(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 275 654**

(51) Int. Cl.:
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **01909661 .9**
(86) Fecha de presentación : **19.01.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1248604**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2002**

(54) Título: **Combinaciones que contienen inhibidores de la dipeptidilpeptisada-IV y agentes antidiabéticos.**

(30) Prioridad: **21.01.2000 US 489234**
19.07.2000 US 619262

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Balkan, Börk;**
Hughes, Thomas, Edward;
Holmes, David, Grenville y
Villhauer, Edwin, Bernard

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Combinaciones que contienen inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV y agentes antidiabéticos.

La invención se relaciona con una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, respectivamente que contiene un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), en forma libre o en forma de una sal de adición ácida, y al menos un compuesto antidiabético adicional, seleccionado de las tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPARγ de tipo no glitazona, y agonistas duales de PPARγ/PPARα para uso simultaneo, separado o secuencial, especialmente en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de condiciones mediadas por dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), en particular diabetes, más particularmente diabetes mellitus tipo 2, condiciones de menor tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis; el uso de tal combinación para la elaboración de preparaciones farmacéuticas para la prevención, demora en el progreso o el tratamiento de tales condiciones; el uso de tal combinación para el tratamiento cosmético de un mamífero con el propósito de llevar a cabo una perdida cosméticamente benéfica de peso corporal; un método de prevención, demora en el progreso o el tratamiento de condiciones mediadas por DPP-IV, un método de mejorar la apariencia física de un animal de sangre caliente.

La solicitud de patente WO 9938501 describe la combinación de inhibidores de la DPP-IV con diferentes antidiabéticos, pero no las combinaciones específicas de la presente invención.

La DPP-IV es responsable por la inactivación de GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y por lo tanto acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es el principal estimulador de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos benéficos directos sobre la disposición de la glucosa.

La diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus tipo 2) se caracteriza tanto por una mayor resistencia a la insulina periférica como por una secreción anormal de insulina. Se reconocen al menos tres anormalidades de secreción de la insulina: en la primera fase, se pierde la secreción de insulina y en la segunda fase la insulina es tanto demorada como inadecuada al afrontar los elevados niveles de glucosa en circulación. Se conocen diferentes entidades metabólicas, hormonales, y farmacológicas para estimular la secreción de insulina incluidas glucosa, aminoácidos y péptidos gastrointestinales. La Prueba para el Control de la Diabetes y de sus Complicaciones (DCCT) ha establecido que la disminución de glucosa en sangre está asociada con la disminución en el comienzo y la progresión de complicaciones microvasculares diabéticas (Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med. 1993, 329, 977-986). La IGT es un deterioro en la homeostasis de la glucosa estrechamente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2. Ambas condiciones acarrean un gran riesgo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, un enfoque terapéutico está en optimizar y potencialmente normalizar el control de la glicemia en individuos con diabetes mellitus tipo 2, las condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, o la IGT. Actualmente los agentes disponibles necesitan ser mejorados con el propósito de enfrentar mejor este reto terapéutico.

La presente invención se relaciona con una combinación que contiene un inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-Ciano-pirrolidina (LAF237), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un compuesto antidiabético adicional, seleccionado de las tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPARγ de tipo no glitazona, y agonistas duales de PPARγ/PPARα, o la sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso simultaneo, separado o secuencial, particularmente en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de condiciones mediadas por DPP-IV, en particular condiciones de menor tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis, y preferiblemente diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2. Tal combinación es preferiblemente una preparación combinada o una composición farmacéutica.

El inhibidor de la DPP-IV de la invención es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), en forma libre o en forma de una sal de adición ácida.

A menos que se establezca otra cosa en la presente divulgación de los radicales orgánicos designados como de contenido “menor” no mayor a 7, preferiblemente no más de 4, átomos de carbono y las siguientes expresiones tienen los significados que se dan a continuación:

Halógeno representa preferiblemente flúor, cloro o bromo.

Alquilo inferior es, si no se establece otra cosa, preferiblemente etilo o, más preferiblemente, el metilo. El alquilo (C_{1-6}) está ramificado o preferiblemente es un alquilo no ramificado, preferiblemente alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo.

Alquileno inferior es preferiblemente metileno, etileno o propileno. Puede ser sustituido o no sustituido por ejemplo por hidroxi.

Alcoxi inferior es preferiblemente metoxi o etoxi. El alcoxi (C_{2-4}) es por ejemplo etoxi o propoxi.

Cicloalquilo es por ejemplo cicloalquilo C_3-C_{12}, preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclodecilo; o bicicloalquilo tal como bicicloheptilo. Cicloalquenilo es preferiblemente 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo ó 1-ciclopentenilo.

Hidroxialquilo (C_{1-3}) es por ejemplo 3-hidroxipropilo, 1-hidroxietilo o hidroximetilo.

El alquilenimino C_4-C_6 el cual está sustituido o no sustituido por uno o dos grupos alquilo inferiores es, por ejemplo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 2-metil-1-piperidinilo o hexametilenimino. Preferiblemente, alquilenimino C_4-C_6 es 1-piperidinilo.

