliptina combinada con metformina	insulina degludec
linagliptina combinada con pioglitazona	seleccionada del grupo G2
linagliptina combinada con pioglitazona	insulina glargina
linagliptina combinada con pioglitazona	insulina detemir
linagliptina combinada con pioglitazona	insulina degludec

- 10 En una realización particular (realización **E**) las combinaciones, composiciones, métodos y usos de acuerdo con esta descripción, se refieren a combinaciones en las que el inhibidor de DPP-4 es la linagliptina. De acuerdo con esta realización particular (realización **E**) la insulina de larga duración de acción se selecciona preferiblemente de acuerdo con las entradas E1 a E3 en la tabla 2:

Tabla 2:

Realización	insulina de larga duración de acción
E1	insulina glargina
E2	insulina detemir
E3	insulina degludec

Dentro de esta descripción debe entenderse que las combinaciones, composiciones o usos combinados según esta descripción pueden contemplar la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes o ingredientes activos.

En este contexto, “combinación” o “combinados” dentro del significado de esta descripción pueden incluir, sin limitación, formas fijadas y no fijadas (por ejemplo, libres) (incluyendo kits) y usos, tales como por ejemplo el uso simultáneo, secuencial o separado de los componentes o ingredientes.

La presente descripción también proporciona un kit de partes o producto terapéutico de combinación que comprende

- a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y
- b) una composición farmacéutica que comprende una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria.

La presente descripción también proporciona un kit que comprende

- a) un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, y
 - b) una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria,
- y, opcionalmente, instrucciones que dirigen el uso del inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción en combinación (p. ej., simultáneo, separado, secuencial o cronológicamente escalonado), p. ej., para un propósito de esta descripción, tal como p. ej., el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente (humano).

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica o combinación de dosis fija que comprende

- a) un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, y
 - b) una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria,
- y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica transdérmica o subcutánea (inyectable), sistema o dispositivo de suministro para el uso sistémico que comprende

- a) un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, y opcionalmente,
 - b) una insulina de larga duración de acción como se define en la presente memoria,
- y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La administración combinada de esta descripción puede tener lugar administrando los componentes o ingredientes activos juntos, tal como p. ej., administrándolos simultáneamente en una o en dos formulaciones o formas de dosificación separadas. Alternativamente, la administración puede tener lugar administrando los componentes o ingredientes activos de forma secuencia, tal como p. ej. sucesivamente en dos formulaciones o formas de dosificación separadas.

Para la terapia de combinación de esta descripción los componentes o ingredientes activos se pueden administrar por separado (lo que implica que se formulan por separado) o se pueden formular juntos (lo que implica que se formulan en la misma preparación o en la misma forma de dosificación). Por tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente descripción puede ser antes, al mismo tiempo o después de la administración del otro elemento de la combinación. En una realización, para la terapia de combinación de acuerdo con esta descripción, el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción se administran en formulaciones diferentes o formas de dosificación diferentes.

En otra realización, para la terapia de combinación de acuerdo con esta descripción, el inhibidor de DPP-4 y la insulina de larga duración de acción se administran en la misma formulación o en la misma forma de dosificación.

Salvo que se indique lo contrario, la terapia de combinación se puede referir a terapia de primera línea, de segunda línea o de tercera línea, terapia de combinación inicial o añadida o terapia de sustitución.

Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis de los agentes inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de esta descripción son conocidos para el especialista en la técnica. Ventajosamente, los agentes inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de esta descripción pueden prepararse usando métodos de síntesis como los descritos en la bibliografía. Por tanto, por ejemplo, pueden obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 o WO 2005/110999, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmulas (III) y (IV) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria. La preparación de los agentes inhibidores de DPP-4 que se han mencionado específicamente en lo que antecede en la presente memoria, se describe en las publicaciones mencionadas en relación con ellos. En los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724 se describen modificaciones de cristales polimorfos y formulaciones de inhibidores particulares de DPP-4, respectivamente, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria en su totalidad. Se describen formulaciones de inhibidores de DPP-4 particulares con metformina u otras copartícipes de combinación en el documento WO 2009/121945, cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad.

Las fuerzas de dosificación típicas de la combinación fija doble (comprimido) de linagliptina / metformina LI (liberación inmediata) son 2,5/500 mg, 2,5/850 mg y 2,5/1000 mg, que se pueden administrar 1-3 veces al día, en particular dos veces al día.

Las fuerzas de dosificación típicas de la combinación fija doble (comprimido) de linagliptina / metformina LP (liberación prolongada) son 5/500 mg, 5/1000 mg y 5/1500 mg (en cada comprimido), o 2,5/500 mg, 2,5/750 mg y 2,5/1000 mg (en cada dos comprimidos) que se pueden administrar 1-2 veces al día, en particular una vez al día, preferiblemente para tomar por la noche con la cena.

La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 como se define en la presente memoria, para uso en la terapia de combinación (añadida o inicial) con metformina (p. ej. en una cantidad diaria total de 500 a 2000 mg de hidrocloreuro de metformina, tal como p. ej. 500 mg, 850 mg o 1000 mg una o dos veces al día).

Con respecto a la realización **B**, se describen métodos de síntesis de los agentes inhibidores de DPP-4 de la realización **B** en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, en particular en los citados en la presente memoria.

Los elementos de la combinación de esta descripción se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, por las vías de administración oral, bucal, sublingual, entérica, parenteral (p. ej., transdérmica, intramuscular o subcutánea), de inhalación (p. ej., inhalación de líquido o polvo, aerosol), pulmonar, intranasal (p. ej., pulverizador), intraperitoneal, vaginal, rectal o tópica y se pueden formular solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, convencionales, adecuados para cada vía de administración.

