

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 115**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2014 PCT/EP2014/057754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2014 E 14718957 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022 EP 2986304**

54 Título: **Composición farmacéutica, métodos de tratamiento y usos de la misma**

30 Prioridad:

18.04.2013 US 201361813223 P

14.05.2013 US 201361823045 P

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

13.04.2022

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**BROEDL, ULI CHRISTIAN;
CHERNEY, DAVID;
VON EYNATTEN, MAXIMILIAN;
JOHANSEN, ODD-ERIK;
MAYOUX, ERIC WILLIAMS;
PERKINS, BRUCE A.;
SOLEYMANLOU, NIMA y
WOERLE, HANS-JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 906 115 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

Composición farmacéutica, métodos de tratamiento y usos de la misma

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a empagliflozina para la utilización en un método que protege frente, o que retrasa la incidencia de la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañado por una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≤ 45 ml/min/1,73 m². Las referencias a "exposición" no deben considerarse parte de la invención. Las referencias a métodos de tratamiento deben entenderse como uno o más compuestos para la utilización.

Antecedentes de la invención

15 La enfermedad crónica del riñón (ERC), también conocida como enfermedad renal crónica, es una pérdida progresiva de la función renal durante un periodo de meses o años. Los síntomas de deterioro de la función renal son no específicos, y la enfermedad renal crónica con frecuencia se diagnostica como resultado del cribado de la población que es conocido que está en riesgo de problemas renales.

20 La enfermedad renal crónica puede identificarse mediante un análisis de sangre, por ejemplo para la creatinina. Los niveles más elevados de creatinina indican una tasa de filtración glomerular más baja y, en consecuencia, una capacidad disminuida de los riñones de excretar productos de desecho.

25 La ERC ha sido clasificada en 5 estadios, en la que el estadio 1 es daño renal con TFG normal (ml/min/1,73 m²) de ≥ 90 ; el estadio 2 es daño renal con una reducción leve de TFG (TFG de 60 a 89); el estadio 3 es una reducción moderada de TFG (TFG de 30 a 59); el estadio 4 es una reducción grave de la

30 TFG (TFG de 15 a 29) y el estadio 5 es insuficiencia renal (TFG < 15 o diálisis). La ERC de estadio 5 con frecuencia se denomina enfermedad renal de estadio terminal (ERET) y es sinónima a las expresiones actualmente obsoletas de insuficiencia crónica de riñón (ICR) e insuficiencia renal crónica (IRC).

35 La albuminuria también puede ser un indicio de enfermedad renal. La albuminuria se ha clasificado en 3 categorías, en donde la categoría A1 refleja la ausencia de albuminuria con niveles normales a levemente incrementados de albúmina; la categoría A2, que refleja microalbuminuria con niveles moderadamente incrementados de albúmina; la categoría 3 refleja macroalbuminuria, con niveles gravemente incrementados de albúmina.

No existe ningún tratamiento específico que se haya demostrado inequívocamente que retrase el agravamiento de la enfermedad renal crónica y la ERC grave requiere la terapia de reemplazo renal, que puede implicar una forma de diálisis, aunque idealmente constituye un trasplante de riñón.

40 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas capaces de retrasar el agravamiento o progresión de la enfermedad renal crónica en el paciente, en particular en pacientes en riesgo de enfermedades renales, por ejemplo, pacientes con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

45 El documento n° WO 2013/007557 se refiere a la utilización de empagliflozina en el tratamiento de la lesión renal por hiperfiltración o condiciones asociadas a la hiperfiltración, entre otros, la enfermedad renal crónica por hiperfiltración. Los pacientes hiperfiltrantes se caracterizan por una elevación de la tasa de filtración de los glomérulos renales, por ejemplo por una TFGe igual o superior a 125 ml/min/1,73 m², en particular, igual o superior a 140 ml/min/1,73 m².