Una fracción [3.1.1]bicíclica carboxíclica opcionalmente sustituida como se definió anteriormente es preferiblemente un biciclo[3.1.1]hept-2-ilo opcionalmente disustituido en la posición 6 con metilo, o un biciclo[3.1.1]hept-2-ilo opcionalmente trisustituido con un metilo en la posición 2 y dos grupos metilo en la posición 6. Una fracción [2.2.1] bicíclica carboxíclica opcionalmente sustituida como se definió anteriormente es preferiblemente un biciclo[2.2.1] hept-2-ilo.

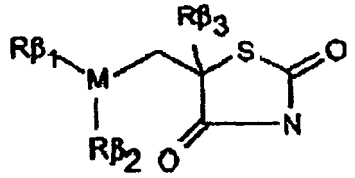
Un arilo contiene preferiblemente 6 a 12 átomos de carbono y es por ejemplo fenilo, tolilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por ejemplo por un alquilo inferior o un halógeno.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico aromático seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste de pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, 4-piperidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfoxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo y tetrahidroquinazolinilo.

Los inhibidores de DPP-IV son divulgados genérica y específicamente en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y en WO 95/15309. LAF237 es divulgado específicamente en el Ejemplo 1 de WO 00/34241.

La tiazolidinadiona antidiabética (glitazona) es, por ejemplo, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)] bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanacarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenilmetil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil])-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil])-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil} tiazolidina-2,4-diona(pioglitazona), 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina 2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

Preferiblemente, la tiazolidinadiona antidiabética es un compuesto de fórmula VIII,



(VIII)

en donde

M representa

Naftilo, benzoxazolilo, dihidrobenzopiranilo, indol,

Fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno) o feniletinilo (opcionalmente sustituido por halógeno);

Rβ_1 representa halógeno o un radical -QRβ_4, en el cual

Q puede ser oxígeno, alquileno inferior, carbonilo o -NH-,

Rβ_4 es

naftilo;

fenilo, sustituido o no sustituido por 2,4-dioxo-5-tiazolidinilo; o

alquilo inferior o hidroxi alquilo inferior, sustituido o no sustituido por

a) indol ó 2,3-dihidroindol,

b) piridilo, piridil alquilo inferior, N-alquilo inferior-N-piridilamino o halogenofenilo,

c) dihidrobenzopiranilo, el cual está sustituido o no sustituido por hidroxi y alquilo inferior,

d) oxazolilo, el cual está sustituido por alquilo inferior y fenilo,

e) cicloalquilo, el cual está sustituido o no sustituido por alquilo inferior, o

f) arilcicloalquilcarbonilo;

Rβ_2 representa hidrógeno o trifluorometilfenil-alquilo inferior carbamoilo, y

Rβ_3 representa hidrógeno o arilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula VIII se selecciona del grupo que consiste de (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi) fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil])-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil])-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilbencil)benzamida (KRP297) o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula VIII se selecciona del grupo que consiste de 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil} tiazotidina-2,4-diona (pioglitazona) y 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), MCC555, T-174 y KRP297, especialmente rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Las glitazonas 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil}-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona, EP 0 193 256 A1). 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona(troglitazona, EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona(englitazona, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-meti)-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona(darglitazona, EP 0 332 332), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637, US 4.997.948), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona(ciglitazona, US 4.287.200) son en cada caso genérica y específicamente divulgados en los documentos citados entre paréntesis después de cada sustancia, en cada caso en particular en los compuestos reivindicados y en los productos finales de los ejemplos de trabajo. La preparación de DRF2189 y de 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona se describe en B.B. Lohray y colaboradores, J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; Los Ejemplos 2d y 3g en las páginas 1627 y 1628. La preparación de 5-[3-(4-clorofenil])-2-propinil]-5-fenilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona y los otros compuestos en los cuales A es feniletinilo mencionados aquí pueden ser elaborados de acuerdo con los métodos descritos en J. Wrobel y colaboradores, J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

En particular, MCC555 se puede formular como se divulga en la página 49, líneas 30 a 45, de EP 0 604 983 B1; la englitazona como se divulga desde la página 6, línea 52, hasta la página 7, línea 6, o análogos a los Ejemplos 27 ó 28 en la página 24 de EP 0 207 605 B1; y la darglitazona y 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246) se pueden formular como se divulgó en la página 8, línea 42 hasta la línea 54

de EP 0 332 332 B1. AY-31637 puede ser administrado como se divulga en la columna 4, líneas 32 a 51 de US 4.997.948 y la rosiglitazona como se divulga en la página 9, líneas 32 a 40 de EP 0 306 228 A1, éste preferiblemente como su sal maleato. La rosiglitazona se puede administrar en la forma como es comercializada por ejemplo bajo la marca registrada AVANDIA™. La troglitazona se puede administrar en la forma como es comercializada por ejemplo bajo las marcas registradas ReZulin™, PRELAY™, ROMOZIN™ (en el Reino Unido) o NOSCAL™ (en Japón). La pioglitazona se puede administrar como se divulga en el Ejemplo 2 de EP 0 193 256 A1, preferiblemente en la forma de la sal monoclorohidrato. Correspondiente a las necesidades de un paciente en particular es posible administrar pioglitazona en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca registrada ACTOS™. La ciglitazona puede, por ejemplo, ser formulada como se divulga en el Ejemplo 13 de US 4.287.200.