En una realización preferida, el componente inhibidor de DPP-4 de la combinación de acuerdo con la descripción se administra preferiblemente por vía oral. En otra realización preferida, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra preferiblemente por inyección (preferiblemente subcutánea). En otra realización, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra por un sistema de suministro transdérmico.

Las dosis y formas de dosificación adecuadas de los inhibidores de DPP-4 las puede determinar un experto en la técnica y pueden incluir las descritas en la presente memoria o en referencias relevantes.

Para la aplicación farmacéutica a vertebrados de sangre caliente, particularmente a seres humanos, los compuestos de esta descripción se usan habitualmente en dosificaciones de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,01-15 mg/kg o 0,1-15 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Con este fin, los compuestos, opcionalmente combinados con otras sustancias activas pueden incorporarse, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa hidrogenada o mezclas adecuadas de los mismos, a preparados galénicos convencionales tales como comprimidos sencillos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta descripción que comprenden los inhibidores de DPP-4 como se definen en la presente memoria, son preparadas por el experto en la técnica usando excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables como se describe en la técnica y adecuados para la vía de administración deseada. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen, sin limitación, diluyentes, aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, promotores del flujo, retardantes de la cristalización, disgregantes, solubilizantes, colorantes, reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.

Las preparaciones o formas de dosificación orales del inhibidor de DPP-4 de esta descripción se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas.

Los ejemplos de diluyentes adecuados según la realización **A** incluyen celulosa en polvo, hidrogenofosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

- 5 Los ejemplos de lubricantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.

10 Los ejemplos de aglutinantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC).

Los ejemplos de disgregantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen almidón de maíz o crospovidona.

Son métodos adecuados de preparación de formulaciones farmacéuticas de los agentes inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de la descripción:

- 15
- la formación directa de comprimidos de la sustancia activa en mezclas en polvo con excipientes de formación de comprimidos adecuados;
 - la granulación con excipientes adecuados y posterior mezcla con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos además de recubrimiento con película; o
 - el envasado de mezclas en polvo o gránulos en cápsulas.

20 Son métodos de granulación adecuados

- la granulación en húmedo en el mezclador intensivo seguido de secado en lecho fluidizado;
 - la granulación realizada en un solo recipiente;
 - la granulación en lecho fluidizado; o
 - la granulación en seco (por ejemplo, mediante compactación por rodillos) con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos o envasado en cápsulas.
- 25

Una composición de ejemplo (p. ej., núcleo de comprimido) de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción comprende como primer diluyente manitol, almidón pregelatinizado como segundo diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz, y estearato de magnesio como lubricante; en la que la copovidona y/o el almidón de maíz pueden ser opcionales.

30 Un comprimido de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción puede estar recubierto con película, preferiblemente el recubrimiento de película comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (p. ej., rojo y/o amarillo).

35 En una realización adicional, el componente inhibidor de DPP-4 de la combinación de acuerdo con la descripción se administra por inyección (preferiblemente subcutánea). En otra realización preferida, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra también preferiblemente por inyección (preferiblemente subcutánea). En otra realización, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra por un sistema de suministro transdérmico.

40 Las formulaciones inyectables de la insulina de larga duración de acción y/o del inhibidor de DPP-4 de esta descripción (en particular para uso subcutáneo) se pueden preparar de acuerdo con técnicas de formulación conocidas, p. ej., usando vehículos líquidos adecuados, que normalmente comprenden agua estéril, y opcionalmente, aditivos adicionales tales como p. ej. conservantes, agentes ajustadores del pH, agentes de tamponamiento, agentes isotónicos, ayudantes de solubilidad y/o tensioactivos o similares, para obtener disoluciones o suspensiones inyectables. Además, las formulaciones inyectables pueden comprender aditivos adicionales, por ejemplo sales, agentes modificadores de la solubilidad o agentes de precipitación que retrasan la liberación del o de los fármacos.

45 En otra adición, las formulaciones de insulina inyectables pueden comprender agentes estabilizantes de insulina, tales como compuestos de cinc.

50 En una realización adicional, el componente inhibidor de DPP-4 de la combinación de acuerdo con la descripción se administra por un sistema de suministro transdérmico. En otra realización, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra también por un sistema de suministro transdérmico. En otra realización, el componente de insulina de larga duración de acción de la combinación se administra preferiblemente por inyección (preferiblemente subcutánea). En otra realización, el componente insulina de larga duración de acción de la

combinación se administra mediante peletes de insulina (implantados subcutáneamente).

Las formulaciones transdérmicas (p. ej., para parches o geles transdérmicos) de la insulina de larga duración de acción y/o el inhibidor de DPP-4 de esta descripción, se pueden preparar de acuerdo con técnicas de formulación conocidas, p. ej., usando vehículos adecuados, y opcionalmente aditivos adicionales. Para facilitar el paso transdérmico, se pueden usar diferentes metodologías y sistemas, tales como p. ej., técnicas que implican la formación de microcanales o microporos en la piel, tales como p. ej. iontoforesis (basado en corriente eléctrica de bajo nivel), sonoforesis (basado en ultrasonidos de baja frecuencia) o introducción de microagujas, o el uso de agentes soporte de fármacos (p. ej., vesículas elásticas o lipídicas tales como transfersomas) o potenciadores de la permeación.