50 Los documentos n° WO 2010/092126 y n° WO 2011/039337 se refieren a composiciones farmacéuticas que pueden comprender empagliflozina como un ingrediente farmacéutico activo. Dichos documentos mencionan diversas indicaciones terapéuticas, entre otras la albuminuria, a modo de un aspecto de la nefropatía diabética.

Descripción resumida de la invención

55 La presente invención se refiere a empagliflozina para la utilización en un método de protección o retraso de la incidencia de la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada por una TFGe (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés)) ≤ 45 ml/min/1,73 m² en un paciente, en el que dicho método comprende la administración de empagliflozina, opcionalmente en combinación con una o más sustancias terapéuticas, en el paciente.

60 En un aspecto, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para el tratamiento, prevención, protección frente al riesgo y reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica en el paciente, por ejemplo en pacientes con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

65

5 En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo, reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica en el paciente, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente. En un aspecto, la progresión de dicha enfermedad renal crónica es la progresión hasta la enfermedad renal de estadio terminal/insuficiencia renal, o la muerte renal en el paciente.

10 En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo o retraso de la nueva aparición de albuminuria en el paciente, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente. En un aspecto, el paciente está en riesgo de enfermedad renal.

15 En un aspecto, en uno de los métodos anteriormente indicados, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. En un aspecto, el paciente presenta o está en riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. En un aspecto, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 y con una enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla.

20 En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo o retraso de la progresión desde ausencia de albuminuria a micro- o macroalbuminuria en un paciente en riesgo de enfermedad renal, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.

25 En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo o retraso de la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria en un paciente con enfermedad renal crónica, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.

En un aspecto, en uno de los métodos anteriormente indicados, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

30 En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo o retraso de la progresión de enfermedad renal crónica en un paciente, en particular un paciente con enfermedad renal crónica, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente. En un aspecto, el método está destinado a la prevención, protección o retraso de la pérdida de TFG_e, por ejemplo la pérdida sostenida de TFG_e de $\geq 50\%$ en dicho paciente. En un aspecto, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

En una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente a la incidencia o retraso de la incidencia de

- 40
- albuminuria de nueva aparición,
 - la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada de una TFG_e (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)) ≤ 45 ml/min/1,73 m²,
 - la necesidad de terapia de reemplazo renal continua, o
 - muerte debido a enfermedad renal,

45 en un paciente, en el que dicho método comprende administrar empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.

50 En un aspecto, el paciente presenta enfermedad renal crónica. En un aspecto, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. En un aspecto, el paciente presenta o está en riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. En un aspecto, el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 y con una enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla. En un aspecto, el paciente presenta enfermedad renal crónica y es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

55 En un aspecto, en cualquiera de los métodos anteriormente indicados, el paciente es un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre A), B), C) y D), por ejemplo un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 o con prediabetes con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre A), B), C) y D):

- 60
- A) enfermedad vascular previa o actual seleccionada de entre infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, intervención coronaria percutánea, injertación de derivación arterial coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad arterial oclusiva periférica,
 - B) edad avanzada ≥ 60 -70 años, y
 - C) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre:
- 65

- diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 avanzada de >10 años de duración,
 - hipertensión,
 - tabaquismo diario actual,
 - dislipemia,
 - 5 – obesidad,
 - edad \geq 40,
 - síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e
 - hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome del ovario poliquístico, apnea del sueño o antecedentes familiares
 - 10 de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,
- D) uno o más de los siguientes:
- antecedentes confirmados de infarto de miocardio,
 - angina inestable con enfermedad coronaria multivascular documentada o prueba de estrés positiva,
 - 15 – intervención coronaria percutánea multivascular,
 - injerto de derivación arterial coronaria multivascular (IDACM),
 - historia de ictus isquémico o hemorrágico,
 - enfermedad arterial oclusiva periférica.
- 20 En un aspecto de la presente invención, un paciente con enfermedad cardiovascular se define como un paciente que presenta por lo menos uno de los siguientes:
- antecedentes confirmados de infarto de miocardio, o
 - pruebas de enfermedad arterial coronaria multivascular en 2 o más arterias coronarias mayores, con independencia
 - 25 del estado de revascularización, es decir:
- a) presencia de una estenosis significativa (pruebas de imagen de un estrechamiento de por lo menos 50% del
 - 30 diámetro luminal medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía computerizada
 - multisección) en 2 o más arterias coronarias mayores,
 - b) o una revascularización anterior (angioplastia coronaria transluminal percutánea con o sin endoprótesis, o
 - injerto de derivación arterial coronaria) en 2 o más arterias coronarias mayores,
 - c) o la combinación de revascularización anterior en una arteria coronaria mayor (angioplastia coronaria
 - 35 transluminal percutánea con o sin endoprótesis o injertación de derivación arterial coronaria) y la presencia de
 - una estenosis significativa en otra arteria coronaria mayor (pruebas de imagen de un estrechamiento de por lo
 - menos 50% del diámetro luminal medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía
 - computerizada multisección),
 - Observación: una enfermedad que afecta a la arteria coronaria principal izquierda se considera una enfermedad
 - de 2 vasos.
- 40 – Pruebas de una enfermedad arterial coronaria de un solo vaso con:
- a) presencia de una estenosis significativa, es decir, pruebas de imagen con un estrechamiento de por lo menos
 - 45 50% del diámetro luminal de una arteria coronal mayor en pacientes no revascularizados con éxito
 - posteriormente (medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía computerizada
 - multisección),
 - b) y por lo menos uno de los siguientes ((i) o (ii)):
- i. Una prueba de estrés no invasivo positiva, confirmada por:
 - 50 1. Una prueba de tolerancia al ejercicio positiva en pacientes sin un bloqueo completo de rama izquierda,
 - síndrome de Wolff-Parkinson-White o ritmo ventricular marcado, o
 - 2. Una ecocardiografía de esfuerzo positiva que muestra anomalías regionales del movimiento de
 - la pared sistólica, o
 - 55 3. Una prueba escintigráfica positiva que muestra isquemia inducida por estrés, es decir, el desarrollo
 - de defectos transitorios de la perfusión durante las pruebas de imagen de perfusión miocárdica,
- ii. o un paciente dado de alta del hospital con un diagnóstico documentado de angina inestable en los 12
 - meses anteriores a la selección.
- 60 – Episodio de angina inestable con pruebas confirmadas de enfermedad coronaria multivascular o de un solo vaso
- tal como se ha definido anteriormente.
- Antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico.
 - Presencia de enfermedad arterial periférica (sintomática o no) documentada por: angioplastia previa de extremidad,
 - cirugía de colocación de endoprótesis o de derivación, o amputación previa de extremidad o de pie debido a

insuficiencia circulatoria, o pruebas angiográficas de estenosis arterial periférica significativa (>50%) en por lo menos una extremidad, o pruebas de una medición no invasiva de estenosis arterial periférica significativa (>50% o informado como hemodinámicamente significativo) en por lo menos una extremidad, o índice braquial de tobillo <0,9 en por lo menos una extremidad.

5 En un aspecto de la presente invención, un paciente con enfermedad cardiovascular se define como un paciente que presenta por lo menos uno de los siguientes:

- 10 a) Antecedentes confirmados de infarto de miocardio,
- b) Angina inestable con enfermedad coronaria multivascular documentada (por lo menos dos arterias coronarias mayores en el angiograma) o prueba de estrés positiva (depresión del segmento ST ≥ 2 mm o un escintigrama de perfusión nuclear positivo),
- c) Intervención coronaria percutánea (ICP) multivascular,
- 15 d) Injertación de derivación arterial coronaria (IDAC) multivascular, incluyendo la presencia de angina recurrente después de la cirugía,
- e) Antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico,
- f) Enfermedad arterial oclusiva periférica (cirugía previa de derivación de extremidad o angioplastia transluminal percutánea, amputación de extremidad o pie anterior debido a insuficiencia circulatoria, estenosis vascular significativa de arterias mayores de extremidades detectada mediante angiografía o pruebas de imagen (por ejemplo, ultrasonidos o imágenes de resonancia magnética).

