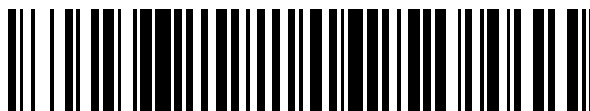


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 174**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2014** **PCT/EP2014/056657**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14161919**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2014** **E 14715578 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2981271**

54 Título: **Usos terapéuticos de empagliflozina**

30 Prioridad:

05.04.2013 US 201361808804 P

10.04.2013 CA 2812519

26.11.2013 US 201361908991 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2019

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**BROEDL, ULI;
VON EYNATTEN, MAXIMILIAN;
MACHA, SREERAJ y
WOERLE, HANS-JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 174 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

Usos terapéuticos de empagliflozina

5 Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente o para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

Antecedentes de la invención

15 La diabetes es un problema de salud pública importante, con una prevalencia que se espera que alcance a 552 millones de personas en todo el mundo para 2030. La diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) representa el 90 % de todos los casos de diabetes. La mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la T2DM actúan a través de mecanismos dependientes de la insulina; la pérdida progresiva de la función de las células beta que es característica de la T2DM significa que la mayoría de los pacientes con T2DM finalmente necesitan múltiples terapias para
20 mantener el control glucémico. La nefropatía es una complicación bien establecida de un control glucémico deficiente en pacientes con diabetes. Se calcula que un 10-36 % de los pacientes con T2DM tienen algún grado de insuficiencia renal y la enfermedad renal crónica (ERC) está presente en aproximadamente un 40 % de pacientes con diabetes. La ERC se ha clasificado en 5 estadios, en la que el estadio 1 es daño renal con GFR normal (ml/min/1,73 m²) de ≥ 90 ; el estadio 2 es el daño renal con una disminución leve de GFR (GFR 60-89); el estadio 3
25 es una disminución moderada de GFR (GFR 30-59); el estadio 4 es una disminución severa de GFR (GFR 15-29); y el estadio 5 es insuficiencia renal (GFR < 15 o diálisis).

30 El uso de un número de agentes anti-diabetes está limitado en pacientes con insuficiencia renal. La metformina está contraindicada en pacientes con disfunción renal debido al riesgo de acumulación y acidosis láctica. Se recomienda precaución con el uso de secretagogos de insulina en pacientes con insuficiencia renal. Los inhibidores de DPP-4, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina (pero no linagliptina) se excretan predominantemente por vía renal, por lo que es necesario reducir la dosis en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

35 Por lo tanto, existe una necesidad de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como diabetes de tipo 2, en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad renal crónica (ERC).

Sumario de la Invención

40 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias objeto que no se incluyen en las reivindicaciones no forman parte de la invención reivindicada en la actualidad. La presente invención se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente o para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el
45 que el paciente tiene insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para usar empagliflozina en uno o más de los siguientes métodos:

- 50
- prevenir, disminuir la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa en sangre en ayunas alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, hiperinsulinemia y síndrome metabólico; o
 - disminuir la progresión de, retrasar o tratar la prediabetes; o

55

 - prevenir, disminuir la progresión de, retrasar o tratar de un inicio de diabetes mellitus de tipo 2; o
 - mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma postprandial y/o de hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - prevenir, disminuir, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa, glucosa en sangre en ayunas alterada, resistencia a la insulina o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2; o

60

 - prevenir, disminuir la progresión de, retrasar o tratar de una afección o trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, dislipidemia, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del
65 ritmo cardíaco y reestenosis vascular; o

- reducir el peso corporal y/o grasa corporal, o prevenir un aumento del peso corporal y/o grasa corporal, o facilitar una reducción en peso corporal y/o grasa corporal; o
- prevenir, disminuir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- prevenir, disminuir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa atópica, en particular hígado graso; o
- para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar de prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

en un paciente con insuficiencia renal o enfermedad renal crónica (ERC), en particular un paciente con insuficiencia renal moderada.

En una realización, el método comprende tratar la prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. En una realización, el método comprende mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona empagliflozina para su uso en un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal A moderada. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal B moderada.

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en un método para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal A moderada. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal B moderada.

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC). En una realización, el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3A (ERC). En una realización, el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3B (ERC).

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en un método para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC). En una realización, el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3A (ERC). En una realización, el paciente tiene enfermedad renal crónica en estadio 3B (ERC).

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 o mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, dicho método comprendiendo:

- a) evaluar la función renal de un paciente;
- b) tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal moderada con empagliflozina, pero no tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal severa o insuficiencia renal con empagliflozina.

En una realización, el método comprende adicionalmente tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal leve o función renal normal con empagliflozina.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método que comprende:

- a) identificar un paciente con necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2;
- b) evaluar la función renal de dicho paciente;
- c) tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal moderada con empagliflozina, pero no tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal severa o insuficiencia renal con empagliflozina.

En una realización, el método comprende adicionalmente tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal leve o función renal normal con empagliflozina.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 o mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, dicho método comprendiendo:

- a) evaluar la función renal de dicho paciente;

b) tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal A moderada con empagliflozina, pero no tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal B moderada, insuficiencia renal severa o insuficiencia renal con empagliflozina.

5 En una realización, el método comprende adicionalmente tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal leve o función renal normal con empagliflozina.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método que comprende:

- 10 a) identificar un paciente con necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2;
b) evaluar la función renal de dicho paciente;
c) tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal A moderada con empagliflozina, pero no tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal B moderada, insuficiencia renal severa o insuficiencia renal con empagliflozina.

15 En una realización, el método comprende adicionalmente tratar a un paciente que tiene insuficiencia renal leve o función renal normal con empagliflozina.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar la diabetes de tipo 2 que comprende:

- 20 a) determinar la tasa de filtración glomerular (eGFR) de un paciente con necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
b) administrar empagliflozina al paciente, si la eGFR del paciente es ≥ 30 ml/min/1,73 m².

25 En una realización, la empagliflozina se administra si la eGFR del paciente está entre ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m². En una realización, el método comprende adicionalmente interrumpir la empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 30 ml/min/1,73 m². En una realización, la empagliflozina se administra si la eGFR del paciente está entre ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m². En una realización, el método comprende adicionalmente interrumpir la empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 45 ml/min/1,73 m².

30 En una realización, la presente divulgación también proporciona un método que comprende:

- 35 a) evaluar la función renal de un paciente;
b) administrar empagliflozina al paciente;
c) interrumpir empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

En una realización, la empagliflozina se administra si la eGFR del paciente está entre ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método que comprende:

- 40 a) evaluar la función renal de un paciente;
b) administrar empagliflozina al paciente;
c) interrumpir empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 45 ml/min/1,73 m².

45 En una realización, la empagliflozina se administra si la eGFR del paciente está entre ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende:

- 50 a) determinar que la eGFR de un paciente con necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2 está entre ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
b) administrar empagliflozina al paciente.

55 En una realización, el método comprende adicionalmente interrumpir empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende:

- 60 a) determinar que la eGFR de un paciente con necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2 está entre ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
b) administrar empagliflozina al paciente.

65 En una realización, el método comprende adicionalmente interrumpir empagliflozina si la eGFR del paciente está por debajo de 45 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente que tiene una tasa de filtración glomerular (eGFR) estimada entre ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m² que comprende:

- 5 a) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR)
b) medir la eficacia de la empagliflozina para tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en dicho pacientes; y
c) administrar empagliflozina al paciente.

- 10 En una realización, el paciente tiene una tasa de filtración glomerular (eGFR) entre ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m². La eficacia de la empagliflozina se mide por ejemplo mediante la determinación del % de HbA1c de la glucosa en plasma libre (FPG) en el paciente.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 15 a) identificar que un paciente tiene con necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
b) determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m²;
c) seleccionar un tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para el paciente que comprende la administración de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 30 ml/min/1,73 m²; y
d) administrar empagliflozina al paciente.

- 25 En una realización, la etapa b) comprende determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 90 ml/min/1,73 m². En una realización, la etapa b) comprende determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 30 a) identificar un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 con necesidad de mejorar el control glucémico;
b) determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m²;
c) seleccionar un tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para el paciente que comprende la administración de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 30 ml/min/1,73 m²; y
d) administrar empagliflozina al paciente.

- 40 En una realización, la etapa b) comprende determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 90 ml/min/1,73 m². En una realización, la etapa b) comprende determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 45 a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
b) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
c) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
d) prescribir un tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para el paciente que incluye el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de diabetes de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 30 ml/min/1,73 m²; y
e) administrar empagliflozina al paciente.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 55 a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
b) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
c) seleccionar empagliflozina como un tratamiento para el paciente basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes que tienen una eGFR de ≥ 30 ml/min/1,73 m² pero que puede carecer de eficacia en pacientes con una eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;
d) administrar una composición farmacéutica que comprende empagliflozina al paciente;
e) determinar, durante el tratamiento con la composición farmacéutica, que la eGFR del paciente ha disminuido por debajo de 30 ml/min/1,73 m²; y

f) detener el tratamiento del paciente con la composición farmacéutica, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina puede carecer de eficacia en pacientes con una eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 5 a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
- c) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- 10 d) prescribir un tratamiento para diabetes de tipo 2 para el paciente que incluye el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de diabetes de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 30 ml/min/1,73 m²; y
- e) aconsejar al paciente que se autoadministre la empagliflozina.

15 En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) tratar al paciente con un primer régimen de tratamiento que no comprende el uso de empagliflozina;
- 20 c) determinar que el primer régimen de tratamiento no proporciona un control glucémico adecuado en el paciente;
- d) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
- e) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- 25 f) prescribir un régimen alterado para el paciente que incluye el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 30 ml/min/1,73 m²;
- g) aconsejar al paciente que se administre la empagliflozina diariamente como parte del régimen de tratamiento alterado; y
- 30 h) confirmar que el control glucémico del paciente mejora con el régimen de tratamiento alterado, en comparación con el primer régimen de tratamiento.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 35 a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) determinar que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- c) seleccionar un tratamiento para diabetes de tipo 2 para el paciente que incluye empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo
- 40 1 o de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 45 ml/min/1,73 m²; y
- d) administrar empagliflozina al paciente.

45 En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
- 50 c) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- d) prescribir un tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para el paciente que el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 45 ml/min/1,73 m²; y
- 55 e) administrar empagliflozina al paciente.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- 60 a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- c) seleccionar empagliflozina como un tratamiento para el paciente basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en pacientes que tienen una eGFR de ≥ 45 ml/min/1,73 m² pero puede carecer de eficacia en pacientes con una eGFR
- 65 < 45 ml/min/1,73 m²;
- d) administrar una composición farmacéutica que comprende empagliflozina al paciente;

- e) determinar, durante el tratamiento con la composición farmacéutica, que la eGFR del paciente ha disminuido por debajo de 45 ml/min/1,73 m²; y
- f) detener el tratamiento del paciente con la composición farmacéutica, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina puede carecer de eficacia en pacientes con una eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
- c) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- d) prescribir un tratamiento para diabetes de tipo 2 para el paciente que incluye el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 45 ml/min/1,73 m²; y
- e) aconsejar al paciente que se autoadministre la empagliflozina.

En una realización, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento que comprende:

- a) identificar que un paciente tiene necesidad de tratamiento para prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2;
- b) tratar al paciente con un primer régimen de tratamiento que no comprende el uso de empagliflozina;
- c) determinar que el primer régimen de tratamiento no proporciona un control glucémico adecuado en el paciente;
- d) medir la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR);
- e) determinar que la eGFR del paciente es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m²;
- f) prescribir un régimen alterado para el paciente que incluye el uso de empagliflozina, basándose en el reconocimiento de que la empagliflozina es eficaz para el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en pacientes cuya eGFR es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y no en pacientes cuya eGFR es < 45 ml/min/1,73 m²;
- g) aconsejar al paciente que se administre la empagliflozina diariamente como parte del régimen de tratamiento alterado; y
- h) confirmar el control glucémico del paciente mejora con el régimen de tratamiento alterado, en comparación con el primer régimen de tratamiento.

En una realización, en uno cualquiera de los métodos que se han mencionado anteriormente, la empagliflozina se administra como una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido. En una realización, la composición farmacéutica comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina. En una realización, la empagliflozina se administra una vez al día.

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en un método para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m² que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende empagliflozina al paciente. En una realización, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) del paciente es ≥ 45 ml/min/1,73 m². En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 con insuficiencia renal moderada que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende empagliflozina al paciente. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal A (ERC en estadio 3A) moderada. En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal B (ERC en estadio 3B) moderada. En una realización, la composición farmacéutica comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina. En una realización, la empagliflozina se administra una vez al día.

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en la mejora del control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

En una realización, la presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en la mejora del control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de

tipo 1 o de tipo 2 en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

5 En una realización, la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m². En una realización, la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².

10 En una realización, la presente invención también proporciona empagliflozina para su uso en el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente con insuficiencia renal moderada. En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en el tratamiento de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente con insuficiencia renal moderada. En una realización, la presente invención proporciona empagliflozina para su uso en la mejora del control glucémico en un paciente de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 con insuficiencia renal moderada. En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en la mejora del control glucémico en un paciente de prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 con insuficiencia renal moderada.

20 En una realización, en cualquier uso de la empagliflozina o una composición farmacéutica que se ha mencionado anteriormente, el paciente tiene insuficiencia renal A moderada o insuficiencia renal B moderada. En una realización, el uso es como un complemento para dieta y ejercicio. En una realización, el paciente es un paciente adulto. En una realización, el uso es una vez al día. En una realización, el uso es de 10 mg o 25 mg una vez al día.

25 En un aspecto más de la presente invención, la empagliflozina se administra por vía oral, por ejemplo, en una cantidad diaria total de 10 mg o 25 mg. En una realización, la empagliflozina se administra como una composición farmacéutica que comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina, por ejemplo, como un comprimido.

30 En un aspecto de la presente invención, en un método o uso que se desvela en el presente documento, un paciente es un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 (o paciente con diabetes mellitus de tipo 2), un paciente tratado para diabetes mellitus de tipo 2, un paciente diagnosticado con diabetes mellitus de tipo 2 o un paciente con necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2. En un aspecto, un paciente es un paciente con prediabetes.

35 En un aspecto más de la presente invención, en un método o uso como se describe en el presente documento, la empagliflozina se administra a un paciente como una dosis inicial de 10 mg al día, por ejemplo, a un paciente como se describe en el presente documento. En un aspecto, la dosis de empagliflozina se aumenta a 25 mg al día, por ejemplo, si el paciente requiere un control glucémico adicional. Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método o uso como se describe en el presente documento que comprende a) administrar a un paciente 10 mg de empagliflozina al día, a) determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional y c) administrar al paciente 25 mg de empagliflozina al día.

40 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar a un paciente 10 mg de empagliflozina al día, b) determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional y c) administrar al paciente 25 mg de empagliflozina al día.

45 En un aspecto más de la presente divulgación, en un método o uso que se describe en el presente documento, la empagliflozina se administra a un paciente a una dosis inicial de 10 mg al día, por ejemplo, a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² o a un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m². En un aspecto, en dicho método o uso, la dosis se aumenta a 25 mg al día, por ejemplo, si el paciente requiere un control glucémico adicional. En un aspecto, la dosis de empagliflozina se aumenta a 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², en un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² o en un paciente que tiene una eGFR > 60 ml/min/1,73 m².

50 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² y b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². En un aspecto, dicho paciente en la etapa a) requiere un control glucémico adicional.

60 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² y c) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto, la etapa b) adicional comprende determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional.

65 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día

a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² y b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m². En un aspecto, dicho paciente en la etapa a) requiere un control glucémico adicional.

5 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² y c) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto, la etapa b) adicional comprende determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional.

10 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² y b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². En un aspecto, dicho paciente en la etapa a) requiere un control glucémico adicional.

15 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² y c) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto, la etapa b) adicional comprende determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional.

20 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² y b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente to 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m². En un aspecto, dicho paciente en la etapa a) requiere un control glucémico adicional.

25 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² y c) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto, la etapa b) adicional comprende determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional.

30 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² y b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente to 25 mg al día en un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². En un aspecto, dicho paciente en la etapa a) requiere un control glucémico adicional.