Los agonistas de PPARγ no del tipo de la glitazona son especialmente análogos de la N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo GI-262570, y JTT501.

El término "agonistas duales de PPARγ/PPARα" como se lo utiliza aquí significa compuestos que son al mismo tiempo agonistas de PPARγ y de PPARα. Los agonistas duales preferidos de PPARγ/PPARα son especialmente aquellos ω-[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos, muy especialmente el compuesto DRF-554158, descrito en WO 99/08501 y el compuesto NC-2100 descrito por Fukui en Diabetes 2000, 49(5), 759-767.

Igualmente están incluidos los correspondientes estereoisómeros así como los correspondientes polimorfos, por ejemplo modificaciones cristalinas, que se divulgan en los documentos de patente citados.

El inhibidor de la DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, y el compuesto antidiabético adicional se selecciona del grupo que consiste de rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, o la sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos.

El término "prevención" significa la administración profiláctica de la combinación a pacientes sanos para prevenir el inicio de las condiciones mencionadas aquí. Además, el término "prevención" significa la administración profiláctica de cada combinación a pacientes que se encuentran en una etapa previa de las condiciones, especialmente diabetes, que van a ser tratadas.

El término "retraso en el progreso" utilizado aquí significa la administración de la combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, a pacientes que se encuentran en una etapa previa de la condición, especialmente diabetes, que va a ser tratada en la cual se diagnosticó a los pacientes una forma previa de la condición correspondiente.

La estructura de los agentes activos identificada por medio del código nos-, los nombres genéricos o de mercado pueden ser tomados de la edición existente del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents Internacional (por ejemplo, IMS World Publications). Cualquier persona capacitada en la materia es perfectamente capaz de identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, igualmente capaz de fabricar y ensayar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos estándar de ensayo, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los compuestos que se van a combinar pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, ellos pueden formar sales de adición ácida. Las correspondientes sales de adición ácida se pueden formar también teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) pueden formar también sales con bases. Por ejemplo, los compuestos que se van a combinar pueden estar presentes como una sal de sodio, como un maleato o como un clorhidrato. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser utilizados también en la forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para cristalización.

Un compuesto antidiabético, seleccionado a partir de las tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPARγ de tipo no glitazona, y agonistas duales de PPARγ/PPARα, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, será mencionado de aquí en adelante como un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Una preparación combinada que contiene un inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino] acetil-2-ciano-pirrolidina, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, y opcionalmente al menos uno, esto es, uno o más, por ejemplo dos excipientes farmacéuticamente aceptables para uso simultaneo, separado o secuencial es especialmente un "kit de partes" en el sentido de que los componentes, un inhibidor de DPP-IV que es(S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, pueden ser dosificados en forma independiente o por medio del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades especiales de los componentes, esto es, en diferentes momentos o en forma simultanea. Las partes del kit de partes pueden ser entonces, por ejemplo, administradas simultáneamente o cronológicamente escalonadas, esto es, en diferentes momentos y con igual o diferentes intervalos de tiempo para cualquiera de las partes del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos e tiempo se escogen de tal forma que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría por medio del uso únicamente de uno cualquiera de los componentes. Preferiblemente, existe al menos un efecto benéfico, por ejemplo un reforzamiento mutuo del efecto de un inhibidor de

la DPP-IV en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, efectos provechosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico secundario en una dosis no efectiva de uno o de cada uno de los componentes, y especialmente un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, entre un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La naturaleza de las condiciones mediadas por la DPP-IV, especialmente diabetes, condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, e IGT, es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, las drogas con diferentes mecanismos de acción se pueden combinar. Sin embargo, justamente considerando cualquier combinación de drogas que tienen diferente forma de acción pero actuando en el mismo campo no necesariamente conducen a combinaciones con efectos provechosos.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la administración combinada de la composición de acuerdo a la reivindicación 1 resulta no solamente en un efecto terapéutico benéfico, especialmente uno sinergístico, sino también en beneficios adicionales que resultan del tratamiento combinado tal como una sorprendente prolongación de la eficacia, una amplia variedad de tratamiento terapéutico y efectos benéficos sorprendentes sobre enfermedades y condiciones asociadas con diabetes, por ejemplo, una menor ganancia de peso.

Entre los beneficios adicionales están que se pueden utilizar dosis menores de las drogas individuales para ser combinadas de acuerdo con la presente invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosis no necesitan a menudo ser únicamente más pequeñas sino también aplicadas menos frecuentemente, o pueden ser utilizadas con el propósito de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que van a ser tratados.

Se puede mostrar por medio de modelos establecidos de ensayos y especialmente de aquellos modelos de ensayos descritos aquí que la combinación del inhibidor de la DPP-IV, (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN resulta en una prevención más efectiva o en un tratamiento preferiblemente de condiciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes, especialmente diabetes mellitus de tipo 2, condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT.