En un aspecto, en cualquiera de los métodos anteriormente indicados, la otra u otras sustancias terapéuticas se seleccionan de otras sustancias antidiabéticas.

25 En un aspecto, cualquiera de los métodos anteriormente indicados comprende administrar empagliflozina en combinación con metformina, con linagliptina o con metformina y linagliptina.

En un aspecto, en cualquiera de los métodos anteriormente indicados, la otra u otras sustancias terapéuticas es un inhibidor de RAAS. En un aspecto, la otra u otras sustancias terapéuticas es un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA).

30 En un aspecto, cualquiera de los métodos anteriormente indicados comprende administrar empagliflozina en combinación con un inhibidor de RAAS. En un aspecto, uno o más cualesquiera de los métodos anteriormente indicados comprende administrar empagliflozina en combinación con un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA).

En un aspecto, en cualquiera de los métodos indicados anteriormente, se administra empagliflozina por vía oral en una dosis diaria total de 10 mg o 25 mg. En un aspecto, se administra empagliflozina en forma de una composición farmacéutica que comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina.

40 En un aspecto de la presente invención, en un método o utilización dado a conocer en la presente memoria un paciente es un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 (o paciente de diabetes de tipo 2), un paciente tratado para diabetes mellitus de tipo 2, un paciente diagnosticado con diabetes mellitus de tipo 2 o un paciente en necesidad de tratamiento para diabetes mellitus de tipo 2. En un aspecto, un paciente es un paciente con prediabetes.

45 En un aspecto de la presente invención, en un método o utilización dado a conocer en la presente memoria es un paciente con glomerulopatía relacionada con obesidad, un paciente con glomeruloesclerosis focal-segmentaria perihiliar o un paciente con nefropatía de IgA.

50 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo, reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retardo de la progresión de enfermedad renal crónica en un paciente con glomerulopatía relacionada con la obesidad en un paciente con glomeruloesclerosis focal-segmentaria perihiliar o en un paciente con nefropatía de IgA.

55 La presente exposición proporciona además empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para la utilización como medicamento en cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

La presente invención proporciona además empagliflozina para la utilización en un método según la invención en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas adicionales, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina, o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina y otra y otras sustancias terapéuticas, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina.

60 La presente invención proporciona además empagliflozina para la utilización en un método según la invención en combinación con un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), o una composición farmacéutica

que comprende empagliflozina y un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA).

5 La presente exposición proporciona además empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para la utilización en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o condiciones indicadas en la presente memoria.

10 La presente invención proporciona además empagliflozina en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina, o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina y otra u otras sustancias terapéuticas, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina, para la utilización en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o condiciones indicadas en la presente memoria.

15 La presente invención proporciona además empagliflozina en combinación con un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina y un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o condiciones indicadas en la presente memoria.

20 La presente exposición proporciona además empagliflozina o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina para la utilización en la preparación de un medicamento para la utilización en cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

25 La presente exposición proporciona además empagliflozina en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina, o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina y otra u otras sustancias terapéuticas, por ejemplo seleccionadas de entre otras sustancias antidiabéticas, en particular metformina, linagliptina o metformina y linagliptina, para la utilización en la preparación de un medicamento para la utilización en cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

30 La presente exposición proporciona además empagliflozina en combinación con un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), o una composición farmacéutica que comprende empagliflozina y un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en la preparación de un medicamento para la utilización en cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

40 *Definiciones*

La expresión "ingrediente activo" de una composición farmacéutica según la presente invención se refiere al inhibidor de SGLT2 según la presente invención. Un "ingrediente activo" en ocasiones también se denomina en la presente memoria "sustancia activa".