35 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² y c) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto, la etapa b) adicional comprende determinar que el paciente requiere un control glucémico adicional.

40 En una realización más, en un método o uso que se describe en el presente documento, la empagliflozina se administra a un paciente una dosis de 10 mg al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² y al paciente se le sigue administrando empagliflozina a una dosis de 10 mg al día si la eGFR del paciente se reduce de ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² o de ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m². Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² y c) continuar con la administración de 10 mg de empagliflozina al día al paciente. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² y c) continuar con la administración de 10 mg de empagliflozina al día al paciente.

50 En una realización más, en un método o uso que se describe en el presente documento, la empagliflozina se administra a un paciente a una dosis inicial de 10 mg al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², la dosis de empagliflozina se aumenta a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, y la dosis de empagliflozina administrada al paciente permanece en una dosis de 25 mg al día si la eGFR del paciente se reduce de ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² o de ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m². Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente

que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, c) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² y d) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, c) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² y d) administrar 25 mg de empagliflozina al día al paciente.

En una realización más, en un método o uso que se describe en el presente documento, la empagliflozina se administra a un paciente a una dosis inicial de 10 mg al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², la dosis de empagliflozina se aumenta a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, y la dosis de empagliflozina administrada al paciente se reduce a una dosis de 10 mg al día si la eGFR del paciente se reduce de ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² o de ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m². Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, c) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² y d) administrar 10 mg de empagliflozina al día al paciente. En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, dicho método comprendiendo a) administrar 10 mg de empagliflozina al día a un paciente que tiene una eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², b) aumentar la dosis de empagliflozina administrada al paciente a 25 mg al día, por ejemplo si el paciente requiere un control glucémico adicional, c) determinar que el paciente tiene una eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² y d) administrar 10 mg de empagliflozina al día al paciente.

En un aspecto, en uno cualquiera de los métodos de usos que se han descrito anteriormente, la empagliflozina se administra una vez al día a un paciente, es decir, por ejemplo 10 mg o 25 mg de empagliflozina se administran una vez al día a un paciente.

En un aspecto de la presente invención, la empagliflozina se administra con una u otras sustancias antidiabéticas más. En una realización, la otra sustancia antidiabética se selecciona entre metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidinadionas, inhibidores de la PPAR alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-4. En un aspecto, la presente invención comprende administrar empagliflozina en combinación con metformina y/o un inhibidor de DPP-4, por ejemplo, linagliptina.

La presente invención también proporciona empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso como un medicamento en uno cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento.

La presente invención también proporciona empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades o afecciones que se describen en el presente documento.

La presente invención también proporciona empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para su uso en la preparación de un medicamento para uso en uno cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento.

Definiciones

La expresión "principio activo" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se refiere al inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención. En ocasiones en el presente documento un "principio activo" también se denomina "sustancia activa".

La expresión "índice de masa corporal" o "BMI" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de modo que el BMI tiene unidades de kg/m².

El término "sobrepeso" se define como la afección en la que el individuo tiene un BMI mayor o igual que 25 kg/m² e inferior a 30 kg/m². Los términos "sobrepeso" y "pre-obeso" se usan indistintamente.

Los términos "obesidad" o "ser obeso" y similares se definen como la afección en la que el individuo tiene un BMI mayor o igual que 30 kg/m². De acuerdo con una definición de la OMS, el término obesidad se puede clasificar o sigue a continuación: el término "obesidad de clase I" es la afección en la que el BMI es mayor o igual que 30 kg/m² era menor que 35 kg/m²; el término "obesidad de clase II" es la afección en la que el BMI es mayor o igual que 35 kg/m² era menor que 40 kg/m²; el término "obesidad de clase III" es la afección en la que el BMI es mayor o igual que 40 kg/m².

La indicación, obesidad, incluye en particular obesidad exogénica, obesidad hiperinsulinémica, obesidad hiperplasmática, adiposidad hiperfisiaria, obesidad hipoplasmática, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del cuerpo superior, obesidad alimentaria, obesidad por hipogonadismo, obesidad central, obesidad visceral, obesidad abdominal.

5 La expresión "obesidad visceral" se define como la afección en la que se mide la proporción de cintura con respecto a cadera que es mayor o igual que 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Definen el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

10 La expresión "obesidad abdominal" normalmente se define como la afección en la que la conferencia de la cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en hombres, y es > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a una etnia japonesa o pacientes japoneses, la obesidad abdominal se puede definir como la circunferencia de la cintura $\geq$ 85 cm en hombres y $\geq$ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, el Comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

15 El término "euglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, > 70 mg/dl (3,89 mmol/l) y menor que 100 mg/dl (5,6 mmol/l). El término "ayunas" tiene el significado habitual como un término médico.

20 El término "hiperglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que 100 mg/dl (5,6 mmol/l). El término "ayunas" tiene el significado habitual como un término médico.

25 El término "hipoglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal, en particular inferior a 70 mg/dl (3,89 mmol/l).

La expresión "hiperglucemia postprandial" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas mayor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l).

30 La expresión "glucosa en sangre en ayunas alterada" o "IFG" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o concentración de glucosa en suero en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/l), en particular mayor que 110 mg/dl y menor que 126 mg/dl (7,00 mmol/l). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que 100 mg/dl, es decir, menor que 5,6 mmol/l.

40 La expresión "tolerancia alterada a la glucosa" o "IGT" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas mayor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l) y menor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l). La tolerancia a la glucosa anómala, es decir, la concentración de glucosa en sangre o concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas se puede medir como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de tomar 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia a la glucosa normal" tiene una concentración de glucosa en sangre o concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas menor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l).

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

50 Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimos y se usan indistintamente.

La expresión "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren niveles de insulina circulantes en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford ES, *et al.*, JAMA. (2002) 287: 356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina con respecto a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica de infusión de insulina-glucosa combinada. Se encuentra que es resistencia a la insulina si la absorción de glucosa es inferior al percentil 25 de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Algo menos laboriosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijados y a partir de esto se calcula la resistencia a la insulina. con este método, no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

65 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia se pueden cuantificar evaluando la puntuación del "evaluación del modelo de homeostasis para resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de resistencia a la insulina

(Katsuki A, *et al.*, Diabetes Care 2001; 24: 362-5). Se hace referencia adicional a métodos para la determinación del índice HOMA para sensibilidad a insulina (Matthews *et al.*, Diabetologia 1985, 28: 412-19), de la proporción de proinsulina con respecto a insulina intactas (Forst *et al.*, Diabetes 2003, 52 (Supl. 1): A459) y a un ensayo de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles de adiponectina en plasma se pueden monitorizar como un sustituto potencial de sensibilidad a insulina. El cálculo de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P, *et al.*, Diabet Med 1992; 9: 921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas } (\text{mmol/l})] \quad 22, 5]$$

La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación de HOMA-IR. Para el fin de la presente invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que un individuo tiene una puntuación de HOMA-IR > 4,0 o una puntuación de HOMA-IR por encima del límite superior de lo normal como lo define el laboratorio que realizan los ensayos de glucosa e insulina.

Como una regla, en la práctica clínica de cada día se usan otros parámetros para evaluar la resistencia a la insulina. Preferentemente, se usa la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que el aumento de los niveles de triglicéridos se correlacionó en forma significativa con la presencia de resistencia a la insulina.

Los individuos que probablemente tienen resistencia a la insulina son aquellos que tienen dos o más de las siguientes características: 1) sobrepeso u obesidad, 2) presión arterial elevada, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más 1^{er} grado con respecto a un diagnóstico de IGT o IFG o diabetes de tipo 2.

Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG o diabetes de tipo 2 son aquellos que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y, por definición, son resistentes a la insulina. Un paciente habitual con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si se puede detectar la resistencia a la insulina, Esta es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. Por lo tanto, puede ser, que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto dé como resultado ningún síntoma clínico.

La "prediabetes" es un término general que se refiere a un estadio intermedio entre la tolerancia a la glucosa normal (NGT) y la diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) evidente, también denominada hiperglucemia intermedia. Como tal, representa 3 grupos de individuos, los que tienen solamente tolerancia alterada a la glucosa (IGT), los que tienen solamente alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o aquellos que tienen tanto IGT como IFG. IGT e IFG normalmente tienen distintas etiologías patofisiológicas, sin embargo, en los pacientes también puede existir un estado mixto con características de ambas. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, un paciente que se ha diagnosticado con "prediabetes" es un individuo diagnosticado con IGT o diagnosticado con IFG o diagnosticado tanto con IGT como con IFG.

Siguiendo la definición de acuerdo con the American Diabetes Association (ADA) en el contexto de la presente invención un paciente que se ha diagnosticado con "prediabetes" es un individuo con:

- a) una concentración de glucosa en plasma en ayunas (FPG) < 100 mg/dl [1 mg/dl = 0,05555 mmol/l] y una concentración de glucosa en plasma (PG) de 2 horas, medida mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g, que varía entre ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl (es decir, IGT); o
- b) una concentración de glucosa en plasma en ayunas (FPG) entre ≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl y una concentración de glucosa en plasma de (PG) 2 horas, medida mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g de < 140 mg/dl (es decir, IFG); o
- c) una concentración de glucosa en plasma en ayunas (FPG) entre ≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl y una concentración de glucosa en plasma de (PG) 2 horas, medida mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g de que varía entre ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl (es decir, tanto IGT como IFG).

Los pacientes con "prediabetes" son individuos que están predispuestos al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes amplía la definición de IGT a la inclusión de individuos con una glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal elevado ≥ 100 mg/dl (J. B. Meigs, *et al.*, Diabetes 2003; 52: 1475-1484). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una amenaza de salud sería se dispone en un Argumento de Posición con el título "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" presentado de forma conjunta por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care 2002; 25: 742-749).

Los métodos para investigar la función de las células beta pancreáticas son similares a los métodos que se han mencionado anteriormente con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: una mejora de la función de las células beta puede medir, por ejemplo, determinando un índice de HOMA para la función de las células beta (Matthews *et al.*, Diabetologia 1985, 28: 412-19), la proporción de proinsulina con respecto a insulina (Forst *et al.*, Diabetes 2003, 52 (Supl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de ensayos de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia a alimento, o usando un estudio de pinzamiento

hiperglucémico y/o modelado mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa con extracción de muestras con frecuencia (Stumvoll *et al.*, Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81).

La expresión "diabetes de tipo 1" se define como la afección en la que un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad hacia las células beta pancreáticas o insulina, una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/l). Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético estará en un exceso de 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/l) de 2 horas en plasma después de haber tomado 75 g de glucosa con un estómago vacío, en presencia de autoinmunidad hacia las células beta pancreáticas o insulina. En un ensayo de tolerancia a la glucosa, se administraron 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se estaba sometiendo al ensayo después de 10-12 horas de ayunas y el nivel de azúcar en sangre se registró inmediatamente antes de tomar la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla. La presencia de autoinmunidad hacia las células beta pancreáticas se puede observar mediante la detección de autoanticuerpos de células de los islotes circulantes ["diabetes mellitus de tipo 1A"], es decir, al menos uno de: GAD65 [ácido glutámico descarboxilasa-65], ICA [citoplasma de células del islote], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína similar a tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [transportado 8 de cinc] o anti-insulina; u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos circulantes habituales [diabetes de tipo 1B], es decir, tal como se detecta a través de biopsia o formación de imágenes pancreáticas). Por lo general una predisposición genética está presente (por ejemplo, HLA, INS VNTR y PTPN22), pero éste no siempre es el caso.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2" o "T2DM" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medición de los valores de glucosa en sangre es un procedimiento convencional en análisis médico de rutina. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético estará en un exceso de 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa en un estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa 75 g de glucosa se administra por vía oral al paciente que se está sometiendo ensayo después de 10-12 horas de ayunas y el nivel de azúcar en sangre se registra inmediatamente antes de tomar la glucosa y entre 1 y 2 horas después de tomarla. En un sujeto sano, a nivel de azúcar en sangre antes de tomar la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, menos de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y menos de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se contempla como una tolerancia a la glucosa anómala.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2 en estadio tardío" incluye pacientes con una insuficiencia farmacológica secundaria, indicación de terapia con insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares por ejemplo nefropatía diabética, o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término "HbA1c" se refiere al producto de una glicosilación no enzimática de la cadena de la hemoglobina B. Alguien con experiencia en la materia conoce bien su determinación. En la monitorización del tratamiento de diabetes mellitus, el valor de HbA1c es de una importancia excepcional. Ya que su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y la vida de los eritrocitos, el HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" reflejar los niveles de azúcar en sangre promedios de las 4-6 semanas precedentes. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c llena ajustado de forma coherente con el tratamiento para la diabetes intensivo (es decir < 6,5 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina consigue por sí misma un promedio de mejora en el valor de HbA1c en el diabético del orden de un 1,0 - 1,5 %. Esta reducción del valor de HbA1c no es suficiente en todos los diabéticos para conseguir el intervalo diana deseado de < 6,5 % y preferentemente < 6 % de HbA1c.

La expresión "control glucémico insuficiente" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención se refiere a una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c superiores a un 6,5 %, en particular superiores a un 7,0 %, incluso más preferentemente superiores a un 7,5 %, especialmente superiores a un 8 %.

El "síndrome metabólico", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también denominado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la resistencia a la insulina siendo la característica fundamental (Laaksonen DE, *et al.*, Am J Epidemiol 2002; 156: 1070-7). De acuerdo con las directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486-2497), el diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

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

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

De acuerdo con una definición usada comúnmente, la hipertensión se diagnostica si la presión arterial sistólica (PAS) supera un valor de 140 mm de Hg y la presión arterial diastólica (PAD) supera un valor de 90 mm de Hg. Si un paciente está padeciendo una diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda que la presión arterial sistólica se reduzca a un nivel inferior a 130 mm de Hg y la presión arterial diastólica se reduzca a un valor inferior a 80 mm de Hg.

La expresión "tasa de filtración glomerular (GFR)" se define como el volumen de fluido filtrado desde los capilares glomerulares renales (riñón) en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. Es indicativa de función general del riñón. La tasa de filtración glomerular (GFR) se puede calcular midiendo cualquier agente químico que tenga un nivel estacionario en la sangre, y se filtra libremente pero no se reabsorbe ni se secreta por los riñones. Por lo tanto la tasa medida es la cantidad de la sustancia en la orina que se originó a partir de un volumen de sangre calculable. La GFR generalmente se registra en unidades de volumen por tiempo, por ejemplo, mililitros por minuto Y se puede usar la fórmula que sigue a continuación:

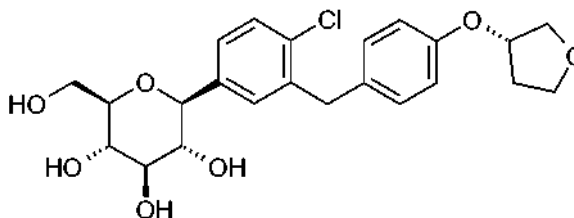
$$\text{GFR} = (\text{Concentración de Orina} \times \text{Volumen de Orina}) / \text{Concentración en Plasma}$$

La GFR se puede determinar inyectando inulina en el plasma. Dado que la inulina no se reabsorbe ni se secreta por el riñón después de filtración glomerular, su tasa de excreción es directamente proporcional a la tasa de filtración de agua y solutos a través del filtro glomerular. Un valor normal es: GFR = 90-125 ml/min/1,73 m², en particular GFR = 100-125 ml/min/1,73 m².

Otros principios para determinar la GFR implican la medición de 51Cr-EDTA, [125I]iotalamato o iohexol.

La "tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)" se define como obtenida en la identificación sistemática a partir de valores de creatinina en suero basándose, por ejemplo, en la ecuación de Colaboración de Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica (ERC-EPI), la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD), todas las cuales se conoce en la técnica.