Para más detalles de las formas de dosificación, formulaciones y administración de inhibidores de DPP-4 de esta descripción y/o la insulina de larga duración de acción de esta descripción, se hace referencia a la bibliografía científica y/o documentos de patente publicados, en particular los citados en la presente memoria.

Las composiciones (o formulaciones) farmacéuticas se pueden envasar en una variedad de formas. En general, un artículo para la distribución incluye uno o más recipientes que contienen una o más composiciones farmacéuticas en una forma adecuada. Los comprimidos se envasan típicamente en un envase primario adecuado para una manipulación, distribución y almacenamiento fáciles y para asegurar la estabilidad adecuada de la composición en el contacto prolongado con el entorno durante el almacenamiento. Los recipientes primarios para comprimidos pueden ser botellas o envases blíster.

Una botella adecuada, p. ej. para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción, puede estar hecha de vidrio o polímero (preferiblemente polipropileno (PP) o polietileno de alta densidad (HD-PE)) y cerrada con un tapón de rosca. El tapón de rosca se puede proporcionar con un cierre de seguridad resistente para niños (p. ej. cierre de presionar y girar) para prevenir o impedir a los niños el acceso al contenido. Si es necesario (p. ej. en regiones con humedad alta), se puede prolongar la vida en anaquel de la composición envasada mediante el uso adicional de un desecante (tal como p. ej., arcilla bentonita, tamices moleculares, o preferiblemente gel de sílice).

Un envase blíster adecuado, p. ej. para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción, comprende o está formado por una lámina superior (que pueden romper los comprimidos) y una parte inferior (que contiene cavidades para los comprimidos). La lámina superior puede contener una lámina metálica, en particular una lámina de aluminio o aleación de aluminio (p. ej. que tiene un espesor de 20 µm a 45 µm, preferiblemente de 20 µm a 25 µm) que está recubierta con una capa de polímero termosellable en su cara interior (lado de sellado). La parte inferior puede contener una lámina de polímero de multicapas (tal como p. ej. poli(cloruro de vinilo) (PVC) recubierto con poli(cloruro de vinilideno) (PVDC); o una lámina de PVC laminada con poli(clorotrifluoroetileno) (PCTFE)) o una lámina multicapas de polímero-metal-polímero (tal como p. ej. una composición de PVC/aluminio/poliamida laminada conformable en frío).

Para garantizar un largo período de almacenamiento, especialmente en condiciones de clima cálido y húmedo, se puede usar una envoltura adicional o una bolsa hecha de una lámina de polímero-metal-polímero multicapa (por ejemplo, una composición de polietileno/aluminio/poliéster laminado) para los envases de blíster. Un desecante complementario (como, por ejemplo, arcilla de bentonita, tamices moleculares o, preferiblemente, gel de sílice) en este paquete de bolsa puede prolongar la vida útil aún más en condiciones tan duras.

Las disoluciones para inyección pueden estar disponibles en formas de preparación adecuadas típicas tales como viales, cartuchos o bolígrafos precargados (desechables), que pueden estar además envasados.

El artículo puede comprender además una etiqueta o inserto en el envase, que se refiere a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que puede contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o insertos del envase indican que la composición se puede usar para cualquiera de los propósitos descritos en la presente memoria.

Con respecto a la primera realización (realización **A**), la dosificación requerida típicamente de los agentes inhibidores de DPP-4 mencionados en la presente memoria en la realización **A**, cuando se administran por vía intravenosa, es de 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,25 mg a 5 mg, y cuando se administran por vía oral, de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en todos los casos de 1 a 4 veces al día. Por tanto, por ejemplo, la dosificación de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)-xantina, cuando se administra por vía oral, es de 0,5 mg a 10 mg por paciente y día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg por paciente y día.

Una forma de dosificación preparada con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 mencionado en la presente memoria en la realización **A** contiene el principio activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg. Por tanto, por ejemplo, dosificaciones orales particulares de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Con respecto a la segunda realización (realización **B**), las dosis de agentes inhibidores de DPP-4 mencionados en la

presente memoria en la realización **B** que se van a administrar a mamíferos, por ejemplo a seres humanos de por ejemplo aproximadamente 70 kg de peso corporal, pueden ser en general de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 350 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, preferiblemente de 20 a 200 mg, más preferiblemente de 20 a 100 mg, del resto activo por persona y por día, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg, por persona y por día, divididos preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Las dosificaciones orales unitarias comprenden, por ejemplo, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 y 200 mg del resto activo del inhibidor de DPP-4.

Una dosificación oral del inhibidor de DPP-4 sitagliptina habitualmente es entre 25 y 200 mg del resto activo. Una dosis recomendada de sitagliptina es 100 mg calculados para el resto activo (base libre anhidra) una vez al día. Son dosificaciones unitarias de base libre anhidra de sitagliptina (resto activo) 25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg. Son dosificaciones unitarias particulares de sitagliptina (por ejemplo, por comprimido) 25, 50 y 100 mg. Se emplea una cantidad equivalente de fosfato de sitagliptina monohidrato frente a la base libre anhidra de sitagliptina en las composiciones farmacéuticas, en concreto, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 y 257 mg, respectivamente. Se emplean dosificaciones ajustadas de 25 y 50 mg de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal. Las dosificaciones típicas de la combinación doble de sitagliptina/metformina son 50/500 mg y 50/1000 mg.