La persona capacitada en estas materias es completamente capaz de seleccionar un modelo relevante de animal de ensayo para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados aquí antes y después. La actividad farmacológica puede, por ejemplo, ser demostrada siguiendo esencialmente un procedimiento de ensayo *in vivo* en ratones o en un estudio clínico como se describió aquí anteriormente.

Ensayo <u>in vivo</u> en ratones para el control de glucosa en sangre

Se impidió que se alimentaran durante 18 horas ratones ICR-CDI (machos, cinco semanas de edad, peso corporal: aproximadamente 20 g), y luego se los utilizó como individuos para el ensayo. La combinación de acuerdo a la presente invención y los ingredientes activos solos se los suspende en solución búfer de cloruro de sodio 0,14 M-CMC al 0,5% (pH 7,4). Se administra en forma oral la solución así obtenida en cantidades fijas de volumen a los individuos del ensayo. Después de un tiempo predeterminado, se determinó que disminuyó el porcentaje de glucosa en sangre comparado con el grupo de control.

Estudio clínico doblemente ciego, aleatorio de un grupo paralelo en individuos con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados solo con la dieta

Este estudio demuestra en forma particular el sinergismo de la composición farmacéutica o de la preparación combinada reivindicada, respectivamente. Los efectos benéficos en condiciones mediadas por la DPP-IV, en particular con diabetes mellitus tipo2 se puede determinar directamente a través de los resultados de este estudio o por medio de cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona capacitada en el arte.

El estudio es, en particular, adecuado para comparar los efectos de la monoterapia con un COMPAÑERO PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN con aquellos de una combinación de inhibidor de la DPP-IV más uno de estos compuestos sobre el control de la glicemia.

Se escogen para este ensayo los individuos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no han logrado acercarse a una glicemia normal (HbA_{1c} <6,8%) solamente con la dieta. Los efectos logrados para el control de la glicemia con monoterapia de la DPP-IV, monoterapia con un COMPAÑERO PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, y la terapia de combinación de la DPP-IV más un COMPAÑERO PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se determinan en este estudio después de 24 semanas con el control obtenido con el placebo, todos los individuos continuando con la misma dieta que en el período anterior al tratamiento. Las mediciones del control de la glicemia son puntos finales subrogados validados para el tratamiento de la diabetes. HbA_{1c} es la medición sencilla más confiable para evaluar el control de la glicemia (D. Goldstein y colaboradores, Tests of Glicemia in Diabetes, Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) y es la respuesta primaria variable en este estudio. Ya que la glicosilación de la hemoglobina

se determina por medio de la concentración de la glucosa cada vez que se elabora un glóbulo rojo, HbA_{1c} proporciona un estimado de la media de glucosa en sangre para los tres meses previos.

Antes de comenzar con el tratamiento doblemente ciego durante 24 semanas, a los individuos se les administra durante cuatro semanas los placebos junto con el inhibidor de la DPP-IV, por ejemplo LAF237, antes del desayuno, el almuerzo y la cena, y junto con los placebos con uno o más de los COMPAÑEROS PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (período I). Por ejemplo, si los individuos se separan entonces en cuatro grupos de tratamiento durante el estudio doblemente ciego de 24 semanas (período 11) como se describe en las Tablas 1 a 5 para el caso en que DPP728 sea escogido como el inhibidor de la DPP-IV y una de las drogas que contenga al antidiabético troglitazona de tiazolidinadiona, al antidiabético repaglinida derivado del ácido fenilacético, a la acarbosa inhibidora de la α-glucosidasa, al antidiabético nateglinida derivado de la D-fenilalanina o a la biguanida metformina sea escogida como socia para la combinación.

Ejemplos de las Combinaciones que van a ser administradas (No hacen parte de la invención reivindicada)

TABLA 1

DPP728 más troglitazona

50 mg* de DPP728 + troglitazona como placebo**
600 mg** de troglitazona + DPP728 como placebo*
50 mg* de DPP728 + 600 mg** de troglitazona
DPP728 como placebo*+ troglitazona como placebo**
* administrado antes del desayuno, el almuerzo y la cena; ** administrado una vez al día con el desayuno

TABLA 2

DPP728 más repaglinida (No hace parte de la invención reivindicada)

50 mg* de DPP728 + repaglinida como placebo*
1 mg* de repaglinida + DPP728 como placebo*
50 mg* de DPP728 + 1 mg* de repaglinida
DPP728 como placebo* + repaglinida como placebo*
* administrado antes del desayuno, el almuerzo y la cena.

TABLA 3

DPP728 más acarbosa (No hace parte de la invención reivindicada)

50 mg* de DPP728 + acarbosa como placebo**
50 mg** de acarbosa + DPP728 como placebo*
50 mg* de DPP728 + 50 mg** de acarbosa
DPP728 como placebo*+ acarbosa como placebo**
* administrado antes del desayuno, el almuerzo y la cena; ** administrado junto con la primera porción del desayuno, el almuerzo o de la cena

TABLA 4

DPP728 más nateglinida (No hace parte de la invención reivindicada)

120 mg* de nateglinida (l) + DPP728 como placebo*
50 mg* de DPP728 + nateglinida (l) como placebo*
120 mg* de nateglinida (l) + 50 mg* de DPP728
nateglinida (l) como placebo* + DPP728 como placebo*
* administrado antes del desayuno, el almuerzo y la cena.