El término "empagliflozina" se refiere al inhibidor de SGLT2, 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno de la fórmula



como se describe por ejemplo en el documento WO 2005/092877. En la bibliografía se describen métodos de síntesis, por ejemplo, en los documentos WO 06/120208 y WO 2011/039108. De acuerdo con la presente invención, se debe entender que la definición de empagliflozina también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de la misma, y profármacos de la misma. Una forma cristalina ventajosa de empagliflozina se describe en los documentos WO 2006/117359 y WO 2011/039107. Esta forma cristalina tiene buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, la forma cristalina es físicamente estable y por lo tanto proporciona una buena estabilidad del periodo de almacenamiento de la composición farmacéutica. En el documento WO 2010/092126 se describen composiciones farmacéuticas preferentes, tales como formulaciones sólidas para administración oral, por ejemplo, comprimidos.

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

Las expresiones "que trata de forma profiláctica", "que trata de forma preventiva" y "prevenir" se usan indistintamente y comprenden un tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección que se ha mencionado anteriormente en el presente documento, reduciendo de este modo dicho riesgo.

El término "comprimido" comprende comprimidos sin un revestimiento y comprimidos con uno o más revestimientos. Además, el término "comprimido" comprende comprimidos que tienen una, dos, tres o incluso más capas y comprimidos revestidos mediante prensado, en el que cada uno de los tipos de comprimidos que se han mencionado anteriormente pueden no tener revestimiento o tener uno o más revestimientos. El término "comprimido" también comprende comprimidos mini, fundidos, masticables, efervescentes y de desintegración oral.

Los términos "farmacopea" y "farmacopeas" se refieren a farmacopeas convencionales tales como "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) o la "Farmacopea Europea 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1A-C: Cambio a partir del valor inicial de glucosa en plasma en ayunas (FPG) de HbA_{1c}, peso y presión arterial (PA) en la semana 24 en pacientes con insuficiencia renal tratados con empagliflozina con respecto al placebo.

Figura 2: Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para empagliflozina después de administración de una sola dosis oral de 50 mg en pacientes con insuficiencia renal.

Figura 3: Biodisponibilidad relativa de empagliflozina (50 mg qd) en sujetos con función renal alterada en comparación con sujetos con función renal normal (n = 40).

Figura 4: Exposición a una sola dosis oral de 50 mg de empagliflozina en sujetos con función renal normal y alterada. (A) y (B) Perfiles de concentración-tiempo en plasma medios (inserción: representación semi-log) (n = 40). (C) AUC_{0-∞} y (D) C_{máx}; la línea media de las cajas son medianas, y los límites son los percentiles 25 y 75; las distribuciones de datos son el alcance estándar para los cuartiles (intervalo intercuartil 1,5 x).

Figura 5: (A) CL_R de 0-96 h; (B) AUC_{0-∞}, y (C) cantidad acumulativa de glucosa excretada en orina en 24 h con respecto a la tasa de filtración glomerular estimada después de administración de una sola dosis oral de 50 mg en sujetos con función renal normal y alterada (n = 40).

Figura 6: Cantidades acumulativas medias de glucosa excretada en orina después de administración de una sola dosis oral de 50 mg en sujetos con función renal normal y alterada (n = 31).

Figura 7A-D: Cambio a partir del valor inicial de glucosa en plasma en ayunas (FPG) de HbA_{1c}, peso y presión arterial (PA) en la semana 52 en pacientes con Diabetes Mellitus de Tipo 2 (T2DM) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) en Estadio 3A, 3B y 4 tratadas con empagliflozina con respecto a placebo.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en un método para tratar diabetes de tipo 1 o de tipo 2 o prediabetes, en pacientes con insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC). En un aspecto, la presente invención se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en un método para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes del tipo 1 o de tipo 2 o prediabetes y con insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC).

El tratamiento de diabetes de tipo 2 generalmente comienza con dieta y ejercicio, seguido de monoterapia antidiabética oral, y aunque en algunos pacientes la monoterapia convencional puede ser inicialmente el control de la glucosa en sangre, sin embargo, está asociada con una alta tasa de insuficiencia secundaria. 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 conseguir reducciones de la glucosa en sangre que no se pueden mantener durante la terapia largo plazo con agentes individuales. 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 un tratamiento con múltiples fármacos.

Pero, dado que la diabetes de tipo 2 es una enfermedad progresiva, incluso los pacientes con buenas respuestas iniciales a la terapia de combinación convencional en ocasiones requerirán un aumento de la dosificación o tratamiento adicional con insulina porque el nivel de glucosa en sangre es muy difícil de mantener estable durante un largo periodo de tiempo. Aunque la terapia de combinación existente tiene el potencial de aumentar el control glucémico, no está sin limitaciones (especialmente con respecto a la eficacia a largo plazo). Además, las terapias tradicionales pueden presentar un aumento del riesgo de efectos secundarios, tales como hipoglucemia o aumento de peso, que pueden comprometer su eficacia y aceptación.

Por lo tanto, para muchos pacientes, estas terapias farmacológicas existentes dan como resultado un deterioro progresivo del control metabólico a pesar del tratamiento y no controlan de forma suficiente el estado metabólico especialmente a largo plazo y por lo tanto fracasan en la consecución y mantenimiento del control glucémico en diabetes de tipo 2 avanzará un estadio tardío, incluyendo 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 tratados de forma no adecuada, en parte debido a las limitaciones de la eficacia a largo plazo, tolerabilidad e inconvenientes de dosificación de terapias antihiper glucémicas convencionales.

Esta alta incidencia de fallo terapéutico es un contribuyente principal a la tasa elevada de las complicaciones asociadas a la hiperglucemia a largo plazo o daños crónicos (incluyendo complicaciones micro- y macrovasculares tales como, por ejemplo, nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cardiovasculares tales como, por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía o mortalidad o morbilidad vascular) en pacientes con diabetes de tipo 2.

Los fármacos antidiabéticos orales usados convencionalmente en terapia (tal como, por ejemplo, terapia de combinación de primera o segunda línea, y/o mono o (inicial o de adición)) incluyen, sin quedar limitados a los mismos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinadionas, glinidas e inhibidores de α -glucosidasa.

Los fármacos antidiabéticos no orales (generalmente inyectados) usados convencionalmente en terapia (tal como, por ejemplo, terapia de combinación de primera o segunda línea, y/o mono o (inicial o de adición)) incluyen, sin quedar limitados a los mismos, GLP-1 o análogos de GLP-1, e insulina o análogos de insulina.

Sin embargo, el uso de estos agentes antidiabéticos o antihyperglucémicos convencionales se pueden asociar con diversos efectos adversos. Por ejemplo, la metformina se puede asociar con la acidosis láctica o efectos secundarios gastrointestinales; sulfonilureas, glinidas e insulina o análogos de insulina se pueden asociar con hipoglucemia y aumento de peso; las tiazolidinadionas se pueden asociar con edema, fractura ósea, aumento de peso y insuficiencia cardíaca/efectos cardíacos; y bloqueadores de la alfa-glucosidasa y GLP-1 o análogos de GLP-1 se pueden asociar con efectos adversos gastrointestinales (por ejemplo, dispepsia, flatulencia o diarrea, o náuseas o vómitos) y, más seriamente (pero raro), pancreatitis.

La diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de Tipo 1), también denominada diabetes mellitus dependiente de insulina o diabetes juvenil, es una forma de diabetes mellitus que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas que producen insulina. La pérdida posterior de insulina conduce a un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y un aumento de la excreción de glucosa urinaria. Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia, polifagia, y pérdida de peso. La diabetes de tipo 1 puede ser mortal a menos que se trate con insulina. Las complicaciones de la diabetes del tipo I son las mismas o similares a las complicaciones de la diabetes de tipo 2. La terapia convencional de la diabetes de tipo 1 es el tratamiento con insulina. En el documento WO 2012/062698 se describen, por ejemplo, terapias para diabetes de tipo 1.

Los inhibidores de SGLT2 (cotransportador de 2 sodio-glucosa) representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. Por ejemplo, en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940 se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo como inhibidores de SGLT2. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de excreción de azúcar urinaria y como medicamentos en el tratamiento de diabetes.

La filtración renal y la reabsorción de glucosa contribuye, entre otros mecanismos, a la concentración de glucosa en plasma en estado estacionario y por lo tanto puede servir como una diana antidiabética. La reabsorción de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón avanza mediante cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (los SGLT) situados en las membranas de borde en cepillo en los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos 3 isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión así como en sus propiedades fisicoquímicas. SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 se expresa adicionalmente en otros tejidos tales como intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha encontrado que SGLT3 es un sensor de glucosa en células intersticiales del intestino sin ninguna función de transporte. Potencialmente, otros genes relacionados, pero todavía no caracterizados, pueden contribuir además a la reabsorción de glucosa renal. En normoglucemia, los SGLT reabsorben completamente la glucosa en el riñón, mientras que la capacidad de reabsorción del riñón se satura a concentraciones de glucosa superiores a 10 mM, dando como resultado glucosuria ("diabetes mellitus"). Este umbral de concentración se puede disminuir mediante la inhibición de SGLT2. En experimentos con el inhibidor de SGLT, florzina, se ha mostrado que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la reabsorción de glucosa a partir de la fracción de filtrado glomerular en la sangre conduciendo a una disminución de la concentración de glucosa en sangre y a glucosuria.

La empagliflozina es un inhibidor de SGLT2 nuevo que se describe para el tratamiento o mejora del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, por ejemplo, en los documentos WO 05/092877, WO 06/117359, WO 06/120208, WO 2010/092126, WO 2010/092123, WO 2011/039107, WO 2011/039108.

Por consiguiente, en una realización particular, un inhibidor de SGLT-2 dentro del significado de la presente invención es la empagliflozina.

La presente invención se refiere a un método terapéutico (tratamiento o prevención) como se describe en el presente documento, dicho método comprendiendo la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de SGLT-2 como

se describe en el presente documento y, ocasionalmente, uno u otros agentes activos o terapéuticos más como se describe en el presente documento a un paciente con insuficiencia renal.

Los pacientes con enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal pueden incluir pacientes con insuficiencia o disfunción renal crónica, que se pueden clasificar (si no se indica de otro modo) de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (GFR, ml/min/1,73 m²) en 5 estadios de enfermedad: estadio 1 caracterizado por GFR normal ≥ 90 más cualquier albuminuria persistente (por ejemplo, UACR ≥ 30 mg/g) o enfermedad renal estructural o hereditaria conocida; estadio 2 caracterizado por una reducción leve de GFR (GFR 60-89) que describe la insuficiencia renal leve; estadio 3 caracterizado por una reducción moderada de GFR (GFR 30-59) que describe la insuficiencia renal moderada; estadio 4 caracterizado por una reducción severa de GFR (GFR 15-29) que describe la insuficiencia renal severa; y estadio 5 terminal caracterizado por la necesidad de diálisis o GFR < 15 que describe la insuficiencia renal establecida (enfermedad renal en estadio terminal, ESRD).

Por consiguiente, la enfermedad renal crónica y sus estadios (ERC 1-5) normalmente se pueden caracterizar o clasificar en consecuencia, tal como basándose en la presencia de cualquier daño renal (albuminuria) o tasa de filtración glomerular estimada alterada (GFR < 60 [ml/min/1,73 m²], con o sin daño renal).

Para el fin de la presente invención, el grado de insuficiencia renal en un paciente se define con la siguiente tasa de filtración glomerular estimada (eGFR):

Función renal normal: eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²
 Insuficiencia renal leve: eGFR ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²
 Insuficiencia renal moderada: eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²
 Insuficiencia renal severa: eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m²
 Insuficiencia renal: eGFR < 15 ml/min/1,73 m²

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, un paciente con función renal normal tiene una eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², un paciente con insuficiencia renal leve tiene una eGFR ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m², un paciente con insuficiencia renal moderada tiene una eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m², un paciente con insuficiencia renal severa tiene una eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m², un paciente con insuficiencia renal tiene una eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

De acuerdo con la presente invención, la insuficiencia renal moderada se puede dividir además en dos subestadios:

Insuficiencia renal A moderada (ERC 3A): eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²
 Insuficiencia renal B moderada (ERC 3B): eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m²

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, un paciente con insuficiencia renal A moderada tiene una eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² y un paciente con insuficiencia renal B moderada tiene una eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m².

Para el fin de la presente invención, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se obtiene a partir del valor de la creatinina en suero (SCr) basándose en la fórmula de MDRD que sigue a continuación:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{SCr } (\mu\text{mol/l})/88,4]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si el paciente es hembra}] \times [1,212 \text{ si el paciente es de origen africano}]$$

Para análisis adicionales, la función renal también se preclasificadas mediante el valor de la tasa de eliminación de creatinina estimada (eCCr), basándose en la fórmula de Cockcroft-Gault que sigue a continuación:

$$\text{eCCr (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times [0,85 \text{ si el paciente es hembra}] / (72 \times \text{SCr (mg/dl)})$$

La clasificación de la función renal basándose en eCCr es similar a la clasificación de eGFR: función renal normal (≥ 90 ml/min), alteración leve (60 a < 90 ml/min), alteración moderada (30 a < 60 ml/min), y alteración severa (≥ 15 a < 30 ml/min).

Generalmente, la insuficiencia renal leve de acuerdo con la presente invención corresponde a la enfermedad renal crónica en estadio 2, la insuficiencia renal moderada de acuerdo con la presente invención generalmente corresponde a la enfermedad renal crónica en estadio 3, y la insuficiencia renal severa de acuerdo con la presente

invención general de corresponde a la enfermedad renal crónica en estadio 4. De forma análoga, la insuficiencia renal A moderada de acuerdo con la presente invención General de corresponde a la enfermedad renal crónica en estadio 3A y la insuficiencia renal B moderada de acuerdo con la presente invención finalmente corresponde a la enfermedad renal crónica en estadio 3B. Por lo tanto, los métodos y usos del inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, en el contexto de la presente invención y aplicado a pacientes que tienen insuficiencia renal como se define el presente documento también se aplican a pacientes que tiene en el estadio correspondiente de enfermedad renal crónica.

En algunos aspectos, la enfermedad renal, disfunción renal, o insuficiencia o alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal leve, moderada y/o severa) también pueden sugerir (sino se indica de otro modo) niveles elevados de creatinina en suero (por ejemplo, niveles de creatinina en suero por encima del límite de lo normal para su edad, por ejemplo $\geq 130 - 150 \mu\text{mol/l}$, o $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\geq 136 \mu\text{mol/l}$) en hombres y $\geq 1,4 \text{ mg/dl}$ ($\geq 124 \mu\text{mol/l}$) en mujeres) o eliminación de creatinina anómala (por ejemplo, tasa de filtración glomerular (GFR) $\leq 30 - 60 \text{ ml/min}$).

En algunos aspectos adicionales, la insuficiencia renal leve también puede estar sugerida (sino se indica de otro modo) por una eliminación de creatinina de $50-80 \text{ ml/min}$ (que corresponde aproximadamente a los niveles de creatina en suero de $\leq 1,7 \text{ mg/dl}$ en hombres y $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ en mujeres); la insuficiencia renal moderada puede estar sugerida por ejemplo (si no se indica de otro modo) por una eliminación de creatinina de $30-50 \text{ ml/min}$ (que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina en suero de $> 1,7$ a $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ en hombres y $> 1,5$ a $\leq 2,5 \text{ mg/dl}$ en mujeres); y la insuficiencia renal severa puede estar sugerida por ejemplo (si no se indica de otro modo) por una eliminación de creatinina de $< 30 \text{ ml/min}$ (que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina en suero de $> 3,0 \text{ mg/dl}$ en hombres y $> 2,5 \text{ mg/dl}$ en mujeres). Los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal requieren diálisis (por ejemplo, hemodiálisis o diálisis peritoneal).

Los estadios de albuminuria se pueden clasificar por ejemplo como se desvela en el presente documento y/o por la proporción de albúmina y creatinina en orina (tal como normalmente $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$, en algunos casos $\geq 20 \mu\text{g/min}$ de tasa de excreción de albúmina), tal como por ejemplo la microalbuminuria se puede clasificar por ejemplo por UACR de $30-300 \text{ mg/g}$ (en algunos casos $20-200 \mu\text{g/min}$) o, en otra realización, por UACR de $30-200 \text{ mg/g}$, y/o la macroalbuminuria se puede clasificar por ejemplo por $\text{UACR} > 300 \text{ mg/g}$ (en algunos casos $> 200 \mu\text{g/min}$), o, en otra realización, por $\text{UACR} > 200 \mu\text{g/g}$. Una UACR muy elevada $\geq 2000 \text{ mg/g}$ se puede clasificar como nefrótica.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona empagliflozina para su uso en un método para tratar diabetes de tipo 2 en un paciente que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada (o ERC en estadio 3). En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal A moderada (o ERC en estadio 3A). En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal B moderada (o ERC en estadio 3B).