Un intervalo de dosificación oral del inhibidor de DPP-4 vildagliptina normalmente es entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg, 25 y 100 mg o 25 y 50 mg o 50 y 100 mg al día. Son ejemplos particulares de dosificación oral diaria 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ó 150 mg. En un aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede ser entre 25 y 150 mg o entre 50 y 100 mg. En otro aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede ser 50 ó 100 mg. La aplicación del principio activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las dosificaciones particulares son 50 mg o 100 mg de vildagliptina. Las dosificaciones típicas de la combinación doble de vildagliptina/ metformina son 50/850 mg y 50/1000 mg.

La alogliptina puede administrarse a un paciente con una dosis oral diaria comprendida entre 5 mg/día y 250 mg/día, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de alogliptina (en todos los casos basada en el peso molecular de la forma de base libre de alogliptina). Por tanto, las dosificaciones orales específicas que se pueden usar incluyen, pero no están limitadas a 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de alogliptina al día. La alogliptina puede administrarse en forma de su base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable.

La saxagliptina se puede administrar a un paciente con una dosis oral diaria de entre 2,5 mg/día y 100 mg/día, opcionalmente entre 2,5 mg y 50 mg. Las dosificaciones orales específicas que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg y 100 mg de saxagliptina al día. Las dosificaciones típicas de la combinación doble de saxagliptina/metformina son 2,5/500 mg y 2,5/1000 mg.

Una realización especial de los inhibidores de DPP-4 de esta descripción se refiere a los inhibidores de DPP-4 administrados por vía oral que son terapéuticamente eficaces en niveles bajos de dosis, por ejemplo, en niveles de dosis orales <100 mg o <70 mg por paciente por día, preferiblemente <50 mg, más preferiblemente <30 mg o <20 mg, incluso más preferiblemente entre 1 mg y 10 mg, particularmente entre 1 mg y 5 mg (más particularmente 5 mg), por paciente por día (si se requiere, dividido en entre 1 y 4 dosis individuales, particularmente 1 ó 2 dosis individuales, que pueden ser del mismo tamaño, preferiblemente, administrados por vía oral una o dos veces al día (más preferiblemente una vez al día), ventajosamente, administrados a cualquier hora del día, con o sin alimento. Así, por ejemplo, la cantidad oral diaria de 5 mg de BI 1356 puede administrarse en un régimen de dosificación de una vez al día (es decir, 5 mg de BI 1356 una vez al día) o en un régimen de dosificación de dos veces al día (es decir 2,5 mg de BI 1356 dos veces al día), en cualquier momento del día, con o sin alimento.

La insulina de larga duración de acción se administra típicamente por inyección subcutánea, p. ej., en el intervalo desde dos inyecciones al día, una al día a una inyección a la semana. Las dosis y formas de dosificación adecuadas de la insulina de larga duración de acción las puede determinar el experto en la técnica. El seguimiento de la glucosa en la sangre es esencial en todos los pacientes que reciben terapia con insulina.

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 cada día. La dosis de Lantus se individualiza basándose en la respuesta clínica. La dosis inicial de Lantus recomendada en pacientes con diabetes de tipo 2 que no son tratados actualmente con insulina, es 10 unidades (o 0,2 Unidades/kg) una vez al día, la cual posteriormente debe ajustarse a las necesidades del paciente.

La insulina detemir (Levemir) se administra por vía subcutánea una o dos veces al día. Para los pacientes tratados con Levemir una vez al día, la dosis se administra preferiblemente con la cena o al acostarse. Para pacientes que requieren dosificación dos veces al día, la dosis de la noche se puede administrar con la cena, al acostarse o 12 horas después de la dosis de la mañana. La dosis de Levemir se individualiza basándose en la respuesta clínica. Para pacientes que no han sido tratados previamente con insulina, con diabetes de tipo 2 que no se controlan de forma adecuada con fármacos antidiabéticos orales, Levemir debe empezarse con 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 ajustar la dosis para lograr objetivos glucémicos.

La dosificación de los principios activos en las combinaciones y composiciones de acuerdo con la presente descripción se puede variar, aunque la cantidad de los principios activos debe ser tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. Por tanto, la dosificación seleccionada y la forma de dosificación seleccionada dependerán del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. Los intervalos de dosificación adecuados para la combinación son desde la dosis máxima tolerada para un agente individual hasta dosis menores, por ejemplo, hasta una décima parte de la dosis máxima tolerada.