TABLA 5

DPP728 más metformina (No hace parte de la invención reivindicada)

500 mg** de metformina + DPP728 como placebo*
50 mg* de DPP728 + metformina como placebo**
500 mg** de metformina + 50 mg* de DPP728
metformina como placebo** + DPP728 como placebo*
* administrado antes del desayuno, el almuerzo y la cena; ** administrado antes del desayuno y de la cena

Las tabletas de DPP728 contienen o bien 50 mg del compuesto o un placebo. Las tabletas de nateglinida contienen o bien 120 mg o placebo. Las tabletas de 200 mg de troglitazona, las tabletas de 1 mg de repaglinida, las tabletas de 50 mg de acarbosa y las tabletas de 500 mg de metformina se pueden adquirir comercialmente y se las encapsula nuevamente para juntar las cápsulas con el placebo correspondiente.

Se separan entonces los individuos en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doblemente ciego de 24 semanas (período II) como se describe en la Tabla 1. Se mezclan en forma aleatoria aproximadamente 170 individuos por grupo de tratamiento. La duración total del estudio incluido el período de prueba para cada individuo es de 28 semanas. El análisis estadístico se puede llevar a cabo por medio de métodos conocidos en el arte.

Se advierte al individuo de no tomar la dosis matutina de la medicación en estudio o de tomar el desayuno el día programado para una visita de estudio. La dosis matutina es administrada por el personal del centro después de la recolección de todas las muestras de laboratorio en ayunas y de completar todos los procedimientos del estudio. Las visitas se programan para ser realizadas con intervalos de dos semanas durante el período I, y con intervalos de 4 a 8 semanas durante el período II. Los individuos han ayunado al menos durante 7 horas al momento de cada visita. Todas las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio se toman entre las 7:00 AM y las 10:00 AM. Todos los ensayos se realizan de acuerdo con los procedimientos seguidos por los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio conocidos en el arte.

HbA_{1c} se mide por medio de Cromatografía Líquida de Alta Definición (HPLC) utilizando el método de intercambio iónico sobre un analizador Diamat de Bio-Rad. Se utiliza un método de soporte de afinidad si se observan picos de variantes de hemoglobina o de degradación de la hemoglobina.

Otros parámetros que se determinan son la glucosa en plasma en ayunas (FPG), lípidos en ayunas (total, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), y LDL (lipoproteína de baja densidad), y triglicéridos) y el peso corporal. La FPG será medida utilizando el método de la hexoquinasa y el colesterol LDL será calculado utilizando la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son < 400 mg/dL (4,5 mmol/l).

Se pueden modificar diferentes parámetros del estudio descrito anteriormente, por ejemplo, con el propósito de optimizar la dosificación para enfermedades especiales o las indicaciones mencionadas aquí, para enfrentar los problemas de tolerabilidad durante el estudio o para obtener resultados idénticos o similares con menor esfuerzo. Por ejemplo, se puede involucrar una población objetivo diferente en un ensayo clínico de esta clase, por ejemplo individuos con un diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 que casi han logrado normalizar la glicemia (HbA_{1c} <6,8%) solo con base en la dieta, individuos con enfermedades diferentes a la diabetes mellitus, por ejemplo otros desordenes metabólicos, o individuos seleccionados por medio de otros criterios, tales como edad o sexo; se puede disminuir el número de individuos, por ejemplo hasta un número entre 70 y 150, especialmente 100 ó 120, individuos por grupo de

tratamiento; los grupos de tratamiento (los ejemplos se en listan en la Tabla 1) se pueden suprimir, esto es, por ejemplo para llevar a cabo un estudio con una comparación de la combinación de un inhibidor de la DPP-IV y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN *versus* un inhibidor solo de la DPP-IV; el término del período de prueba con el placebo (período I) se puede cambiar, esto es, se puede extender, acortar o suprimir; el cronograma de visitas se puede extender por ejemplo, para cada 10, 12 ó 14 semanas; las instrucciones de la visita se pueden cambiar, por ejemplo, la instrucción de que las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio tienen que ser tomadas entre las 7:00 AM y las 10:00 AM; HbA_{1c} se puede determinar por otros medios; o uno o más de los parámetros que se van a determinar durante el estudio mencionado anteriormente, por ejemplo FPG o los lípidos en ayunas, se puede suprimir, o se puede añadir la determinación de parámetros adicionales (ver más abajo).