En una realización más, la presente invención proporciona empagliflozina para su uso en un método para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada (o ERC en estadio 3). En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal A moderada (o ERC en estadio 3A). En una realización, el paciente tiene insuficiencia renal B moderada (o ERC en estadio 3B).

En un aspecto, en un método de la presente invención, la función renal de un paciente ser monitor y a durante el tratamiento con empagliflozina, por ejemplo, midiendo la eGFR del paciente. Por ejemplo, la función renal de un paciente se monitorizar durante el tratamiento con empagliflozina si la eGFR del paciente es inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o inferior a $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En un aspecto, en un método de ese tipo, el tratamiento con empagliflozina se interrumpe si la eGFR del paciente está por debajo de un cierto valor, por ejemplo, por debajo de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o por debajo de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

En una realización, diabetes pacientes dentro del significado de la presente invención pueden incluir pacientes que previamente no se han tratado con un fármaco antidiabético (pacientes sin tratamiento farmacológico previo). Por lo tanto, en una realización, las terapias que se describen en el presente documento se pueden usar en pacientes sin tratamiento previo. En otra realización, los pacientes con diabetes dentro del significado de la presente invención pueden incluir pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado o tardío (incluyendo pacientes con fracaso con la terapia antidiabética convencional), tales como por ejemplo pacientes con un control glucémico inadecuado con uno, dos o más fármacos antidiabéticos orales y/o no orales convencionales como se define en el presente documento, tales como por ejemplo pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de (mono-)terapia con metformina, una 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 que se describen en el presente documento se pueden usar en pacientes que tienen experiencia con terapia, por ejemplo, con medicación de combinación mono- o doble o triple antidiabética oral y/o no oral convencional como se menciona en el presente documento.

Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden ser susceptibles de las terapias de la presente invención pueden incluir, sin limitarse a, los pacientes con diabetes (especialmente diabetes de tipo 2) con edad avanzada y/o con enfermedad de diabetes avanzada, tal como, por ejemplo, pacientes con tratamiento con insulina, pacientes con terapia oral antidiabética triple, pacientes con sucesos cardiovasculares existentes previamente y/o

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, cierto para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

Cuando la presente invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente a tratamiento y prevención en seres humanos. En el alcance de la presente invención, los pacientes adultos son preferentemente humanos de la edad de 18 años o de edad superior. También en el alcance de la presente invención, los pacientes son humanos adolescentes, es decir, seres humanos con una edad de 10 a 17 años, preferentemente con edades de 13 a 17 años. Se supone que en una población adolescente la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede observar una disminución de HbA1c muy buena y una disminución muy buena de la glucosa en plasma en ayunas. Además, se supone que en una población adolescente, en particular en pacientes con sobrepeso y/u obesos, se puede conservar una pérdida de peso pronunciada.

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, mediante la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y en particular en vista de la actividad inhibitoria de SGLT2 elevada de los inhibidores de SGLT2 en la misma, la glucosa en sangre excesiva se excreta a través de la orina del paciente, de modo que no puede aparecer aumento de peso o incluso una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que tienen necesidad de un tratamiento o profilaxis de ese tipo que son diagnosticados con una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención es ventajosamente adecuado en los pacientes en los que un aumento de peso está contraindicado. La composición farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente invención permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo diana deseado, por ejemplo < 7 % y preferentemente < 6,5 %, para un número de pacientes más elevado y para un periodo de tiempo más largo de tratamiento terapéutico en comparación con una monoterapia correspondiente o una terapia usando solo dos de los compañeros de combinación.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y en particular el inhibidor de SGLT2 en la misma presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en vista de una reducción de glucosa en plasma en ayunas, glucosa en plasma postprandial y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c). Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se puede conseguir una reducción de HbA1c igual o mayor que preferentemente un 0,5 %, incluso más preferentemente igual o mayor que un 1,0 % y la reducción está particularmente en el intervalo de un 1,0 % a un 2,0 %.

Además, el método y/o uso de acuerdo con la presente invención se puede aplicar de forma ventajosa en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes condiciones:

- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 100 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- (b) una glucosa en plasma postprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor que un 6,5 %, en particular igual o mayor que un 7,0 %, especialmente igual o mayor que un 7,5 %, incluso más particularmente igual o mayor que un 8,0 %.

La presente divulgación también desvela el uso de la composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 1 o de tipo 2 o que muestran primeros signos de prediabetes. Por lo tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Por lo tanto, si una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se usa para mejorar el control glucémico en cuanto esté presente uno de los signos de prediabetes que se han mencionado anteriormente, el inicio de la diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta se puede retrasar o prevenir.

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia de insulina, es decir, en pacientes que se tratan o que de otro modo se podrían tratar o que tienen necesidad de insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende una insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferente de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma postprandial y/o de hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente con necesidad del mismo que se diagnostica con tolerancia

alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG) con resistencia a la insulina, con síndrome metabólico y/o con diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1 caracterizado por que un inhibidor de SGLT2, como se ha definido anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento, se administra al paciente.

5 De acuerdo con otra realización preferente de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento para dieta y ejercicio.

10 Se puede encontrar que, usando una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se puede conseguir una mejora del control glucémico incluso los pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima recomendada o tolerada de una monoterapia oral con metformina. Una dosis máxima recomendada con respecto a la metformina es por ejemplo de 2000 mg al día u 850 mg tres veces al día o cualquier equivalente de los mismos.

15 Por lo tanto, el método y/o uso de acuerdo con la presente invención se puede aplicar de forma ventajosa en los pacientes que presentan uno, dos o más los siguientes estados:

- (a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio solo;
- 20 (b) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima tolerada de metformina;
- (c) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con otro agente antidiabético, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis tolerada máxima del otro agente antidiabético.

25 La disminución del nivel de glucosa en sangre mediante la administración de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada para el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con una o más de las siguientes afecciones:

- 30 - resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular los que tienen una diabetes mellitus de tipo 2 en estadio tardío,
- diabetes mellitus de tipo 1.

35 Además, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con una o más de las siguientes afecciones:

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- 40 (b) nivel en sangre de triglicéridos ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel en sangre de colesterol HDL < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino y < 50 mg/dl de sexo masculino,
- (d) una presión arterial sistólica ≥ 130 mm de Hg y una presión arterial diastólica ≥ 85 mm de Hg,
- (e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 100 mg/dl.

45 Se supone que los pacientes diagnosticados con tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), con resistencia a la insulina y/o con síndrome metabólico padecer un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, tal como por ejemplo infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, sucesos tromboembólicos.

50 Además, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes después de trasplante de órgano, en particular los pacientes que han sido diagnosticados con una o más de las siguientes afecciones:

- (a) una edad más elevada, en particular superior a 50 años,
- 55 (b) género masculino;
- (c) sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (d) diabetes pre-trasplante,
- (e) terapia de inmunosupresión.

60 Además, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con una o más de las siguientes afecciones:

- (a) hiponatremia, en particular hiponatremia crónica;
- (b) intoxicación con agua;
- 65 (c) retención de agua;
- (d) Concentración de sodio en plasma inferior a 135 mmol/l.

El paciente puede ser un mamífero diabético o no diabético, en particular un ser humano.

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con una o más de las siguientes afecciones:

- (a) niveles elevados de ácido úrico en suero, en particular mayor que 6,0 mg/dl (357 μ mol/l);
- (b) una historia de artritis gotosa, en particular artritis gotosa recurrente;
- (c) cálculos renales, en particular cálculos renales recurrentes;
- (d) una propensión elevada a la formación de cálculos renales.

En ciertas realizaciones, los pacientes que pueden ser susceptibles de las terapias de la presente invención pueden tener o están en riesgo de tener una o más de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones: diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, hiperglucemia postabsorptiva, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperNEFA-emia, lipemia postprandial, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome metabólico, nefropatía, micro- o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, alteración de aprendizaje o memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardiovasculares, isquemia tisular, pie o ulcera diabéticos, aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía (incluyendo por ejemplo cardiomiopatía urémica), insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular, apoplejía, lesiones por isquemia/reperfusión (renal, cardíaca, cerebral o hepática), fibrosis (renal, cardíaca, cerebral o hepática), remodelación vascular (renal, cardíaca, cerebral o hepática); una enfermedad diabética, especialmente diabetes de tipo 2, que puede ser preferente la mellitus (por ejemplo, como enfermedad subyacente).

En una realización más, los pacientes que pueden ser susceptibles de las terapias de la presente invención tienen una enfermedad diabética, especialmente diabetes mellitus de tipo 2, y pueden tener o están en riesgo de tener uno o más de las enfermedades, trastornos o afecciones, tales como, por ejemplo, seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente.

Dentro del alcance de la presente invención en la actualidad se sabe que ciertos inhibidores de SGLT-2, como se define en el presente documento, opcionalmente en combinación con una u otras sustancias terapéuticas más (por ejemplo, seleccionadas entre las que se describen en el presente documento), así como combinaciones farmacéuticas, composiciones, o husos combinados de acuerdo con la presente invención de los inhibidores de SGLT-2 de ese tipo como se define en el presente documento, tienen propiedades que los hacen adecuados para el fin de la presente invención y/o para satisfacer una o más de las necesidades que se han mencionado anteriormente.

La presente invención por lo tanto se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

Además, se puede encontrar que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención no da como resultado riesgo o un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención también es posible forma ventajosa en los pacientes que muestran o que tienen un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones como se ha descrito anteriormente en el presente documento y como se describe en lo sucesivo en el presente documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

La expresión "largo plazo" como se ha usado anteriormente en el presente documento y como se usa en lo sucesivo en el presente documento indica un tratamiento de o administración en un paciente dentro de un periodo de tiempo superior a 12 semanas, preferentemente superior a 25 semanas, incluso más preferentemente superior a 1 año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferente de la presente divulgación proporciona un método para terapia, preferentemente terapia oral, para mejorar, especialmente mejorar a largo plazo, el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio tardío, en particular en pacientes diagnosticados adicionalmente con sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

Se observará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que se va a administrar al paciente y que se necesita para su uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará con la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la cual se necesita el

tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación simultánea y por último será de acuerdo con el criterio del médico que prescribe. En general, sin embargo, con el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente con la cual su administración para el control glucémico en el paciente que se va a tratar mejora.

Para el tratamiento de hiperuricemia o afecciones asociadas a hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente divulgación se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiperuricemia sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento o prevención de cálculos renales, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente divulgación se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar o prevenir los cálculos renales sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento de hiponatremia y afecciones asociadas, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente divulgación se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiponatremia o las afecciones asociadas sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

En lo sucesivo se describen intervalos precedentes de la cantidad del inhibidor de SGLT2 que se va a usar en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con la presente invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se van a administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y se pueden adaptar en consecuencia con respecto a una administración de 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a las otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica se administra preferentemente por vía oral. Otras formas de administración son posibles y se describen en lo sucesivo en el presente documento. Preferentemente la una o más formas de dosificación que comprenden el inhibidor de SGLT2 es oral y normal se conocen bien.

En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica y métodos de acuerdo con la presente invención es preferentemente la cantidad normalmente recomendada para una monoterapia usando dicho inhibidor de SGLT2.

El intervalo de dosificación preferente del inhibidor de SGLT2 está en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferentemente de 1 a 100 mg, lo más preferentemente de 1 a 50 mg al día. En un aspecto, una dosificación preferente del inhibidor de SGLT2, empagliflozina, es 10 mg o 25 mg al día. La administración oral es preferente. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades que se han mencionado anteriormente en el presente documento, en particular de 1 a 50 mg o de 1 a 25 mg. Las cantidades de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son por ejemplo 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 o 50 mg del inhibidor de SGLT2, empagliflozina. En un aspecto, una composición farmacéutica comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina. La aplicación del principio activo se puede producir hasta tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día, lo más preferentemente una vez al día.

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

De acuerdo con una primera realización, un kit de partes preferente comprende un recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente divulgación es una fabricación que comprende la composición farmacéutica que está presente como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones para las formas de dosificación separadas que se van a administrar en combinación o alternancia.

De acuerdo con una primera realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones para el medicamento que se va a administrar.

La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede presentar de forma conveniente en una dosis de una vez al día o como una dosis dividida a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres o más dosis al día.

La composición farmacéutica se puede formular para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en forma líquida

o sólida o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. La administración oral es preferente. Las formulaciones se pueden presentar, cuando sea apropiado, de forma conveniente en unidades de clasificación separadas y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si era necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

La composición farmacéutica se puede formular en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongo, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensión, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.

La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferentemente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor del mismo. La persona con experiencia en la materia conoce ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables vehículos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se pueden presentar de forma conveniente como unidades separadas tales como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, obleas o comprimidos, uno con una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución, una suspensión o como una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS). Los principios activos también se pueden presentar como un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), o conservantes.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también se puede formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y se puede presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de dispersión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, los principios activos pueden estar en forma de polvo, obtenidos por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal en las que el vehículo es un sólido se presentan más preferentemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica, y los supositorios se pueden formar de forma conveniente mediante la mezcla del compuesto o compuestos activos con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformado en moldes.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con la presente invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y la prevención de esas enfermedades y afecciones, como se ha descrito anteriormente. En el presente documento. Se pueden observar efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a eficacia, concentración de la dosis, frecuencia de dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, efectos menos adversos, conveniencia, cumplimiento, etc.

La persona con experiencia en la materia conoce métodos para la fabricación de inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y de sus profármacos. De forma ventajosa, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede preparar usando métodos de síntesis como se describe en la bibliografía, incluidas las solicitudes de patente que se han mencionado anteriormente en el presente documento. Los métodos de fabricación preferentes se describen en los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548. Con respecto a la empagliflozina, en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 se describe una forma cristalina ventajosa.

Los principios activos pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin quedar limitado a las mismas, sales tales como las sales de ácido inorgánico tales como sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales orgánicas de ácido carboxílico tales como sales de ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico y sales orgánicas de ácido sulfónico tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales se pueden formar por combinación del compuesto y un ácido en la cantidad y la proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También se pueden obtener por el intercambio catiónico o aniónico de la forma de otras sales.

Los principios activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden presentar en forma de un solvato tal como un aducto de hidrato o alcohol.

5 También se contemplan composiciones o combinaciones farmacéuticas para su uso en estas terapias que comprenden el inhibidor de SGLT-2 como se define en el presente documento opcionalmente en combinación con una u otras sustancias activas más.

10 Además, la presente invención se refiere a los inhibidores de SGLT-2, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno como se define en el presente documento, para su uso en las terapias como se describe en el presente documento.

15 Además, la presente invención se refiere al uso de los inhibidores de SGLT-2, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno como se define en el presente documento, para preparar composiciones farmacéuticas que Son adecuadas para los fines de tratamiento y/o prevención de la presente invención.

20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, y metformina y/o un inhibidor de DPP-4, por ejemplo linagliptina, para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

25 La presente invención también se refiere a una combinación que comprende el inhibidor de SGLT-2, empagliflozina y uno u otros agentes antidiabéticos más seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1 y un inhibidor de DPP-4, en particular para uso simultáneo, separado o secuencial en las terapias que se describen en el presente documento.

30 La presente divulgación además se refiere a un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con las mismas (por ejemplo, complicaciones diabéticas) que comprende la administración combinada (por ejemplo, simultánea, separada o secuencial) de una cantidad eficaz de uno u otros agentes antidiabéticos más seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1 y un inhibidor de DPP-4, al paciente (en particular un paciente humano) con necesidad del mismo, tal como por ejemplo un paciente como se describe en el presente documento.

35 La presente invención también se refiere a empagliflozina para uso del método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con las mismas (por ejemplo, complicaciones diabéticas), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de empagliflozina y, opcionalmente, uno u otros agentes terapéuticos más, tales como por ejemplo agentes antidiabéticos seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1 y un inhibidor de DPP-4, al paciente (en particular un paciente humano) como se describe en el presente documento.