Un inhibidor de DPP-4 particularmente preferido a destacar dentro del alcance de la presente descripción es la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xatina (también conocida como BI 1356 o linagliptina). La BI 1356 exhibe una alta potencia, una duración de acción de 24 h y una amplia ventana terapéutica. En pacientes con diabetes de tipo 2 que reciben múltiples dosis orales de 1, 2,5, 5 ó 10 mg de BI 1356 una vez al día durante 12 días, la BI 1356 muestra un perfil farmacodinámico y farmacocinético favorable (véase, por ejemplo, la siguiente Tabla 1) con un alcance rápido del estado estacionario (por ejemplo, alcanzando niveles plasmáticos en estado estacionario (>90% de la concentración plasmática predosificación el día 13) entre el segundo y el quinto día de tratamiento en todos los grupos de dosis), poca acumulación (por ejemplo, con una tasa de acumulación media $R_{A,AUC} \leq 1,4$ con dosis superiores a 1 mg) y conservando un efecto duradero sobre la inhibición de DPP-4 (por ejemplo, con una inhibición de DPP-4 casi completa (>90%) en los niveles de dosis de 5 mg y 10 mg, concretamente 92,3 y 97,3% de inhibición en estado estacionario, respectivamente, y >80% de inhibición durante un intervalo de 24 h después de la toma del medicamento), así como una reducción significativa de las variaciones de glucosa sanguínea posprandial a las 2 h de $\geq 80\%$ (ya el día 1) a dosis $\geq 2,5$ mg, y estando la cantidad acumulada de compuesto original intacto excretado en la orina el día 1 por debajo de 1% de la dosis administrada y aumentando a no más de aproximadamente 3-6% el día 12 (el aclaramiento renal $CL_{R,ss}$ es de aproximadamente 14 a aproximadamente 70 ml/min para las dosis orales administradas, por ejemplo, para la dosis de 5 mg el aclaramiento renal es de aproximadamente 70 ml/min). En personas con diabetes de tipo 2, la BI 1356 muestra una seguridad y tolerancia similar al placebo. Con dosis bajas de aproximadamente ≥ 5 mg, la BI 1356 actúa como un verdadero fármaco oral de una vez al día con una duración de 24 h completas de la inhibición de DPP-4. Con niveles de dosis orales terapéuticas, la BI 1356 se excreta en su mayor parte por el hígado y sólo en una medida minoritaria (aproximadamente <7% de la dosis oral administrada) por el riñón. La BI 1356 se excreta principalmente intacta por la bilis. La fracción de BI 1356 eliminada por los riñones aumenta sólo muy ligeramente con el tiempo y al aumentar la dosis, de modo que probablemente no habrá necesidad de modificar la dosis de BI 1356 basándose en la función renal de los pacientes. La eliminación no renal de BI 1356 en combinación con su bajo potencial de acumulación y amplio margen de seguridad pueden ser un beneficio significativo en una población de pacientes que tiene una alta prevalencia de insuficiencia renal y nefropatía diabética.

Tabla 3: Media geométrica (mediaG) y coeficiente de variación geométrica (CVg) de los parámetros farmacocinéticos de BI 1356 en estado estacionario (día 12)

Parámetro	1 mg mediaG (CVg)	2,5 mg mediaG (CVg)	5 mg mediaG (CVg)	10 mg mediaG (CVg)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/l]	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
AUC _{T,ss} [nmol·h/l]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C _{máx} [nmol/l]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
C _{máx,ss} [nmol/l]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
t _{máx} * [h]	1,50 [1,00-3,00]	2,00 [1,00-3,00]	1,75 [0,92-6,02]	2,00 [1,50-6,00]
t _{máx,ss} * [h]	1,48 [1,00-3,00]	1,42 [1,00-3,00]	1,53 [1,00-3,00]	1,34 [0,50-3,00]
T _{1/2,ss} [h]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Acumulación t _{1/2} , [h]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
R _{A,Cmáx}	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
R _{A,AUC}	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
CL _{R,ss} [ml/min]	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

* media e intervalo [mín-máx]

NC no calculado ya que la mayoría de los valores están por debajo del límite inferior de cuantificación

Ya que a menudo aparecen de forma simultánea diferentes trastornos funcionales metabólicos, bastante a menudo está indicado combinar entre sí una serie de principios activos diferentes. Por tanto, dependiendo de los trastornos funcionales diagnosticados, pueden obtenerse resultados de tratamiento mejorados si se combina un inhibidor de DPP-4 con sustancias activas habituales para los respectivos trastornos tales como, por ejemplo, una o más sustancias activas seleccionadas entre las otras sustancias antidiabéticas, especialmente sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en la sangre o el nivel de lípidos en la sangre, elevan el nivel de HDL en la sangre, reducen la presión sanguínea o están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.

Los inhibidores de DPP-4 mencionados anteriormente, además de su uso en monoterapia, pueden usarse también junto con otras sustancias activas mediante las que pueden obtenerse resultados de tratamiento mejorados. Dicho tratamiento combinado puede administrarse en forma de una combinación libre de sustancias o en forma de una combinación fija, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Las formulaciones farmacéuticas de la pareja de combinación necesarias para esto pueden obtenerse o bien comercialmente en forma de composiciones farmacéuticas o pueden formularse por el especialista usando métodos convencionales. Las sustancias activas que pueden obtenerse comercialmente en forma de composiciones farmacéuticas se describen en numerosos lugares en la técnica anterior, por ejemplo, en la lista de fármacos que aparece anualmente, la "Rote Liste ®" de la asociación federal de la industria farmacéutica, o en la recopilación actualizada anualmente de información de fabricantes sobre fármacos con receta conocida como "Physicians' Desk Reference".