45 La expresión "índice de masa corporal" o "IMC" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de manera que el IMC se expresa en unidades de kg/m^2 .

50 La expresión "con sobrepeso" se define como la condición en la que el individuo presenta un IMC igual o superior a 25 kg/m^2 e inferior a 30 kg/m^2 . Las expresiones "con sobrepeso" y "preobeso" se utilizan intercambiamente.

55 Las expresiones "obesidad" o "que es obeso" y similares se definen como la condición en la que el individuo presenta un IMC igual o superior a 30 kg/m^2 . Según la definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse de la manera siguiente: la expresión "obesidad de clase I" es la condición en la que el IMC es igual o superior a 30 kg/m^2 , aunque inferior a 35 kg/m^2 ; la expresión "obesidad de clase II" es la condición en la que el IMC es igual o superior a 35 kg/m^2 , aunque inferior a 40 kg/m^2 ; la expresión "obesidad de clase III" es la condición en la que el IMC es igual o superior a 40 kg/m^2 .

60 La indicación obesidad incluye, en particular, obesidad exogénica, obesidad hiperinsulinémica, obesidad hiperplásmica, adiposidad hiperfiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del cuerpo superior, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, obesidad central, obesidad visceral y obesidad abdominal.

65 La expresión "obesidad visceral" se define como la condición en la que se mide una proporción de cintura-cadera superior o igual a 1,0 en hombres y de 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

La expresión "obesidad abdominal" se define habitualmente como la condición en la que la circunferencia de la cintura es >40 pulgadas o 102 cm en hombres y es >35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnicidad japonesa o pacientes japoneses, puede definirse la obesidad abdominal como una circunferencia de la cintura \geq 85 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres (ver, p.ej., el comité investigador para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

El término "euglucemia" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa sanguínea en ayunas comprendida en el intervalo normal, superior a 70 mg/dl (3,89 mmoles/l) e inferior a 100 mg/dl (5,6 mmoles/l). La expresión "en ayunas" presenta el significado habitual como expresión médica.

El término "hiperglucemia" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa sanguínea en ayunas comprendida en el intervalo normal, superior a 100 mg/dl (5,6 mmoles/l). La expresión "en ayunas" presenta el significado habitual como expresión médica.

El término "hipoglucemia" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa sanguínea inferior al intervalo normal, en particular inferior a 70 mg/dl (3,89 mmoles/l).

La expresión "hiperglucemia postprandial" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa postprandial a las 2 horas o una concentración sérica de glucosa superior a 200 mg/dl (11,11 mmoles/l).

La expresión "glucosa sanguínea en ayunas alterada" o "GAA" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa sanguínea en ayunas o concentración sérica de glucosa en ayunas comprendida en el intervalo de entre 100 y 125 mg/dl (es decir, de entre 5,6 y 6,9 mmoles), en particular superior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl (7,00 mmoles/l). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" presenta una concentración de glucosa en ayunas inferior a 100 mg/dl, es decir, inferior a 5,6 mmoles/l.

La expresión "tolerancia alterada a la glucosa" o "TAG" se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa postprandial a las 2 horas o una concentración sérica de glucosa superior a 140 mg/dl (7,78 mmoles/l) e inferior a 200 mg/dl (11,11 mmoles/l). La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa sanguínea postprandial a las 2 horas o la concentración sérica de glucosa puede medirse como el nivel sanguíneo de azúcar en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" presenta una glucosa sanguínea postprandial a las 2 horas o concentración sérica de glucosa inferior a 140 mg/dl (7,78 mmoles/l).

El término "hiperinsulinemia" se define como la condición en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, presenta una concentración sérica o plasmática de insulina en ayunas o postprandial elevada sobre la normal, individuos delgados sin resistencia a la insulina, con una proporción cintura-cadera $<1,0$ (para hombres) o $<0,8$ (para mujeres).

Las expresiones "sensibilizador a la insulina", "mejorante de la resistencia a la insulina" o "reductores de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan intercambiamente.