45 Dentro de la presente invención se debe entender que las combinaciones, composiciones o usos combinados de acuerdo con la presente invención pueden incluir la administración simultánea, secuenciado separada de los componentes o ingredientes activos.

50 En este contexto, "combinación" o "combinado" dentro del significado de la presente invención puede incluir, sin quedar limitado a lo mismo, formas fijas y no fijas (por ejemplo, libres) (incluyendo kits) y usos, tal como por ejemplo el uso simultáneo, secuenciado o separado de los componentes o ingredientes.

55 La administración combinada de la presente invención se puede producir mediante la administración de los componentes o ingredientes activos en conjunto, tal como por ejemplo administrándolos de forma simultánea en una formulación individual o bien dos formulaciones o formas de dosificación separadas. Como alternativa, la administración se puede producir administrando los componentes o ingredientes activos de forma secuencial, tal como por ejemplo sucesivamente en dos formulaciones o formas de dosificación separadas.

60 Para la terapia de combinación de la presente invención los componentes o ingredientes activos se pueden administrar por separado (lo que implica que se formulan por separado) o se formulan juntos (lo que implica que se formulan en la misma preparación o en la misma forma de dosificación). Por lo tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención se puede producir antes de, de forma simultánea a, o después de la administración del otro elemento de la combinación.

65 A menos que se indique de otro modo, la terapia de combinación se puede referir a terapia de primera línea, segunda línea o tercera línea, o terapia inicial o de adición o terapia de reemplazo.

La presente invención también se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, en combinación con metformina, para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

La metformina se administra normalmente en dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg al día usando diversos regímenes de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg o de 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg una o dos veces al día, o metformina deliberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o preferentemente de 500 mg a 1000 mg una o dos veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2000 mg una vez al día. Las concentraciones de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis de partida recomendada de metformina es de 500 mg administrada una vez al día. Si esta dosis falla en la producción de los resultados adecuados, la dosis se puede aumentar a 500 mg dos veces al día. Los aumentos adicionales se pueden preparar en incrementos de 500 mg a la semana hasta una dosis máxima al día de 2000 mg, administrada en dosis divididas (por ejemplo, 2 o 3 dosis divididas). La metformina se puede administrar con alimento para disminuir las náuseas.

Un ejemplo de un inhibidor de DPP-4 es la linagliptina, que normalmente se administra en una dosificación de 5 mg al día. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender 5 mg linagliptina además del inhibidor de SGLT2, empagliflozina en una cantidad de 10 mg o 25 mg.

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

La rosiglitazona nuevamente se administra en dosis de 4 a 8 mg una vez (o dividida dos veces) al día (las concentraciones de dosificación habituales son 2, 4 y 8 mg).

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

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

La glimepiridas normalmente se administra en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (las concentraciones de dosificación habituales son 1, 2 y 4 mg).

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

Las realizaciones adicionales, características y ventajas de la presente invención deben llegar a ser evidentes a partir de los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) e insuficiencia renal (RI).

Un ensayo en Fase III investigó la eficacia y seguridad de empagliflozina (EMPA) como una adición a la terapia existente durante 52 semanas en pacientes con T2DM y RI. Los pacientes con RI leve (eGFR [ecuación de MDRD] ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²; n = 290; edad media 62,6 años; BMI medio 31,5 kg/m²) recibieron EMPA 10 o 25 mg qd o placebo (PBO). Los pacientes con IR moderada (eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²; n = 374; edad media 64,9 años; BMI medio 30,2 kg/m²) recibieron 25 mg de EMPA qd o PBO. El punto final principal se cambió a partir del valor inicial en HbA_{1c} en la semana 24. Los puntos finales exploratorios incluyeron cambios desde el valor inicial en glucosa en plasma en ayunas (FPG), peso y presión arterial (PA) en la semana 24 (Figura 1).

La EMPA redujo de forma significativa HbA_{1c} con respecto a PBO en la semana 24. Los análisis adicionales mostraron reducciones significativas en FPG, peso y PA. En la semana 24, los sucesos adversos (AE) se informaron en un 79,6 %, un 75,4 % y un 72,7 % de todos los pacientes (incluyendo un grupo exploratorio con RI severa [n = 74] con 25 mg de EMPA o PBO) con EMPA 10 mg, 25 mg y PBO, respectivamente.

La hipoglucemia (glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl y/o necesidad de asistencia) se informó en un 23,5 % de pacientes con 10 mg de EMPA, un 22,1 % con 25 mg de EMPA y un 22,9 % con PBO. Los AE coherentes con infección del tracto urinario se informaron en un 10,2 % de pacientes con 10 mg de EMPA, un 9,0 % con 25 mg de EMPA y un

8,2 % con PBO. Los AE coherentes con infección genital se informaron en un 6,1 % de pacientes con 10 mg de EMPA, un 2,5 % con 25 mg de EMPA y un 1,3 % con PBO.

Para concluir, en pacientes con T2DM y RI leve o moderada, la EMPA redujo HbA_{1c}, peso, y PA con respecto a PBO, y se toleró bien.

El punto final principal también se analizó para pacientes con insuficiencia renal A moderada y B moderada. Para los pacientes con insuficiencia renal A moderada, la diferencia con respecto al placebo para el cambio medio ajustado en HbA_{1c} a partir del valor inicial en la Semana 24 fue de un -0,46 % (95 % de CI: -0,66, -0,27). Para los pacientes con insuficiencia renal B moderada, la diferencia con respecto al placebo para el cambio medio ajustado en HbA_{1c} a partir del valor inicial en la Semana 24 fue de un -0,39 % (95 % de CI: -0,58, -0,19).

Ejemplo 2: Modelado de Efectos Mixtos para Cuantificar el Efecto de la Exposición a Empagliflozina en el Umbral de Glucosa Renal en Pacientes con Diabetes Mellitus de Tipo 2.

(Ejemplo de Referencia)

La empagliflozina, un inhibidor de SGLT2 selectivo y potente, reduce la de absorción de glucosa renal mediante la disminución del umbral renal para glucosa (RT_G) conduciendo a un aumento de la excreción de glucosa urinaria (UGE) y una disminución de la glucosa en plasma (PG) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM).

Este análisis tuvo como objeto cuantificar el impacto de la empagliflozina en RT_G caracterizando la relación entre la exposición a empagliflozina y UGE en pacientes con T2DM usando modelado de efectos mixtos no lineales.

Un modelo farmacocinético (PK)-farmacodinámico (PD) se desarrolló usando datos de UGE, PG, PK y de tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) a partir de tres ensayos en Fase I/II (N = 223; placebo, empagliflozina de 1 a 100 mg una vez al día [QD]). El modelo supuso que cuando PG > RT_G, UGE aumentaba con el aumento de PG y eGFR; y cuando PG ≤ RT_G se producía una ligera pérdida de glucosa en la orina (calculada como fracción reabsorbida [FRAC]). La reabsorción se calculó mediante una función no lineal de la que se realizaron parámetros en términos de concentración de glucosa reabsorbida máxima (G_{máx}) y concentración de PG para alcanzar el transporte semi máximo (K_m). El efecto inhibitorio máximo (I_{máx}) y la concentración inhibitoria semi máxima (CI₅₀) describieron la inhibición de la absorción de glucosa renal. El RT_G se calculó como la diferencia entre la reabsorción máxima (incluyendo el efecto farmacológico) y K_m. El modelo se evaluó mediante impulso y comprobación predictiva externa de un estudio de insuficiencia renal con empagliflozina.

Los cálculos del parámetro (95 % de CI) fueron G_{máx}: 374 (347, 391) mg/dl; K_m: 144 (113, 163) mg/dl; I_{máx}: 0,559 (0,545, 0,607); CI₅₀: 5,28 (3,53, 8,91) nmol/l; FRAC: 0,999 (0,998, 0,999). El RT_G calculado para placebo fue 230 mg/dl. El RT_G disminuyó con el aumento de la concentración de empagliflozina; las dosis de 1, 5, 10, y 25 mg proporcionaron valores de RT_G de 100,5, 43,8, 33,1, y 26,0 mg/dl, respectivamente. La comprobación predictiva externa demostró una predicción sin sesgo de UGE a través del intervalo de valores de eGFR (enfermedad renal en estadio terminal con respecto a función renal normal). La simulación indicó que para 10 y 25 mg QD, > 50 % y un 90 % de sujetos, respectivamente, mantuvieron concentraciones de empagliflozina en estado estacionario > C/80 para la disminución de RT_G con respecto al intervalo de dosificación.

Ejemplo 3: Farmacocinética y farmacodinámica de empagliflozina en sujetos con insuficiencia renal. (Ejemplo de Referencia)

Sujetos. Los sujetos hombres y mujeres con edades de 18 a 75 años que pesaban al menos 45 kg (solamente las mujeres) y con un índice de masa corporal (BMI) de 18 a 34 kg/m² se escogieron para su inclusión en este estudio. A los participantes con función renal normal (eGFR > 90 ml/min/1,73 m²; control) se les pidió que tuvieran T2DM. Para los pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), insuficiencia renal severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia renal/ESRD (que necesitaban diálisis) no era necesario que tuvieran T2DM. La eGFR se calculó usando la fórmula de Modificación de Dieta en Enfermedad Renal (MDRD): $186 \times \text{creatinina en suero}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times [0,742 \text{ si eran mujeres}]$.

Los sujetos se excluyeron del estudio si habían participado recientemente en un estudio (múltiples dosis: en 2 meses; una sola dosis: en 1 un mes), habían abusado del alcohol (hombres >60 g/día; mujeres > 40 g/día) o fármacos, habían donado > 100 ml de sangre en las últimas 4 semanas, estaban tomando medicaciones simultáneas conocidas por inhibir o inducir la p-glicoproteína o citocromo P450 3A, o tenían cualquier resultado médico o de laboratorio que se desviara de la importancia normal y que tuvieran importancia clínica.

Los sujetos con insuficiencia renal se excluyeron si presentaban enfermedades significativas distintas a la insuficiencia renal o T2DM, incluyendo insuficiencia hepática simultánea moderada y severa, hemoglobina < 8 g/dl indicando anemia renal severa (la eritropoyetina se podía usar para mantener niveles de hemoglobina), e ingesta de fármacos con una semivida larga (> 24 h) dentro del mes anterior (o dentro de las 10 semividas de ese fármaco, si fuera más larga), excepto para los que estaban tomando el tratamiento para enfermedad renal.

Los investigadores, en colaboración con centros de nefrología, tuvieron como objeto reclutar 8 objetos de cada grupo. Los sujetos con función renal normal se emparejaron con aquellos de los grupos de insuficiencia renal por edades (± 5 años) y peso (± 15 %), cuando fuera posible.

Diseño del estudio. Este estudio del grupo paralelo, sin enmascaramiento, de dos centros se realizó para evaluar el efecto de la función renal en la farmacocinética, farmacodinámica, y de seguridad de una sola dosis de 50 mg de

empagliflozina. Los sujetos se identificaron sistemáticamente para idoneidad hasta 21 días antes de estudiar la administración del fármaco. Después de un periodo de ayunas durante la noche, los sujetos se admitieron en la unidad de investigación y recibieron una dosis de 50 mg de empagliflozina con 240 ml de agua (día 1). En la base permitió a voluntad excepto durante 1 h antes y 1 h después de la administración del fármaco de estudio. Después de observación médica durante 24 h, los sujetos se descartaron (día 2) y se monitorizaron, pacientes ambulatorios hasta que asistieron a un examen de final del estudio (dentro de los 14 días después del último procedimiento de ensayo).

Puntos finales farmacocinéticos. Un objeto de estudio fue determinar el efecto de la insuficiencia renal en la biodisponibilidad relativa de la empagliflozina, basándose en los puntos finales primarios de $AUC_{0-\infty}$ y $C_{\max}$. Los puntos finales farmacocinéticos secundarios incluyeron: $t_{\max}$, $t_{1/2}$, fe_{0-96} , CL_R , $0-96$, y unión de empagliflozina a proteína plasmática.

Punto final farmacodinámico. El punto final farmacodinámico el estudio fue la cantidad acumulativa de UGE durante un periodo de 24 h después de la administración del fármaco (UGE_{0-24}), con respecto al valor inicial, con una medición del valor inicial obtenida durante las 24 h precedentes a la administración del fármaco de estudio.

Recogida de muestra y análisis. Se extrajeron aproximadamente 124 ml de sangre de cada sujeto durante el transcurso del estudio para ensayos de laboratorio clínicos (44 ml), evaluaciones farmacocinéticas (50 ml), y determinación de unión de proteína (30 ml). Las muestras de sangre para ensayos de laboratorio clínico se recogieron después de haber mantenido a los sujetos en ayunas durante al menos 10 h.

Para la cuantificación de las concentraciones en plasma de empagliflozina se extrajeron 2,7 ml de sangre de una vena del antebrazo en un tubo de extracción de sangre con K_3 -EDTA (ácido etilendiamintetraacético tripotásico)-anticoagulante antes de la dosis y 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72, y 96 h después de la dosis. A los 30 min de la recogida, las muestras centrifugaron durante 10 min a 2000-4000 g y 4-8 °C. El plasma con EDTA obtenido se almacenó a -18 °C hasta que se transportaron en hielo seco para análisis.

La orina se recogió durante 24 h antes de la administración del fármaco y en los siguientes intervalos de tiempo después de la administración del fármaco: 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, y 72-96 h. Los recipientes de orina se pesaron vacíos y al final de cada periodo de toma de muestra y la diferencia se registró como el volumen de orina (se estableció que el peso era igual al volumen, es decir, 1 kg = 1 l). Los recipientes de orina se registraron hasta 25 h después de la administración del fármaco y las alícuotas se almacenaron a -18 °C hasta que se transportaron en hielo seco para análisis.

Las concentraciones de empagliflozina en plasma y orina se determinaron mediante ensayos de cromatografía líquida de alto rendimiento validada, espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS). La empagliflozina y el patrón interno, [$^{13}C_6$]-empagliflozina, se extrajeron de orina o plasma mediante extracción líquida soportada. Después de la evaporación en atmósfera de nitrógeno, el residuo se reconstituyó y analizó usando cromatografía líquida con detección de MS/MS. El límite inferior de cuantificación para empagliflozina en plasma humano fue de 1,11 nmol/l, con linealidad para 1110 nmol/l usando un volumen de muestra de 0,15 ml, y en orina humana fue de 4,44 nmol/l, con linealidad para 4440 nmol/l usando un volumen de muestra de 0,05 ml. Tanto para plasma como para orina, los resultados se calcularon usando proporciones del área del pico y se crearon curvas de calibración usando regresión cuadrática ponderada ($1/x^2$). Para la determinación de la unión de empagliflozina a proteína, se recogieron 10 ml de sangre antes de la dosis, 1,5 y 3 h después de la dosis. La sangre se centrifugó durante 10 min a 4000 g y 4 °C, y el plasma se almacenó a -20 °C hasta que se transportó en hielo seco para análisis. La unión de empagliflozina y el patrón interno, [$^{13}C_6$]-empagliflozina a proteína plasmática humana se determinó mediante diálisis en equilibrio a 37 °C. Como una medida del control de calidad, se realizaron análisis de unión a proteína usando las muestras en plasma antes de la dosis.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software WinNonlin™ (v5.01, Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Los valores de $C_{\max}$ y $t_{\max}$ se determinaron directamente a partir de los perfiles de tiempo de concentración en plasma de cada sujeto. La constante de la tasa terminal aparente (λ_z) se calculó a partir de una regresión de $\ln(C)$ con respecto al tiempo con respecto a la parte de disposición de fármaco log-lineal terminal de los perfiles de concentración-tiempo. El $t_{1/2}$ se calculó como el cociente de $\ln(2)$ y λ_z . El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo con respecto al último punto temporal (AUC_{0-t_z}) se calculó usando el método lineal para concentraciones crecientes y el método trapezoidal log para concentraciones decrecientes. El valor del $AUC_{0-\infty}$ se calculó como la suma de AUC con respecto a la última concentración medida, con el área extrapolada proporcionada por el cociente de la última concentración medida y λ_z . La cantidad de fármaco (A_e) excretada sin cambiar en orina en cada intervalo de recogida se determinó mediante el producto de la concentración de orina y el volumen de orina. La fracción de la dosis (f_e) que se excretó sin cambiar en orina se determinó mediante el cociente de la suma del fármaco excretado con respecto a todos los intervalos de dosificación y la dosis administrada. La eliminación renal (CL_R) se determinó como el cociente de A_e con respecto a AUC. La UGE acumulativa se calculó usando la concentración de glucosa medida en cada muestra de orina recogida de -24-0 h y 0-96 h después de la dosificación. La UGE (mg) se calculó como sigue a continuación: concentración de glucosa [mg/dl] x volumen de orina [dl]. Los resultados se muestran en las Figuras 2 a 6.