Se pueden determinar parámetros adicionales en el curso del Studio, por ejemplo por medio de ensayos adicionales. Tales ensayos adicionales pueden comprender el análisis de líquidos corporales con el propósito de determinar las cantidades de diferentes parámetros tales como aquellos enlistados más adelante y pueden servir por ejemplo, al propósito de determinar la tolerabilidad de los ingredientes activos administrados:

> la determinación de hematocrito y de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el recuento de eritrocitos, el recuento total y diferencial de leucocitos (basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, neutrófilos segmentados y neutrófilos totales); determinación de albúmina, fosfatasa alcalina, alanina amino transferasa (glutámico pirúvico transaminasa en suero), aspartato amino transferasa (glutámico oxaloacético transaminasa en suero), nitrógeno úrico en sangre o urea, bicarbonato, calcio, cloruro, creatina fosfoquinasa total (CPK), fracción de la isoenzima creatina fosfoquinasa en músculo-cerebro (si CPK es elevada), bilirrubina directa, creatina, γ-glutamil transferasa, lactato deshidrogenasa, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total y ácido úrico en la sangre; determinación de bilirrubina, glucosa, cetonas, pH, proteína, y gravedad específica en la orina de los individuos; determinación del peso corporal, la presión sanguínea (sistólica y diastólica, después de una sesión 3 minutos) y el pulso radial (después de una sesión de 3 minutos).

Los resultados de los estudios muestran que la combinación de acuerdo con la presente invención puede ser utilizada para la prevención y preferiblemente el tratamiento de condiciones mediadas por la DPP-IV, en particular diabetes mellitus tipo 2. La combinación de la presente invención puede ser utilizada también para la prevención y preferiblemente el tratamiento de otra condición mediada por la DPP-IV.

Además, en un cierto número de combinaciones como las divulgadas aquí, los efectos secundarios observados con uno de los componentes sorprendentemente no se acumulan en la aplicación de la combinación.

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto de un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, se administran simultáneamente o en forma secuencial en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija.

La condición mediada por la DPP-IV se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de diabetes, glucosa en plasma en ayunas alterada, tolerancia alterada a la glucosa, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis.

Muy preferiblemente, la condición mediada por la DPP-IV es diabetes mellitus de tipo 2.

Un objetivo de esta invención es la de proveer una composición farmacéutica como la definida en la reivindicación 1 que contiene una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente efectiva contra condiciones mediadas por OPP-IV, en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT, del inhibidor de la DPP-IV (i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención se pueden preparar en una forma por sí misma conocida y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral para mamíferos (animales de sangre caliente), incluido el hombre, que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

Las nuevas preparaciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, aproximadamente desde el 10% hasta aproximadamente el 100%, por ejemplo 80% ó 90%, preferiblemente aproximadamente desde el 20% hasta aproximadamente el 60%, del ingrediente activo. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampolletas. Estas se preparan en una forma conocida por si misma, por ejemplo por medio de mezcla convencional, granulación, recubrimiento con azúcar, procesos de disolución o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener por medio de la combinación del ingrediente activo con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla obtenida, y procesar la mezcla o los gránulos, si se desea o se necesita, después de la adición de excipientes adecuados para producir tabletas o núcleos de tabletas recubiertos con azúcar.

En esta composición, los componentes (i) e (ii) se pueden administrar juntos, uno después del otro o separadamente en una forma de dosificación única combinada o en forma de dos dosis únicas separadas. En una modalidad preferida de la invención, la forma de dosificación única es una combinación fija. En una combinación fija los componentes (i) e (ii) se administran en la forma de una formulación galénica única, por ejemplo, una tableta única o una infusión única.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de una preparación farmacéutica para la prevención o el tratamiento de condiciones mediadas por la DPP-IV, en particular diabetes, más específicamente diabetes mellitus tipo 2, condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede ser administrada en forma simultanea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el tratamiento de la invención puede comprender (i) la administración del inhibidor de la DPP-IV de la invención en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en forma simultanea o secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto, preferiblemente en cantidades sinergísticamente efectivas, por ejemplo en dosis diarias correspondientes a las relaciones descritas aquí.

El ingrediente activo correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser utilizados también en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para cristalización.

Además, el termino administrar también abarca el uso de prodrogas de cualquiera de las drogas antidiabéticas que se convierten *in vivo* en la droga antidiabética selectiva. Se debe entender por lo tanto que la presente invención abarca a todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administración" se debe interpretar en consecuencia.

El inhibidor de la DPP-IV de la invención es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), en forma libre o en forma de una sal de adición ácida.

La invención se relaciona en particular con un empaque comercial que contiene en conjunto cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de la DPP-IV de la invención, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN junto con instrucciones para el uso de los mismos en el tratamiento de condiciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes, más específicamente diabetes mellitus tipo 2, condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT.

Un aspecto adicional de la presente invención es el tratamiento es el tratamiento de una condición mediada por DPP-IV, en particular diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que requiera del mismo junto con cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de la DPP-IV de la invención en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN. Preferiblemente, en este tratamiento los ingredientes activos se administran simultáneamente o en forma secuencia en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija. En una modalidad preferida de tal método, las cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto del inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV de la invención en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se suministran como una preparación combinada.