La expresión "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren niveles circulantes de insulina en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford E.S. et al., JAMA. 287:356-9, 2002). Un método para determinar la resistencia a la insulina es la prueba de la pinza euglucémica-hiperinsulinémica. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se constata la resistencia a la insulina si la absorción de glucosa es inferior al percentil 25 de la población de origen investigada (definición de la OMS). Algo menos laboriosa que la prueba de la pinza son los modelos denominados mínimos, en los que, durante una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa, se miden las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre a intervalos de tiempo fijos y a partir de ellas se calcula la resistencia a la insulina. Con dicho método no resulta posible distinguir entre la resistencia a la insulina hepática y periférica.

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 pueden cuantificarse mediante la evaluación de la puntuación "evaluación del modelo homeostático-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 además a métodos para la determinación del índice HOMA de sensibilidad a la insulina (Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst et al., Diabetes 2003, 52(supl.1): A459) y a un estudio de pinza euglucémica. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden monitorizarse como una variable sustitutiva potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación (HOMA)-IR del modelo de evaluación de la homeostasis se calcula con la fórmula (Galvin P. et al., Diabet. Med. 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina sérica en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa plasmática en ayunas (mmoles/l)/22,5}]$$

Puede confirmarse la resistencia a la insulina en dichos individuos mediante el cálculo de la puntuación HOMA-IR.

Para el propósito de la presente invención, se define la resistencia a la insulina como la condición clínica en la que un individuo presenta una puntuación HOMA-IR >4,0 o una puntuación HOMA-IR superior al límite superior de la normalidad según se define para el laboratorio que ha llevado a cabo los ensayos de glucosa y de insulina.

5 Como regla general, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica rutinaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferentemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que los niveles incrementados de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

10 Los individuos que probablemente presentan resistencia a la insulina son los que presentan dos o más de los atributos siguientes: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión, 3) hiperlipemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de TAG o GAA o diabetes de tipo 2.

15 Los pacientes con una predisposición al desarrollo de TAG, GAA o diabetes de tipo 2 son los que presentan euglucemia con hiperinsulinemia y que son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina habitualmente presenta sobrepeso u obesidad. En el caso de que pueda detectarse la resistencia a insulina, ello es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. De esta manera, puede ocurrir que, a fin de mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesita 2 a 3 veces más insulina que una persona sana, sin que ello resulte en ningún síntoma clínico.

20 El término "prediabetes" es un término general que se refiere a un estadio intermedio entre la tolerancia normal a la glucosa (TNG) y una diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) manifiesta, también denominada hiperglucemia intermedia. De esta manera, representa 3 grupos de individuos: aquellos con tolerancia alterada a la glucosa (TAG) únicamente; aquellos con niveles alterados de glucosa en ayunas (GAA) únicamente, o aquellos con ambos, TAG y GAA. TAG y GAA habitualmente presentan etiologías fisiopatológicas diferentes; sin embargo, también puede existir una condición mixta con características de ambos en los pacientes. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención se diagnostica que un paciente presenta "prediabetes" si el individuo presenta TAG diagnosticada o GAA diagnosticada, o si han sido diagnosticados ambos, TAG y GAA. Siguiendo la definición de acuerdo con la Asociación americana de diabetes (AAD) y en contexto de la presente invención, se diagnostica que un paciente presenta "prediabetes" si presenta:

- 30 a) una concentración plasmática de glucosa en ayunas (GPA) <100 mg/dl [1 mg/dl=0,05555 mmoles/l] y una concentración plasmática (GP) de glucosa a las 2 horas, medida mediante una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa (PTOG), comprendida entre ≥ 140 mg/dl y <200 mg/dl (es decir, TAG), o
- 35 b) una glucosa plasmática en ayunas (GPA) de entre ≥ 100 mg/dl y <126 mg/dl y una concentración de glucosa plasmática (GP) a las 2 horas, medida mediante una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa (PTOG), de <140 mg/dl (es decir, GAA), o
- 40 c) una concentración plasmática de glucosa en ayunas (GPA) ≥ 100 mg/dl y <126 mg/dl y una concentración plasmática (GP) de glucosa a las 2 horas, medida mediante una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa (PTOG), comprendida entre ≥ 140 mg/dl y <200 mg/dl (es decir, tanto TAG como GAA).