Análisis estadístico. Todos los sujetos que proporcionaron al menos una observación para al menos un punto final primario sin ninguna violación del protocolo relevante para la evaluación farmacocinética se incluyeron en el análisis de biodisponibilidad relativa (conjunto de análisis farmacocinético). Todos los sujetos con un valor de UGE de valor

inicial (0-24 h antes de la dosis) y un valor de UGE de 0-24 h después de la dosis sin ninguna violación del protocolo relevante para el análisis de UGE se incluyeron en el conjunto de análisis de UGE. Todos los análisis de seguridad se realizaron en todos los sujetos que recibieron el fármaco del estudio (conjunto tratado). Un objeto del estudio fue investigar la biodisponibilidad relativa de la empagliflozina en sujetos con función renal normal (R) en comparación con sujetos con diversos grados de insuficiencia renal (T1-4), presentando elementos de cálculo puntual (proporciones de T/R de media geométrica ajustada [gMedia]) de $AUC_{0-\infty}$ y $C_{\max}$ y sus 90 % de CI de 2 lados. La $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\max}$ se analizaron usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) en la escala logarítmica incluyendo un efecto mixto correspondiente a la función renal (normal, insuficiencia leve, insuficiencia moderada, insuficiencia severa, o insuficiencia renal/ESRD). El cambio en la UGE 0-24 h a partir del valor inicial después de la administración del fármaco se analizó mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) incluyendo valores de UGE del valor inicial como una covariable continua, y en efecto fijo correspondiente a la función renal. Las estadísticas descriptivas se calcularon para todos los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los análisis de seguridad fueron de naturaleza descriptiva.

Ejemplo 4: Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) en Estadio 3A, 3B y 4.

Un ensayo en Fase III investigó la eficacia y seguridad de la empagliflozina (EMPA) como adición a la terapia existente durante 52 semanas en pacientes con T2DM y ERC en estadio 3A, 3B y 4.

Los pacientes con ERC en estadio 3A (eGFR [ecuación de MDRD] ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²; n = 180; edad media [DE] 64,5 [8,0] años; BMI medio [DE] 30,5 [5,2] kg/m²), ERC en estadio 3B (eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m²; n = 194; edad media [DE] 65,2 [9,0] años; BMI medio [DE] 30,0 [5,4] kg/m²) o ERC en estadio 4 (eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m²; n = 74; edad media [DE] 64,1 [11,1] años; BMI medio [DE] 30,4 [5,6] kg/m²) decidieron 25 mg de EMPA qd o PBO durante 52 semanas. En el análisis exploratorio, los inventores evaluaron la eficacia y seguridad de EMPA a largo plazo, incluyendo cambios desde el valor inicial en HbA_{1c}, glucosa en plasma en ayunas (FPG), peso y presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) en la semana 52 (Figura 7).

25 mg de EMPA redujeron de forma significativa HbA_{1c} con respecto a PBO en la semana 52 en pacientes con ERC en estadio 3A y 3B (Tabla). 25 mg de EMPA no redujeron HbA_{1c} en pacientes con ERC en estadio 4 (Tabla). EMPA redujo de forma significativa FPG, peso, PAS y PAD en pacientes con ERC en estadio 3A, y redujo de forma significativa FPG y peso en pacientes con ERC en estadio 3B (Tabla). Las reducciones de FPG, peso y PA se observaron en pacientes con ERC en estadio 4 (Tabla). Durante el tratamiento de 52 semanas, se informaron sucesos adversos (los AE) en un 86,8 % y un 79,8 % de pacientes con ERC en estadio 3A con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente, en un 80,2 % y un 86,7 % de pacientes con ERC en estadio 3B con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente, y en un 91,9 % y un 83,8 % de pacientes con ERC en estadio 4 con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente. Los AE coherentes con el agotamiento del volumen se informaron en un 4,4 % y un 2,2 % de pacientes con ERC en estadio 3A con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente, en un 3,1 % de pacientes con ERC en estadio 3B con 25 mg de EMPA o PBO, y en un 5,4 % pacientes con ERC en estadio 4 con 25 mg de EMPA o PBO. Los AE coherentes con infección del tracto urinario se informaron en un 16,5 % y un 18,0 % de pacientes con ERC en estadio 3A con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente, en un 16,7 % y un 13,3 % de pacientes con ERC en estadio 3B con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente, y en un 18,9 % y un 8,1 % de pacientes con ERC en estadio 4 con 25 mg de EMPA y PBO, respectivamente. 25 mg de EMPA durante 52 semanas se asociaron con reducciones significativas y clínicamente importantes en HbA_{1c} en comparación con placebo en pacientes con T2DM y ERC en estadio 3A o 3B. EMPA condujo a reducciones favorables de peso corporal y PA en pacientes con T2DM y ERC en estadio 3A, 3B o 4.

Ejemplo 5: Tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 (Ejemplo de Referencia)

El tratamiento de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con empagliflozina, además de producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, previene un deterioro de la situación metabólica a largo plazo. Esto se puede observar si los pacientes se tratan durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo 3 meses a 1 año o incluso de 1 a 6 años, con una combinación de acuerdo con la invención y se compara con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos y/o antiobesidad. Existe una evidencia de éxito terapéutico en comparación con otros tratamientos si no se produce aumento o si solamente se produce un ligero aumento en el valor de glucosa y/o HbA_{1c} en ayunas. Se obtiene evidencia adicional de éxito terapéutico si un porcentaje significativamente más pequeño de los pacientes tratados con una combinación de acuerdo con la invención, en comparación con los pacientes que han recibido otro tratamiento, experimentar un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, un aumento del valor de HbA_{1c} a $> 6,5$ % o > 7 %) con respecto al punto en el que se indica el tratamiento con un medicamento antidiabético oral (adicional) o con insulina o con un análogo de insulina.

Ejemplo 6: Tratamiento de resistencia a la insulina (Ejemplo de Referencia)

En estudios clínicos que se desarrollan durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, de 2 semanas a 12 meses) el éxito del tratamiento se comprueba usando un estudio de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémica euglucémica. Un aumento significativo de la tasa de infusión de glucosa al final del estudio, en comparación con el

valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo al que se le administró una terapia diferente, demuestra la eficacia de un tratamiento de acuerdo con la invención en el tratamiento de resistencia a la insulina.

Ejemplo 7: Tratamiento de hiperglucemia (Ejemplo de Referencia)

En estudios clínicos que se desarrollan durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, de 1 día a 24 meses) el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglucemia se comprueba determinando la glucosa en ayunas o la glucosa sin ayunas (por ejemplo, después de una comida o un ensayo de carga con oGTT o una comida definida). Una disminución significativa en estos valores de glucosa durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo a que se le administra una terapia diferente, demuestra la eficacia de un tratamiento de combinación de acuerdo con la invención en el tratamiento de hiperglucemia.

Ejemplo de Composición Farmacéutica y Forma de Dosificación

El siguiente ejemplo de composiciones farmacéuticas sólidas y formas de dosificación para administración oral sirve para ilustrar la presente invención de forma más completa sin limitarla a los contenidos del ejemplo. Los ejemplos adicionales de composiciones y formas de dosificación para administración oral, se describen en el documento WO 2010/092126. La expresión "sustancia activa" se refiere a empagliflozina de acuerdo con la presente invención, especialmente su forma cristalina como se describe en los documentos WO 2006/117359 y WO 2011/039107.

Comprimidos que contienen 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg de sustancia activa

Sustancia activa	2,5 mg/ por comprimido	5 mg/ por comprimido	10 mg/ por comprimido	25 mg/ por comprimido	50 mg/ por comprimido
Granulación en estado húmedo					
sustancia activa	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Monohidrato de Lactosa	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Celulosa Microcristalina	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Hidroxipropil Celulosa	1,8750	3,750	7,50	6,00	12,00
Croscarmelosa Sódica	1,2500	2,500	5,00	4,00	8,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Adyuvantes Secos					
Celulosa Microcristalina	3,1250	6,250	12,50	10,00	20,00
Dióxido de silicio coloidal	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Estearato de magnesio	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Núcleo total	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Revestimiento de Película					
Sistema de revestimiento de película	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Agua Purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Sustancia activa	2,5 mg/ por comprimido	5 mg/ por comprimido	10 mg/ por comprimido	25 mg/ por comprimido	50 mg/ por comprimido
Total	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Los detalles con respecto a la fabricación de los comprimidos, el principio activo farmacéutico, los excipientes y el sistema de recinto de película se describen en el documento WO 2010/092126, en particular en los Ejemplos 5 y 6.

5 Resumen

La presente invención se refiere al inhibidor de SGLT-2, empagliflozina, para su uso en un método para tratar diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 o prediabetes, en pacientes con insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC).

10

REIVINDICACIONES

1. Empagliflozina para su uso en un método para tratar prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 en un paciente o para mejorar el control glucémico en un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 que comprende administrar empagliflozina al paciente, en el que el paciente tiene insuficiencia renal moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3 (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².
2. Empagliflozina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el paciente tiene insuficiencia renal A moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3A (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².
3. Empagliflozina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el paciente tiene insuficiencia renal B moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3B (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 45 ml/min/1,73 m².
4. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que la empagliflozina se administra como una composición farmacéutica que comprende de 1 a 25 mg de empagliflozina.
5. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que la empagliflozina se administra como una composición farmacéutica que comprende 10 mg de empagliflozina.
6. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que la empagliflozina se administra como una composición farmacéutica que comprende 25 mg de empagliflozina.
7. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que la empagliflozina se administra una vez al día.
8. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que dicho uso es como un complemento para dieta o ejercicio.
9. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que el método es para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente adulto o para mejorar el control glucémico en un paciente adulto con diabetes mellitus de tipo 2 en el que la empagliflozina se administra por vía oral en una cantidad diaria total de 10 mg al paciente.
10. Empagliflozina para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el paciente tiene insuficiencia renal A moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3A (ERC) o en la que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².
11. Empagliflozina para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el paciente tiene insuficiencia renal B moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3B (ERC) o en la que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 30 ml/min/1,73 m² y < 45 ml/min/1,73 m².
12. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el método es para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente adulto o para mejorar el control glucémico en un paciente adulto con diabetes mellitus de tipo 2 en el que la empagliflozina se administra por vía oral en una cantidad diaria total de 25 mg al paciente y en el que el paciente tiene insuficiencia renal A moderada o enfermedad renal crónica en estadio 3A (ERC) o en el que la tasa de filtración glomerular del paciente estimada (eGFR) es ≥ 45 ml/min/1,73 m² y < 60 ml/min/1,73 m².
13. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el paciente es un paciente adulto.
14. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en las que la empagliflozina se administra con una u otras sustancias antidiabéticas más.
15. Empagliflozina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en las que la empagliflozina se administra en combinación con metformina y/o linagliptina.

FIG. 1A

	Pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m ²)			Pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m ²)	
	Placebo (n = 95)	Empagliflozina 10 mg (n = 98)	Empagliflozina 25 mg (n = 97)	Placebo (n = 187)	Empagliflozina 25 mg (n = 187)
HbA_{1c} (%)					
Valor inicial† (ES)	8,09 (0,08)	8,02 (0,09)	7,96 (0,07)	8,04 (0,06)	8,03 (0,06)
Cambio desde el valor inicial en la semana 24 (ES)	0,06 (0,07)	-0,46 (0,07)	-0,63 (0,07)	0,05 (0,05)	-0,37 (0,05)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-0,52 (-0,72, -0,32)***	-0,68 (-0,88, -0,49)***		-0,42 (-0,56, -0,28)***
Pacientes con HbA _{1c} $\geq 7,0$ % en el valor inicial‡ que alcanzaron HbA _{1c} $< 7,0$ % en la semana 24, n (%)	6 (6,7)	16 (17,0)	22 (24,2)	14 (7,9)	21 (12,0)
Razón de probabilidades con respecto a placebo		2,65	4,46**		1,82
FP G (mg/dl)					
Valor inicial (ES)	144,78 (3,90)	145,96 (3,40)	148,44 (3,47)	143,78 (3,62)	142,76 (2,67)
Cambio desde el valor inicial en la semana 24 (ES)	5,67 (3,50)	-13,88 (3,44)***	-18,08 (3,47)***	10,16 (2,80)	-9,26 (2,82)***

FIG. 1B

	Pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m ²)				Pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m ²)	
	Placebo (n = 95)	Empagliflozina 10 mg (n = 98)	Empagliflozina 25 mg (n = 97)		Placebo (n = 187)	Empagliflozina 25 mg (n = 187)
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (ES)	86,00 (2,05)	92,05 (2,16)	88,06 (2,20)		82,49 (1,32)	83,22 (1,43)
Cambio desde el valor inicial en la semana 24 (ES)	-0,33 (0,24)	-1,76 (0,23)***	-2,33 (0,23)***		-0,08 (0,18)	-0,98 (0,18)***
PA Sistólica (mm de Hg)						
Valor inicial (ES)	134,69 (1,75)	137,37 (1,51)	133,68 (1,80)		136,38 (1,34)	136,64 (1,32)
Cambio desde el valor inicial en la semana 24 (ES)	0,65 (1,19)	-2,92 (1,17)*	-4,47 (1,18)**		0,40 (0,94)	-3,88 (0,94)**
PA Diastólica (mm de Hg)						
Valor inicial (ES)	77,47 (0,96)	76,52 (0,90)	76,67 (0,91)		74,57 (0,70)	75,22 (0,73)
Cambio desde el valor inicial en la semana 24 (ES)	1,09 (0,64)	-1,41 (0,63)**	-2,21 (0,63)***		0,22 (0,57)	-1,65 (0,57)*

FIG. 1C

Ajustado se refiere ha basado en ANCOVA en análisis completo establecido con la última imputación adelantada por observación. Se consideró que el análisis de los pacientes que alcanzaron $HbA_{1c} < 7,0\%$ en la semana 24 que usó sujetos que no completaron fue imputación por fallos.[†]Criterios de inclusión: $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ a $\leq 10,0\%$. [‡]n = 89 para placebo, n = 94 para 10 mg de empagliflozina, n = 91 para 25 mg de empagliflozina en el grupo de alteración leve; n = 178 para placebo, n = 175 para 25 mg de empagliflozina en el grupo de alteración moderada. *p < 0,05 con respecto a placebo; **p < 0,01 con respecto a placebo; ***p < 0,001 con respecto a placebo. Los intervalos de confianza sólo se muestran para análisis de confirmación. Para cada grupo de dosis dentro de la población de alteración renal (solo leve y moderada), el ensayo estadístico del punto final primario fue jerárquico en alfa = 0,05. Los puntos finales adicionales se consideraron significativos si los valores de p eran más pequeños que alfa nominal = 0,05.