Además, la presente invención suministra un tratamiento de las condiciones de tolerancia alterada a la glucosa y de condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas que comprende administrar a un animal de sangre caliente que requiera del mismo cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto del inhibidor de la DPP-IV de la presente invención en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Además, la invención se relaciona con un método para mejorar la apariencia corporal de un mamífero que comprende administrar en forma oral a dicho mamífero, incluido el hombre, especialmente de un hombre que sufra de un desorden metabólico, en particular diabetes tipo 2, una preparación combinada o una composición farmacéutica descrita aquí en una dosis efectiva para influenciar, por ejemplo, para incrementar o disminuir, el metabolismo de la glucosa, o para influenciar el peso corporal por otros mecanismos, y repetir dicha dosificación hasta que haya ocurrido una perdida cosméticamente benéfica de peso corporal. Tales combinaciones descritas aquí pueden ser utilizadas aquí para prevenir, por razones cosméticas, un incremento adicional en el peso corporal en humanos que experimenten tal incremento. Además, la invención se relaciona con las combinaciones descritas aquí útiles para mejorar la apariencia corporal de un mamífero, especialmente de un ser humano, y el uso de tales combinaciones con el propósito de mejorar la apariencia corporal de un mamífero, especialmente de un ser humano con Sobrepeso que es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de un desorden metabólico, en particular diabetes tipo 2, y al mismo tiempo a menudo el resultado de tal desorden metabólico, especialmente diabetes de tipo 2. Además, se conocen un cierto número de

antidiabéticos que causan ganancia de peso. En consecuencia, los humanos que sufren de desordene metabólicos, especialmente diabetes tipo 2, se enfrentan a menudo con sobrepeso. Por lo tanto, la perdida cosméticamente benéfica de peso corporal se puede efectuar especialmente en humanos que sufran de un desorden metabólico, tal como diabetes tipo 2. Las combinaciones descritas aquí pueden ser utilizadas también para reemplazar o para complementar a una droga antidiabética tomada por un humano que sufra de diabetes tipo 2 con el propósito de prevenir, por razones cosméticas, un incremento adicional del peso corporal.

El rango de dosis de la combinación del inhibidor de la DPP-IV de la invención y al menos el empleo de un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN depende de factores conocidos por una persona capacitada en el arte incluidas la especie de animal de sangre caliente, el peso corporal y la edad, la naturaleza y severidad de la condición que va a ser tratada, la forma de administración y la sustancia particular que va a ser empleada. A menos que se establezca otra cosa aquí, el inhibidor de la DPP-IV de la invención y al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, se dividen preferiblemente y se administran de una a cuatro veces al día.

La relación de peso de las dosis diarias de LAF237 o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con al menos un COMPAÑERO ADICIONAL PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dentro de amplios límites dependiendo en particular de las necesidades del animal de sangre caliente tratado.

En una modalidad preferida de la invención se deben administrar las siguientes relaciones de peso de LAF237 o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a uno de los COMPAÑEROS ADICIONALES PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN indicados, con el propósito de obtener un efecto sinergístico:

En una modalidad más preferida de la invención se deben administrar las siguientes relaciones de peso de LAF237 o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a uno de los COMPAÑEROS ADICIONALES PARA LA COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN indicados, con el propósito de obtener un efecto sinergístico de los componentes:

TABLA 6

compuesto adicional farmacéuticamente activo	LAF237/ compuesto adicional farmacéuticamente activo
Troglitazona	entre 1:1 y 1:10, preferiblemente entre 1:2 y 1:6, por ejemplo 1:4

Si el animal de sangre caliente es un humano aproximadamente de 70 kg de peso corporal, las dosis de al menos uno de los compuestos farmacéuticamente activos adicionales son preferiblemente las siguientes:

TABLA 7

compuesto farmacéuticamente activo	dosis preferida	dosis más preferida
AD-5075	aproximadamente 0,1 a 2500 mg/día	aproximadamente 1 a 1000 mg/día

TABLA 7 (continuación)

compuesto farmacéuticamente activo	dosis preferida	dosis más preferida
AY-31637	aproximadamente 0,5 a 200 mg/kg de peso corporal del paciente por día	2,5 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día
ciglitazona	aproximadamente 0,25 a 200 mg/kg de peso corporal del paciente por día	aproximadamente 0,5 a 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día
darglitazona	aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día	aproximadamente 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal del paciente por día
DN-108	aproximadamente 0,25 a 200 mg/kg de peso corporal del paciente por día	aproximadamente 5 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día
DPP728	aproximadamente 25 a 1000 mg/día	aproximadamente 150 a 300 mg/día
englitazona	aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal	aproximadamente 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal
KRP297	aproximadamente 0,1 a 2500 mg/día	aproximadamente 1 a 1000 mg/día
MCC555	aproximadamente 0,1 a 2000 mg/día	aproximadamente 0,5 a 100 mg/día
pioglitazona	aproximadamente 0,1 a 1000 mg/día	aproximadamente 10 a 150, por ejemplo 15, 30, 45 ó 90 mg/día
rosiglitazona	aproximadamente 0,1 a 500 mg/día	aproximadamente 1 a 20, por ejemplo 1, 2, 4 u 8 mg/día
troglitazona	aproximadamente 0,1 a 2000 mg/día	aproximadamente 50 a 1000, por ejemplo 100, 200, 400, 600 u 800 mg/día

Los siguientes Ejemplos ilustrarán la invención descrita anteriormente; ellos no pretenden sin embargo limitar el alcance de la invención en ninguna forma.