Los ejemplos de copartícipes de combinación de antidiabéticos son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidon, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; mitiglinida; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR-gamma tales como metaglitidasas; agonistas de PPAR-gamma tal como p. ej. rivoglitazona, mitoglitazona, INT-131 y balaglitazona; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tal como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta tales como p. ej. lobeglitazona; activadores de AMPK tales como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de GCRP de células beta pancreáticas tales como agonistas del receptor SMT3 y GPR119, tal como los agonistas de GPR119 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina o 5-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-2-(4-metanosulfonil-fenilo)-piridina; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas o análogos de FGF19; bloqueadores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas de alfa-2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, insulina asparto de ADN_r, insulina NPH, insulina detemir, insulina degludec, insulina tregopil, insulina en suspensión de zinc e insulina glargina; péptido inhibidor gástrico (PIG); amilina y análogos de amilina (p. ej. pramlintida o davalintida); GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como exendina-4, p. ej. exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, lixisenatida (AVE-0010), LY-2428757 (una versión PEGilada de GLP-1), dulaglutida (LY-2189265), semaglutida o albiglutida; inhibidores de SGLT2 tales como p. ej. dapagliflozina, sergliflozina (KGT-1251), atigliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina o tofogliflozina; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (p. ej. trodusquemina); inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de la glucógeno fosforilasa; antagonistas del receptor de glucagón; inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasaquinasa (PDK); inhibidores de tirosina quinasas (50 mg a 600 mg) tales como quinasas receptora de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976) o de las serina/treonina quinasas; moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluyendo activadores de glucoquinasa; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa de tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2); inhibidores de la IKK tales como salicilato en dosis alta; inhibidores de la JNK1; inhibidores de la proteína quinasa C-theta; agonistas de beta 3 tales como ritobegrón, YM 178, solabegrón, talibegrón, N-5984, GRC-1087, rafabegrón, FMP825; inhibidores de la aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores del SGLT-1 ó SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40 tales como p. ej. ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético; inhibidores de SCD-1; antagonistas del CCR-2 agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina [Cycloset]); ácido 4-(3-(2,6-dimethylbenciloxi)fenilo)-4-oxobutanoico; estimulantes de sirtuina; y otros agentes inhibidores de la DPP IV.

La metformina se administra habitualmente en dosis variables de aproximadamente 500 mg a 2.000 mg hasta 2.500 mg al día usando diversos regímenes de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1.000 mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1.000 mg o preferiblemente de 500 mg a 1.000 mg una o dos veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2.000 mg una vez al día. Las dosificaciones particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1.000 mg de clorhidrato de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis de partida recomendada de metformina es 500 mg dada una vez al día. Si la dosis no produce los resultados adecuados, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. Se pueden hacer aumentos adicionales en incrementos de 500 mg semanales hasta un dosis diaria máxima de 2000 mg, dados en dosis divididas (p. ej. 2 ó 3 dosis divididas). La metformina puede administrarse con alimento para disminuir las náuseas.

Una dosis de pioglitazona es habitualmente aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg o 45 mg una vez al día.

La rosiglitazona se administra habitualmente en dosis entre 4 y 8 mg una vez al día (o dividido en 2 veces)

(dosificaciones típicas son 2, 4 y 8 mg).

La glibenclamida (gliburida) se administra habitualmente en dosis de 2,5-5 a 20 mg una vez al día (o dividida en dos veces) (dosificaciones típicas son 1,25, 2,5 y 5 mg), o glibenclamida micronizada en dosis de 0,75-3 a 12 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (dosificaciones típicas son 1,5, 3, 4,5 y 6 mg).

- 5 La glipizida se administra habitualmente en dosis de 2,5 a 10-20 mg una vez al día (o hasta 40 mg dividida en dos veces) (típicas cantidades de dosificación son 5 y 10 mg), o glibenclamida de liberación prolongada en dosis de 5 a 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (dosificaciones típicas son 2,5, 5 y 10 mg).

La glimepirida se administra habitualmente en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (dosificaciones típicas son 1, 2 y 4 mg).

- 10 Una combinación doble de glibenclamida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1,25/250 una vez al día a 10/1000 mg dos veces al día. (dosificaciones típicas son 1,25/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

Una combinación doble de glipizida/metformina se administra habitualmente en dosis de 2,5/250 a 10/1000 mg dos veces al día (dosificaciones típicas son 2,5/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

- 15 Una combinación doble de glimepirida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/250 a 4/1000 mg dos veces al día.

Una combinación doble de rosiglitazona/glimepirida se administra habitualmente en dosis de 4/1 una o dos veces al día a 4/2 mg dos veces al día (dosificaciones típicas son 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 y 8/4 mg).

Una combinación doble de pioglitazona/glimepirida se administra habitualmente en dosis de 30/2 a 30/4 mg una vez al día (dosificaciones típicas son 30/4 y 45/4 mg).

- 20 Una combinación doble de rosiglitazona/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/500 a 4/1000 mg dos veces al día (dosificaciones típicas son 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).

Una combinación doble de pioglitazona/metformina se administra habitualmente en dosis de 15/500 una o dos veces al día a 15/850 mg tres veces al día (dosificaciones típicas son 15/500 y 15/850 mg).

- 25 El secretagogo de insulina de tipo no sulfonilurea nateglinida se administra habitualmente en dosis de 60 a 120 mg con comidas (hasta 360 mg/día, dosificaciones típicas son 60 y 120 mg); la repaglinida se administra habitualmente en dosis de 0,5 a 4 mg con comidas (hasta 16 mg/día, dosificaciones típicas son 0,5, 1 y 2 mg). Una combinación doble de repaglinida/metformina está disponible en dosificaciones de 1/500 y 2/850 mg.

La acarbosa se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas. El miglitol se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas.

- 30 Son ejemplos de copartícipes de combinación que reducen el nivel lipídico en la sangre inhibidores de HMG-CoA-reductasa tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina; fibratos tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, etofibrato y etofilinclofibrato; ácido nicotínico y los derivados del mismo tales como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta tales como p. ej. ácido {4-[(R)-2-etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; inhibidores de acil-coenzima A:colesterilaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tales como avasimiba; inhibidores de la reabsorción de colesterol tales como ezetimib; sustancias que se unen a ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesvelam; inhibidores del transporte de ácidos biliares; sustancias activas moduladoras de HDL tales como D4F, D4F inverso, sustancias activas moduladoras de LXR y sustancias activas moduladoras de FXR; Inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 (dalcetrapib) o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572 (anacetrapib); moduladores del receptor de LDL inhibidores de MTP (p. ej. lomitapida); y ARN antisentido ApoB100.