FIG. 2

Insuficiencia Renal				
	Normal	Leve	Moderada	Severa
	n = 8	n = 9	n = 7	n = 8
Farmacocinética				
AUC _{0-∞} , nmol·h/l	10.600 (16,4)	12.700 (20,8)	13.000 (25,1)	17.700 (17,8)
C _{max} , nmol/l	1.240 (23,5)	1.500 (29,4)	1.290 (37,9)	1.520 (31,6)
t _{max} , h*	1,0 (1,0-3,0)	2,5 (2,0-4,0)	2,0 (1,5-3,0)	2,0 (0,7-4,0)
t _{1/2} , h	19,9 (58,8)	24,6 (84,5)	23,8 (87,9)	27,9 (76,8)
f _{eo-96} , %	16,1 (26,7)	11,7 (36,4)	7,7 (70,1)	3,6 (36,1)
CL _{R, 0-96} , ml/min	28,5 (20,5)	18,6 (46,9)	11,8 (69,6)	4,0 (30,6)
Farmacodinámica				
UGE ₀₋₂₄ , valor inicial, g	n = 8 4,49 (2,88)	n = 7 4,16 (3,08)	n = 5 0,97 (0,49)	n = 6 0,97 (0,43)
UGE ₀₋₂₄ , g	102,13 (7,92)	65,75 (7,31)	56,64 (17,13)	19,22 (4,04)
Cambio desde el valor inicial, g	97,64 (7,20)	61,59 (6,89)	55,67 (16,89)	18,25 (3,93)

Los valores farmacocinéticos son media (coeficiente de variación [%]) a menos que se indique de otro modo; los valores farmacodinámicos son media (error estándar). * Los datos son media (intervalo)

FIG. 3

Grupo de insuficiencia renal	Parámetro	GMR Ajustado		90 % de CI para GMR ajustado	
		(grupo insuficiencia renal/alterado)		Límite inferior (%)	Límite superior (%)
Débil	AUC _{0-∞}	118,2		96,2	145,4
	C _{max}	118,8		93,62	150,8
Moderada	AUC _{0-∞}	119,9		96,3	149,5
	C _{max}	102,3		79,3	131,9
Grave	AUC _{0-∞}	166,3		134,4	205,7
	C _{max}	120,7		94,4	154,3
Insuficiencia renal/ESRD	AUC _{0-∞}	148,3		119,9	183,4
	C _{max}	103,8		81,2	132,6