45 Los pacientes con "prediabetes" son individuos con predisposición al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de TAG para incluir los individuos con una glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (J.B. Meigs et al., Diabetes 2003; 52:1475-1484). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza sanitaria grave se expone en una Declaración de posición titulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" [La prevención o retraso de la diabetes de tipo 2], publicada conjuntamente por la Asociación americana de la diabetes y el Instituto nacional de la diabetes y las enfermedades digestivas y renales (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

50 Los métodos para investigar la función de las células beta pancreáticas son similares a los métodos anteriormente indicados con respecto a la sensibilidad a la insulina, la hiperinsulinemia o la resistencia a la insulina. Puede medirse una mejora de la función de las células beta mediante, por ejemplo, la determinación del índice HOMA de función de las células beta (Matthews et al., Diabetologia, 1985, 28: 412-19), la proporción entre proinsulina intacta e insulina (Forst et al., Diabetes 2003, 52(supl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C tras una prueba de tolerancia oral a la glucosa o una prueba de tolerancia a alimentos, o mediante la utilización de un estudio de pinza hiperglucémica y/o el modelado mínimo después de una muestra de tolerancia a glucosa intravenosa muestreada frecuentemente (Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest. 2001, 31: 380-81).

60 La expresión "diabetes de tipo 1" se define como la condición en la que un sujeto presenta, en presencia de autoinmunidad hacia las células beta pancreáticas o la insulina, una glucosa sanguínea en ayunas o una concentración sérica de glucosa superior a 125 mg/dl (6,94 mmoles/l). En el caso de que se lleve a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético excederá de 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmoles/l) de plasma 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa en estómago vacío, en presencia de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas o la insulina. En una prueba de tolerancia a la glucosa, se administran por vía oral 75 g de glucosa en el paciente bajo ensayo tras 10 a 12 horas de ayuno y se registra el nivel sanguíneo de azúcar inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. La presencia de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas puede observarse mediante la detección de autoanticuerpos circulantes de las células

de los islotes ["diabetes mellitus de tipo 1A"], es decir, por lo menos uno de entre: GAD65 [ácido glutámico descarboxilasa-65], ICA [citoplasma de las células de los islotes], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína similar a la tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [transportador del cinc-8] o antiinsulina, u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos circulantes típicos [diabetes de tipo 1B], es decir, tal como se detecta mediante biopsia pancreática o pruebas de imagen). Típicamente, se observa una predisposición genética (p.ej., HLA, *INS VNTR* y *PTPN22*), aunque éste no es siempre el caso.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2", o "DMT2", se define como la condición en la que un sujeto presenta una concentración de glucosa en ayunas o concentración sérica de glucosa superior a 125 mg/dl (6,94 mmoles/l). La medición de los valores de glucosa sanguínea es un procedimiento estándar en el análisis médico rutinario. En el caso de que se lleve a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético excederá de 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmoles/l) de plasma 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa en estómago vacío. En una prueba de tolerancia a la glucosa, se administran por vía oral 75 g de glucosa en el paciente bajo ensayo tras 10 a 12 horas de ayuno y se registra el nivel sanguíneo de azúcar inmediatamente antes de ingerir la glucosa y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de ingerir la glucosa será de entre 60 y 110 mg por dl de plasma, inferior a 200 mg por dl 1 hora después de ingerir la glucosa e inferior a 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor es de entre 140 y 200 mg, se considera tolerancia anormal a la glucosa.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2 de estadio tardío" incluye pacientes con una insuficiencia secundaria a fármaco, indicación para terapia de insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares, p.ej., nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