Una dosis de atorvastatina está habitualmente entre 1 mg y 40 mg o 10 mg y 80 mg una vez al día.

- 45 Son ejemplos de copartícipes de combinación que reducen la presión sanguínea bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, furosemina, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; bloqueadores de canales de calcio tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nifedipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamilo, galopamilo y diltiazem; inhibidores de ACE tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueadores de receptor de angiotensina II (ARB) tales como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, azilsartán y eprosartán.

- 50 Una dosis de telmisartán es habitualmente de 20 mg a 320 mg ó 40 mg a 160 mg al día.

Son ejemplos de copartícipes de combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre los inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP); inhibidores de la lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas

de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXRalfa/beta y sustancias que aumentan la expresión y/o la concentración en el plasma de la apolipoproteína A-I.

Son ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la obesidad sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima (cetilistat); dexfenfluramina; axocina; antagonistas del receptor cannabinoide 1 tales como el antagonista de CB1 rimonobant; antagonistas del receptor MCH-1; agonistas del receptor MC4; NPY5 así como antagonistas de NPY2 (p. ej. velneperit); agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c tal como APD 356 (lorcaserina); inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS); agonistas del receptor de CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina; así como combinaciones dobles de bupropión/naltrexona, bupropión/zonisamida, topiramato/fentermina y pramlintida/metreleptina.

Son ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la aterosclerosis los inhibidores de la fosfolipasa A2; inhibidores de tirosina quinasas (50 mg a 600 mg) tales como quinasa receptora de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); anticuerpos oxLDL y vacunas oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; y los agentes inhibidores de VCAM-1.

El alcance de la presente descripción no está limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente. Pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la descripción además de las descritas en la presente memoria a partir de la presente descripción.

Otras realizaciones, características y ventajas de la presente descripción pueden resultar evidentes a partir de los ejemplos siguientes. Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la descripción, sin restringirla.

Ejemplos

Dosificación s.c. de linagliptina y su inhibición de DPP-4 en el plasma

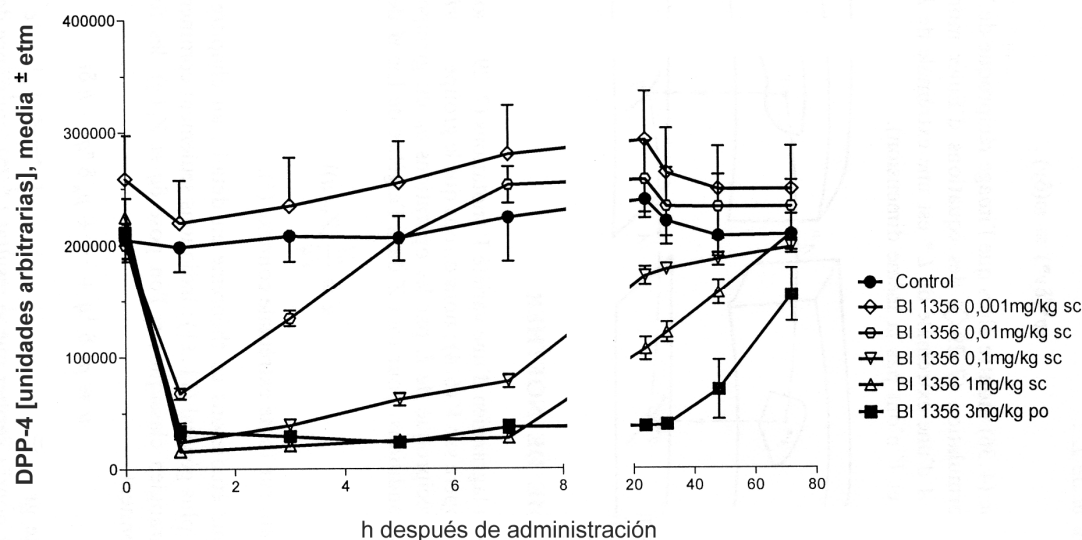
La dosificación subcutánea (s.c.) de linagliptina (s.c.) y la inhibición de DPP-4 en el plasma puede tener eficacia y duración de acción equiparables a la dosificación oral, lo cual puede hacerla adecuada para uso en combinación fija con insulina s.c.:

Se han tratado ratas ZDF macho (n=5) con diferentes concentraciones de BI 1356 en un régimen de administración subcutánea (s.c.) (0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 1 mg/kg en disolución de NaCl 0,5 ml/kg) en comparación con 3 mg/kg p.o. (en Natrosol al 0,5%, 5 ml/kg de volumen de aplicación).

La actividad de DPP-4 en el plasma con EDTA se detectó 1, 3, 5, 7, 24, 31, 48, 72 h después de la administración de fármaco (se recogió sangre por punción venosa con anestesia de isoflurano, de la vena sublingual).

Las dosis de BI 1356 de 0,01 mg/kg (administrado por vía s.c.) demostraron una inhibición significativa de la actividad de DPP-4 comparada con el control. Las dosis de 0,1 mg/kg y 1 mg/kg (administración s.c.) de BI 1356 tenían una inhibición persistente de DPP-4 de más de 64% a lo largo de 7 h. La dosis s.c. de 1 mg/kg era comparable en eficacia y duración de acción a la dosis oral de 3 mg/kg.