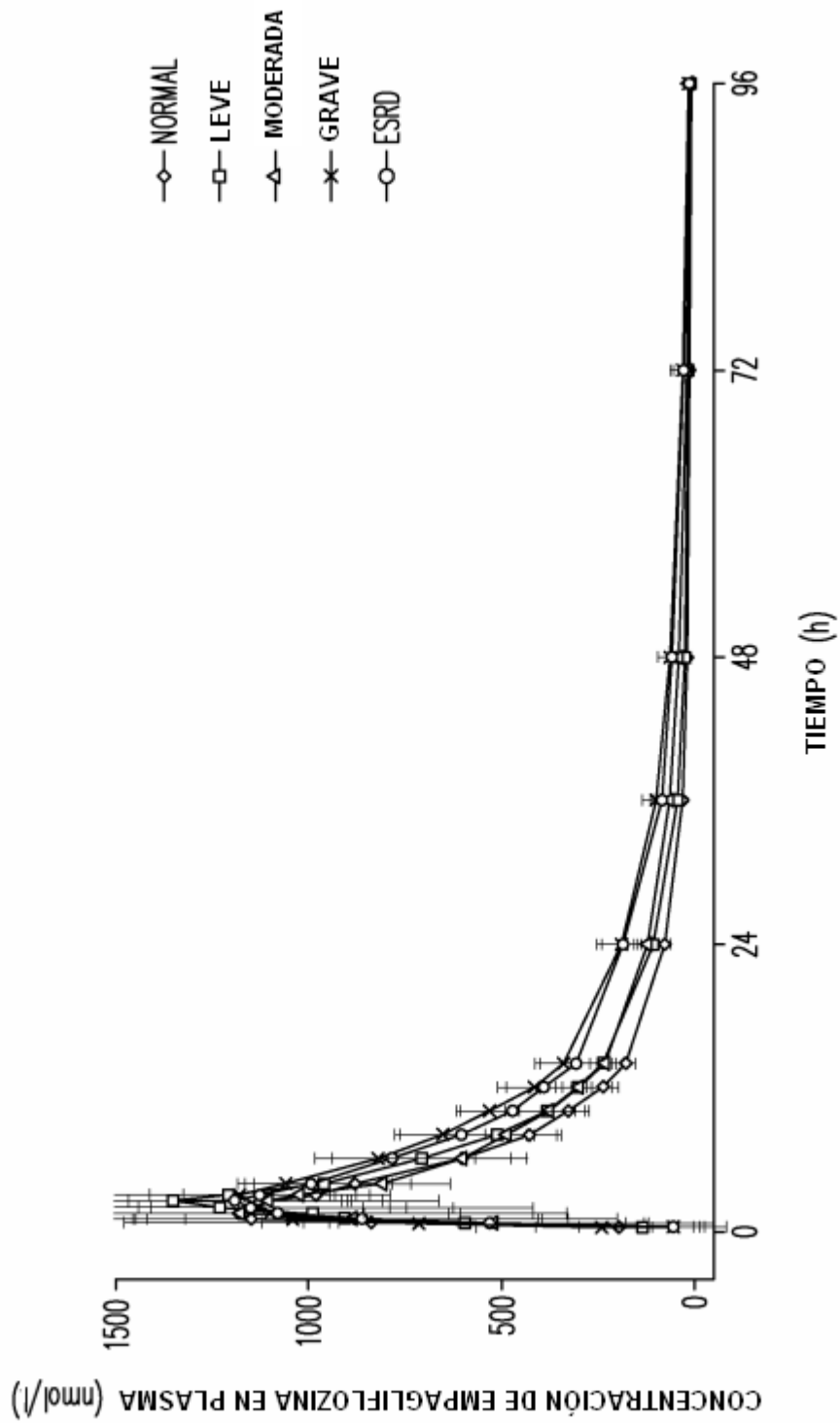


FIG. 4A

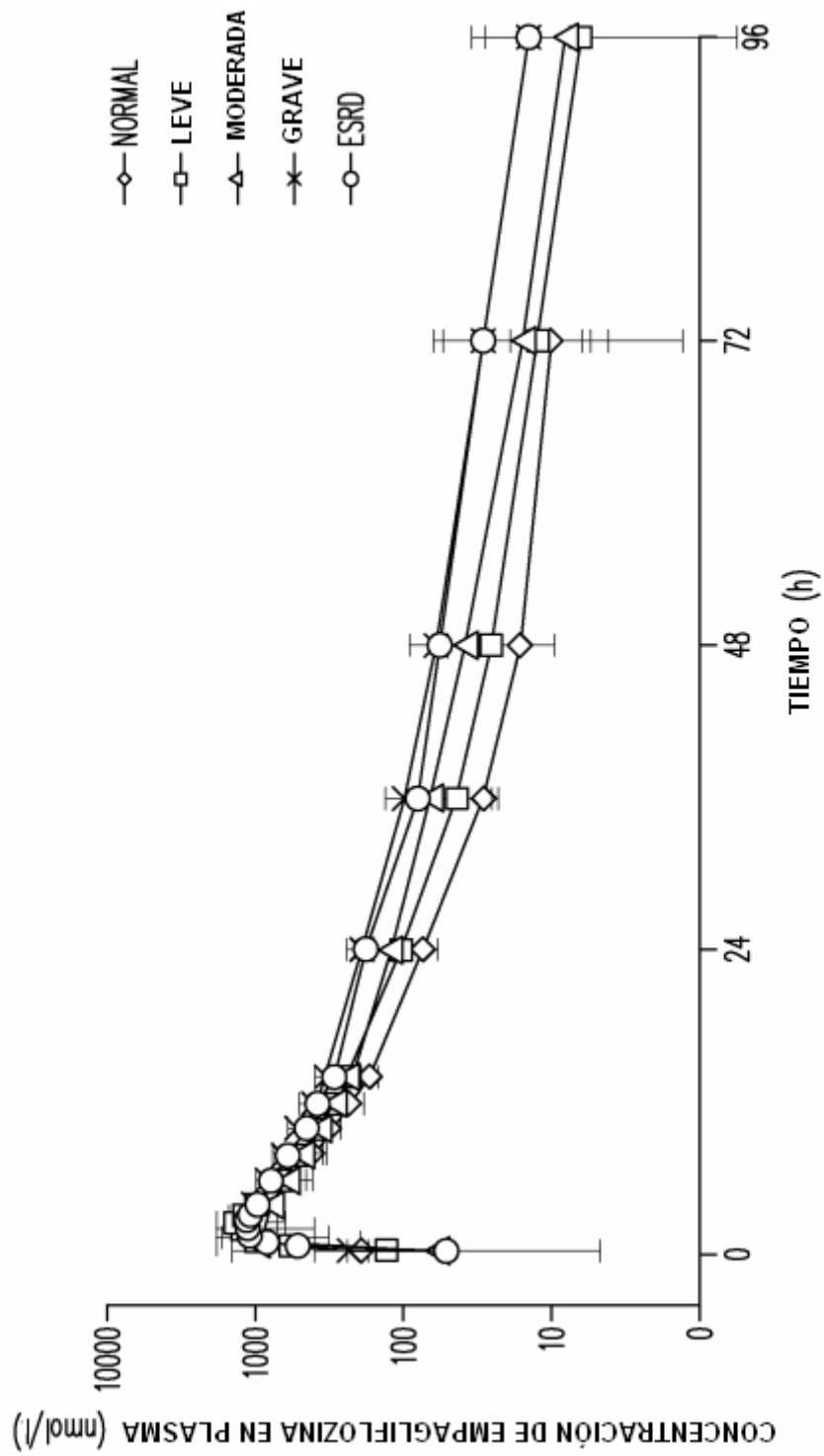


FIG. 4B

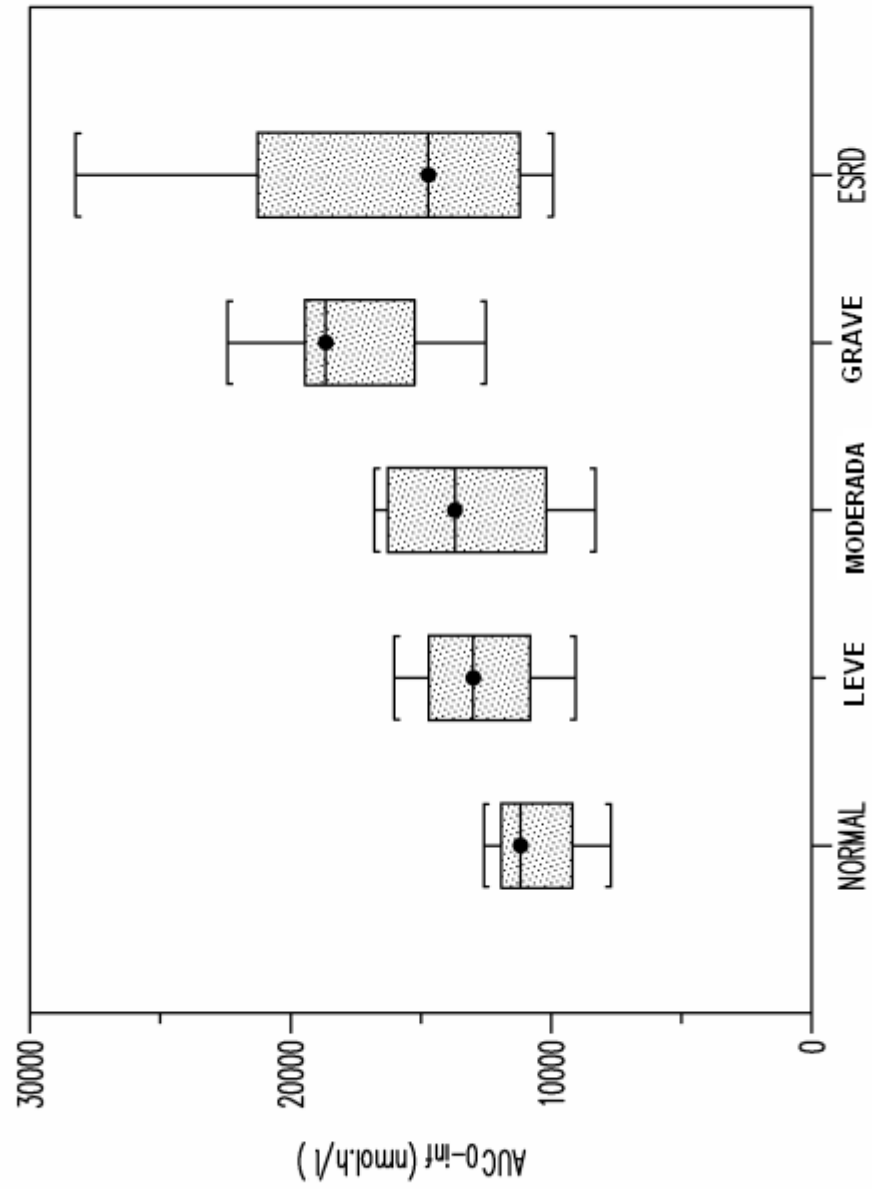
FIG. 4C

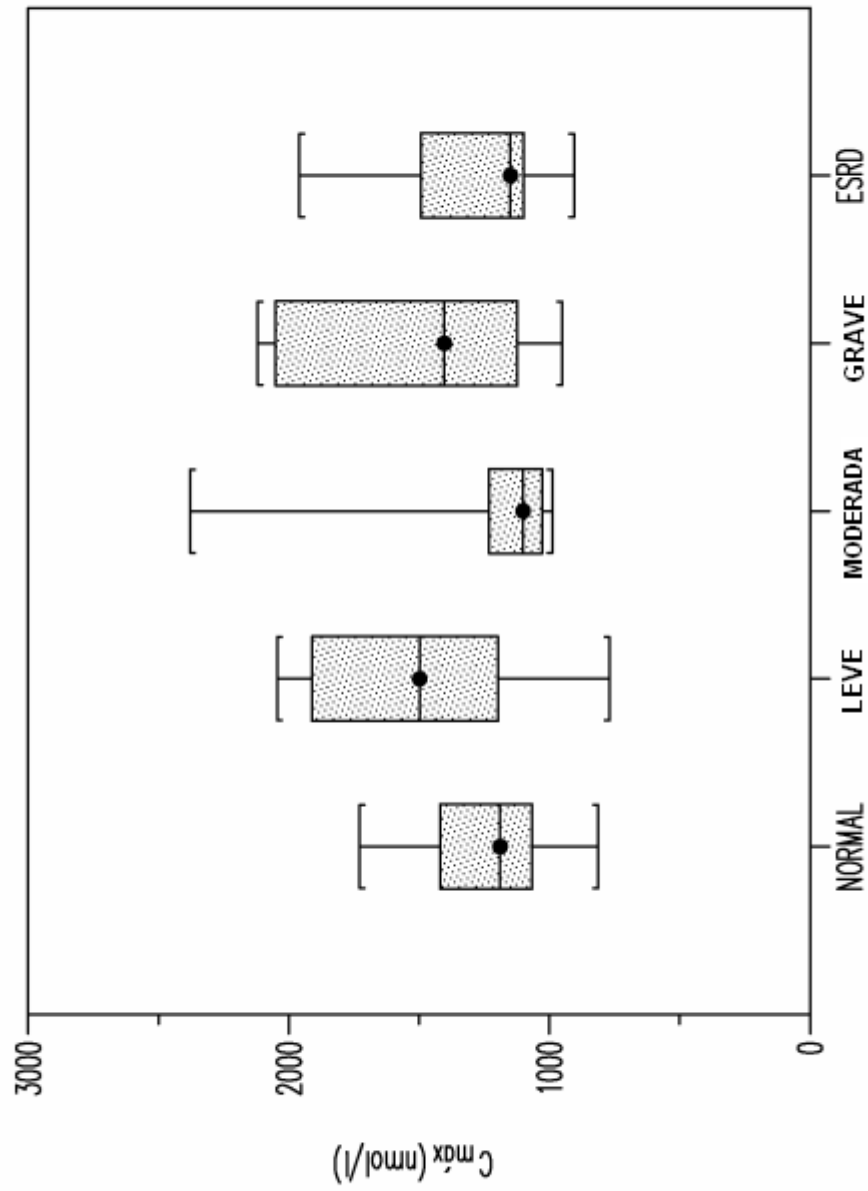
FIG. 4D

FIG. 5A

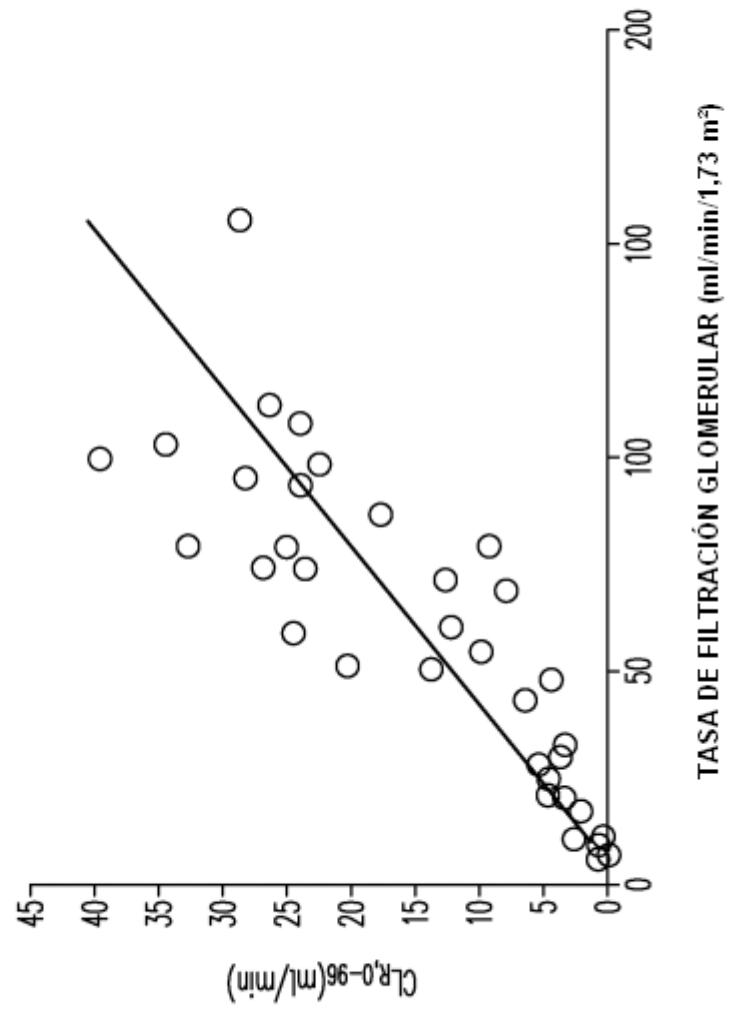


FIG. 5B

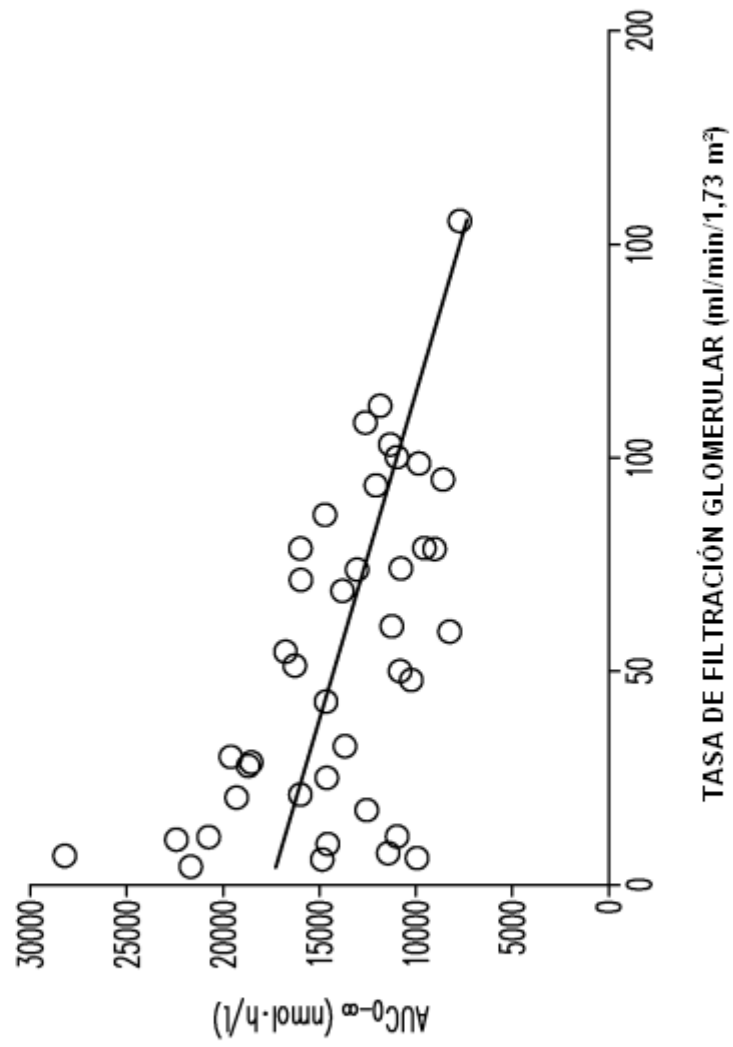


FIG. 5C

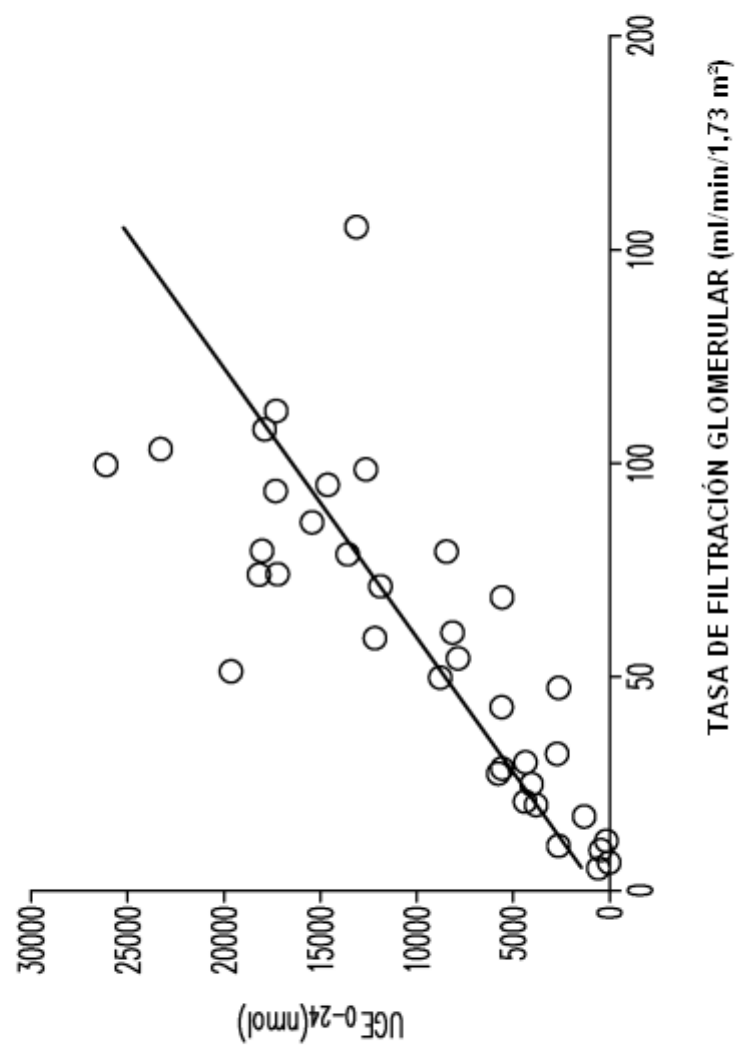


FIG. 6

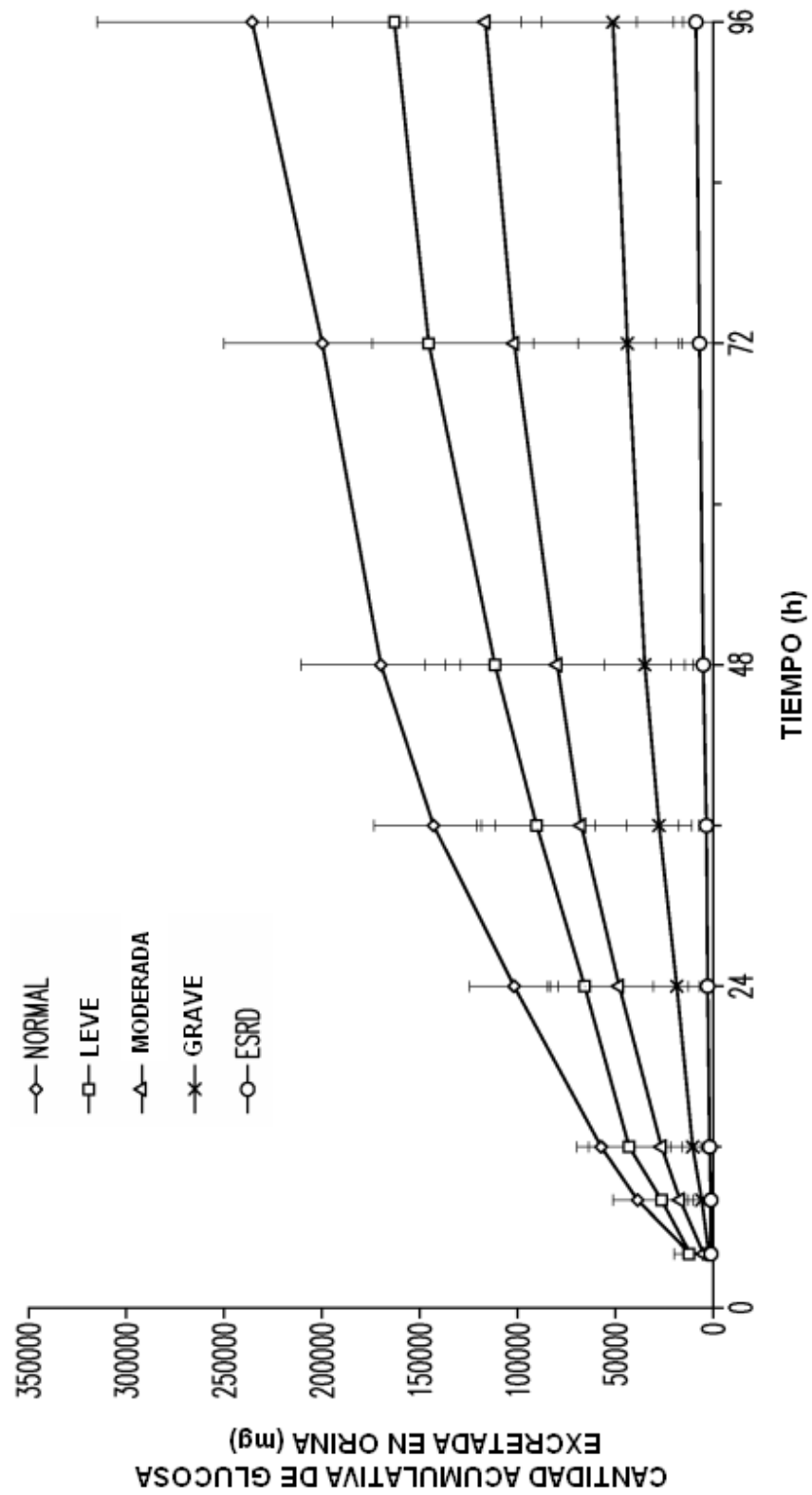


FIG. 7A

	Pacientes con CKD en el estadio 3A (eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con CKD en el estadio 3B (eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con CKD en el estadio 4 (eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m ² , solo estadística descriptiva)	
	Placebo (n = 89)	EMPA 25 mg (n = 91)	Placebo (n = 98)	EMPA 25 mg (n = 96)	Placebo (n = 37)	EMPA 25 mg (n = 37)
HbA_{1c} (%)						
Valor inicial† (ES)	8,08 (0,09)	8,12 (0,08)	8,01 (0,08)	7,95 (0,08)	8,16 (0,16)	8,06 (0,17)
Cambio desde el valor inicial en la semana 52 (ES)	0,06 (0,07)	-0,48 (0,07)	0,19 (0,08)	-0,18 (0,08)	-0,37 (0,13)	0,11 (0,24)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-0,54 (-0,74, -0,34)***		-0,37 (-0,61, -0,14)**		
Pacientes con HbA _{1c} $\geq 7,0$ % en el valor inicial‡ que alcanzaron HbA _{1c} $< 7,0$ % en la semana 52, n (%)	5 (6,0)	11 (12,8)	6 (6,4)	6 (6,7)	4 (11,8)	4 (12,1)
Razón de probabilidades con respecto a placebo		4,0*		1,1		

FIG. 7B

	Pacientes con CKD en el estadio 3A (eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con CKD en el estadio 3B (eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con CKD en el estadio 4 (eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m ² , solo estadística descriptiva)	
	Placebo (n = 89)	EMPA 25 mg (n = 91)	Placebo (n = 98)	EMPA 25 mg (n = 96)	Placebo (n = 37)	EMPA 25 mg (n = 37)
FP G (mg/dl)						
Valor inicial (ES)	154,1 (4,6)	144,6 (4,14)	134,4 (5,3)	141,1 (3,4)	147,3 (9,6)	157,1 (8,8)
Cambio desde el valor inicial en la semana 52 (ES)	2,6 (4,3)	-10,0 (4,3)	9,0 (4,4)	-4,6 (4,5)	6,8 (11,5)	-4,7 (12,1)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-12,6 (-24,7, -0,6)*		-13,6 (-26,2, -1,1)*		
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (ES)	83,2 (1,8)	84,9 (2,2)	81,8 (1,9)	81,6 (1,9)	84,1 (3,5)	77,9 (2,7)
Cambio desde el valor inicial en la semana 52 (ES)	-0,1 (0,3)	-1,4 (0,3)	0,1 (0,31)	-1,0 (0,3)	-0,0 (0,6)	-1,0 (0,5)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-1,3 (-2,1, -0,5)**		-1,1 (-1,93, -0,20)*		

FIG. 7C

	Pacientes con CKD en el estadio 3A (eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con ERC en el estadio 3B (eGFR ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m ²)		Pacientes con ERC en el estadio 4 (eGFR ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m ² , solo estadística descriptiva)	
	Placebo (n = 89)	EMPA 25 mg (n = 91)	Placebo (n = 98)	EMPA 25 mg (n = 96)	Placebo (n = 37)	EMPA 25 mg (n = 37)
PA Sistólica (mm de Hg)						
Valor inicial (ES)	137,3 (1,9)	135,0 (2,0)	135,6 (1,9)	138,2 (1,7)	146,2 (3,6)	145,0 (3,4)
Cambio desde el valor inicial en la semana 52 (ES)	-0,9 (1,4)	-6,6 (1,4)	-0,7 (1,4)	-3,6 (1,4)	1,0 (2,9)	-11,2 (2,6)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-5,7 (-9,5, -1,9)**		-2,9 (-6,9, 1,1)		
PA Diastólica (mm de Hg)						
Valor inicial (ES)	76,5 (0,9)	75,0 (1,1)	72,8 (1,0)	75,4 (1,0)	78,0 (2,0)	77,2 (1,5)
Cambio desde el valor inicial en la semana 52 (ES)	-0,4 (0,7)	-2,9 (0,7)	-0,2 (0,8)	-0,7 (0,8)	1,4 (1,4)	-4,3 (1,5)
Diferencia con respecto a placebo (CI al 95 %)		-2,4 (-4,4, -0,5)*		-0,5 (-2,9, 1,8)		

FIG. 7D

Ajustado se refiere a basado en ANCOVA en análisis completo establecido con la última imputación adelantada por observación (ERC en estadio 3A y 3B). Los resultados en la ERC en estadio 4 son estadística descriptiva con la última imputación adelantada por observación. Se consideró que el análisis de los pacientes que alcanzaron $HbA_{1c} < 7,0\%$ en la semana 52 que usó sujetos que no completaron fue imputación por fallos. †Criterios de inclusión: $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ a $\leq 10,0\%$. ‡ERC en estadio 3A: n = 84 para placebo, n = 86 para EMPA 25 mg; ERC en estadio 3B: n = 94 para placebo, n = 89 para EMPA 25 mg; ERC en estadio 4: n = 34 para placebo, n = 33 para EMPA 25 mg, *p < 0,05 con respecto a placebo, **p < 0,01 con respecto a placebo; ***p < 0,001 con respecto a placebo.