Ejemplo 1

Tabletas de Nateglinida (No hacen parte de la invención reivindicada)

108.000 tabletas, cada una conteniendo 120 mg de nateglinida se preparan de la siguiente forma:

Composición:		
	nateglinida	12.960 kg
	lactosa, NF	30.564 kg
	celulosa microcristalina, NF	15.336 kg
	providona, USP	2.592 kg
	croscarmelosa sódica, NF	3.974 kg
	dióxido de silicio coloidal, NF	1.382 kg
	estearato de magnesio, NF	1.231 kg
	recubrimiento: opadry amarillo	1.944 kg
	agua purificada, USP*	Q.S.

*: removido durante el proceso

Proceso de preparación: La celulosa microcristalina, povidona, parte de la croscarmelosa sódica, nateglinida y lactosa se mezclan en un mezclador de alto esfuerzo cortante y después se granula utilizando agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa sódica se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se mezclan con los gránulos secos en

un mezclador en V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con lo mezclado por el mezclador en V y después se comprime la mezcla total hasta formar tabletas. Se suspende el opadry amarillo en agua purificada y se recubren las tabletas con la suspensión de recubrimiento.

Ejemplo 2

Formulación Galénica de Nateglinida No. 1 (No hace parte de la invención reivindicada)

intragranular:	
nateglinida	120 mg
lactosa monohidratada	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
povidona	24 mg
croscarmelosa sódica	24 mg
extragranular:	
estearato de magnesio	7 mg
opadry blanco	20 mg

Ejemplo 3

Formulación Galénica de Nateglinida No. 2 (No hace parte de la invención reivindicada)

intragranular:	
nateglinida	120 mg
lactosa monohidratada	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
povidona	24 mg
croscarmelosa sódica	24 mg
extragranular:	
croscarmelosa sódica	12,8 mg
estearato de magnesio	11,4 mg
opadry amarillo	18,0 mg
dióxido de silicio coloidal	12,8 mg

Ejemplo 4

Tabletas de Nateglinida (No hace parte de la invención reivindicada)

108.000 tabletas, cada una conteniendo 120 mg de nateglinida se preparan de la siguiente forma:

Composición:	nateglinida	12.960 kg
	lactosa, NF	30.564 kg
	celulosa microcristalina, NF	15.336 kg
	providona, USP	2.592 kg
	croscarmelosa sódica, NF	3.974 kg
	dióxido de silicio coloidal, NF	1.382 kg
	estearato de magnesio, NF	1.231 kg
	recubrimiento: opadry amarillo	1.944 kg
	agua purificada, USP*	Q.S.

*: removido durante el proceso

Proceso de preparación: La celulosa microcristalina, povidona, una porción de la croscarmelosa sódica, nateglinida y lactosa se granulan en un granulador Collette Gral con la adición de agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa sódica se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se mezclan con los gránulos secos en un mezclador en V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con lo mezclado por el mezclador en V y después se comprime la mezcla total hasta formar tabletas. Se suspende el opadry amarillo en agua purificada y se recubren las tabletas con la suspensión de recubrimiento. Las variantes de este proceso incluyen la adición de silicio coloidal y cargar la restante croscarmelosa sódica al segundo granulador después del secado, luego tamizar todo junto; y combinar tanto como 3 cargas del granulador/secador por lote.

Ejemplo 5

Composición farmacéutica de Nateglinida (120 mg) (No hace parte de la invención reivindicada)

nateglinida	120 mg
lactosa monohidratada	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
povidona	24 mg
croscarmelosa sódica	36,8 mg
estearato de magnesio	11,4 mg
opadry amarillo	18,0 mg
dióxido de silicio coloidal	12,8 mg

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) inhibidor que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

en forma libre o en forma de una sal de adición ácida, y

al menos un compuesto antidiabético adicional entre las tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), los antagonistas de PPARγ no del tipo de la glitazona, antagonistas duales de PPARγ/PPARα, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

2. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 1 que es una preparación combinada o una composición farmacéutica.

3. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 2 que es una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en la prevención, retraso en el progreso o tratamiento de condiciones mediadas por la DPP-IV.

4. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 3 para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición seleccionada entre diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de menor tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis.

5. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 2 la cual es una combinación fija.

6. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el compuesto antidiabético es una tiazolidinadiona antidiabética.

7. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la tiazolidinadiona antidiabética se selecciona del grupo que consiste de 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, englitazona, darglitazona y ciglitazona.

8. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la tiazolidinadiona antidiabética se selecciona del grupo que consiste de pioglitazona y rosiglitazona.

9. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la forma de una composición farmacéutica que contiene una cantidad que es terapéuticamente efectiva en conjunto contra una condición mediada por la DPP-IV de dicha combinación, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.

11. El uso de una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición seleccionada entre diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de menor tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones alteradas de glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis.

12. Una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4 que está contenida en un empaque comercial junto con instrucciones para el uso simultaneo, separado o secuencial de la misma en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición mediada por la DPP-IV.