Fig.: Actividad de DPP-4 en el plasma después de dosificación s.c. de linagliptina:



Efecto de la linagliptina sobre el peso corporal, la grasa corporal total, la grasa hepática y la grasa intramiocelular

- 5 En otro estudio, se investiga la eficacia del tratamiento crónico con linagliptina sobre el peso corporal, la grasa corporal total, la grasa intramiocelular y la grasa hepática en un modelo no diabético de obesidad inducida por la dieta (DIO) en comparación con la sibutramina supresora del apetito:

Se alimentan ratas con una dieta alta en grasas durante 3 meses y recibieron vehículo, linagliptina (10 mg/kg) o sibutramina (5 mg/kg) durante 6 semanas adicionales, mientras continúan la dieta alta en grasas. Se realiza el análisis por espectroscopía de resonancia magnética (MRS) de la grasa corporal total, la grasa muscular y la grasa hepática antes del tratamiento y al final del estudio..

- 10 La sibutramina causa una reducción significativa del peso corporal (-12%) versus el control, mientras que la linagliptina no tiene un efecto significativo (-3%). La grasa total del cuerpo también se reduce significativamente con sibutramina (-12%), mientras que los animales tratados con linagliptina no muestran una reducción significativa (-5%). Sin embargo, la linagliptina y la sibutramina dan como resultado una reducción potente de la grasa intramiocelular (-24% y -34%, respectivamente). Además, el tratamiento con linagliptina produce una disminución profunda de la grasa hepática (-39%), mientras que el efecto de la sibutramina (-30%) no alcanza importancia (ver Tabla 4). Por lo tanto, la linagliptina es neutra en cuanto al peso pero mejora la acumulación de lípidos intramiocelulares y hepáticos..

- 20 Tabla 4: Efecto de la linagliptina sobre el peso corporal, la grasa corporal total, la grasa hepática y la grasa intramiocelular.

	Peso corporal		Grasa corporal total		Grasa hepática		Grasa intramiocelular	
	% contr.	% basal	% contr.	% basal	% contr.	% basal	% contr.	% basal
Control	-	+15% p=0,016	-	+11% p=0,001	-	+27% p=0,09	-	+23% p=0,49
Linagliptina	-3% p=0,56	+12% p=0,001	-5% p=0,27	+5% p=0,06	-39% p=0,022	-30% p=0,05	-36% p=0,14	-24% p=0,039
Sibutramina	-12% p=0,018	+1% p=0,64	-12% p=0,008	-0,4% p=0,86	-30% p=0,13	-29% p=0,12	-55% p=0,037	-34% p=0,007

En conclusión, el tratamiento con linagliptina provoca una potente reducción de los lípidos intramiocelulares y de la grasa hepática, que son independientes de la pérdida de peso. Los efectos de la sibutramina sobre la grasa muscular y hepática se atribuyen principalmente a la reducción de peso conocida inducida por este compuesto..

Retraso de la aparición de diabetes y conservación de la función de las células beta en la diabetes tipo 1 sin obesidad:

- 5 Aunque la reducción de la migración de células T pancreáticas y la producción alterada de citocinas se consideran actores importantes para el inicio de la insulinitis, el mecanismo exacto y los efectos sobre el grupo de células pancreáticas aún no se comprenden completamente. En un intento por evaluar el efecto de la linagliptina sobre la inflamación pancreática y la masa de células beta, se examina la progresión de la diabetes en ratones diabéticos no obesos (NOD) durante un período experimental de 60 días, junto con una evaluación estereológica terminal de los cambios pancreáticos celulares..
- 10 En el estudio se incluyeron esenta hembras de ratón NOD (10 semanas de edad) y se alimentaron con una dieta de alimentación normal o una dieta que contenía linagliptina (0,083 g de linagliptina/kg de comida; correspondiente a 3-10 mg/kg, p.o) durante todo el período de estudio. Se obtienen muestras de plasma cada dos semanas para determinar la aparición de diabetes ($BG > 11$ mmol/l). Al finalizar, se extraen los páncreas y se obtiene una muestra de sangre terminal para evaluar los niveles activos de GLP-1.
- 15 Al final del período de estudio, la incidencia de diabetes disminuye significativamente en los ratones tratados con linagliptina (9 de 30 ratones) en comparación con el grupo de control (18 de 30 ratones, $p = 0,021$). La evaluación estereológica posterior de la masa de células beta (identificada por inmunorreactividad a la insulina) demuestra una masa de células beta significativamente mayor (vehículo $0,18 \pm 0,03$ mg; linagliptina $0,48 \pm 0,09$ mg, $p < 0,01$) y la masa total de islotes (vehículo $0,40 \pm 0,04$ mg; linagliptina $0,70 \pm 0,09$ mg, $p < 0,01$) en ratones tratados con linagliptina. Hay una tendencia a que la linagliptina reduzca los linfocitos infiltrantes del peri-islole ($1,06 \pm 0,15$; lina $0,79 \pm 0,12$ mg, $p = 0,17$). Como se esperaba, el plasma activo GLP-1 es mayor en la terminación en ratones tratados con linagliptina.
- 20 En resumen, los datos demuestran que la linagliptina puede retrasar la aparición de diabetes en un modelo de diabetes tipo 1 (ratón NOD). Los pronunciados efectos de ahorro de células beta que se pueden observar en este modelo animal indican que dicha inhibición de DPP-4 no solo protege a las células beta al aumentar los niveles activos de GLP-1, sino que también puede ejercer acciones antiinflamatorias directas o indirectas..
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, para prevenir, retardar la progresión, retrasar o tratar la diabetes mellitus tipo 1 o la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) por administración subcutánea.