El término "HbA1c" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por el experto en la materia. En la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor HbA1c es de excepcional importancia. Debido a que su producción depende esencialmente del nivel sanguíneo de azúcar y la vida de los eritrocitos, HbA1c en el sentido de una "memoria del azúcar sanguíneo" refleja los niveles medios de azúcar en sangre de las 4 a 6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c se encuentra consistentemente bien ajustado por el tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, <6,5% de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos frente a la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí sola consigue una mejora media del valor de HbA1c en el diabético del orden de 1,0% a 1,5%. Dicha reducción del valor de HbA1c no resulta suficiente en todos los diabéticos para conseguir el intervalo diana deseado de <7% o <6,5% y preferentemente de <6% de HbA1c.

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

El "síndrome metabólico", también denominado "síndrome X" (en caso de utilizarse en el contexto de un trastorno metabólico), también se denomina "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo en el que la característica esencial es la resistencia a la insulina (Laaksonen D.E. et al., Am. J. Epidemiol. 2002;156:1070-7). Según las directrices 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 lleva a cabo en el caso de que se encuentren presentes tres o más de los factores de riesgo siguientes:

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

Las definiciones de NCEP han sido validadas (Laaksonen D.E. et al., Am. J. Epidemiol. 156:1070-7, 2002). Los triglicéridos y colesterol-HDL en sangre también pueden determinarse mediante métodos estándares en el análisis médico y se describen en, por ejemplo, Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Según la definición utilizada habitualmente, se diagnostica hipertensión en el caso de que la presión arterial sistólica (PAS) exceda un valor de 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) exceda un valor de 90 mmHg. En el caso de que se diagnostique diabetes en un paciente, actualmente se recomienda reducir la presión arterial sistólica a un nivel inferior a 130 mmHg y reducir la presión arterial diastólica a un valor inferior a 80 mmHg.

La expresión "enfermedad renal crónica (ERC)" se define como anomalías en la estructura o funcionamiento renal,

presentes durante más de tres meses, con consecuencias para la salud. La ERC se clasifica según la causa, la categoría de tasa de filtración glomerular (TFG) y la categoría de albuminuria (CGA, por sus siglas en inglés).

La ERC ha sido clasificada en 5 estadios, en la que el estadio 1 es daño renal con TFG normal (ml/min/1,73 m²) de 90 o superior; el estadio 2 es daño renal con una reducción leve de la TFG (TFG de 60 a 89); el estadio 3 es una reducción moderada de la TFG (TFG de 30 a 59); el estadio 4 es una reducción grave de la TFG (TFG de 15 a 29) y el estadio 5 es la insuficiencia renal (TFG <15 o diálisis). El estadio 3 se ha subdividido en estadio 3A, que es una reducción leve a moderada de la TFG (TFG de 45 a 59) y el estadio 3B, que es una reducción moderada a grave de la TFG (TFG de 30 a 44).

La expresión "tasa de filtración glomerular" (TFG) se define como el volumen de líquido filtrado por los capilares glomerulares renales (riñones) en su paso a la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. Es indicativa de la función renal global. La tasa de filtración glomerular (TFG) puede calcularse mediante la medición de cualquier compuesto químico que presente un nivel estable en la sangre y sea libremente filtrado, pero que no sea reabsorbido ni secretado por los riñones. Por lo tanto, la tasa medida es la cantidad de la sustancia en la orina que se origina a partir de un volumen calculable de sangre. La TFG típicamente se registra en unidades de volumen por unidad de tiempo, p.ej., mililitros por minuto y puede utilizarse la fórmula a continuación:

$$TFG = (\text{Concentración en orina} \times \text{Volumen de orina}) / \text{Concentración en plasma}$$

La TFG puede determinarse mediante la inyección de inulina en el plasma. Debido a que la inulina no es reabsorbida ni secretada por el riñón tras la filtración glomerular, su tasa de excreción es directamente proporcional a la tasa de filtración del agua y los solutos a través del filtro glomerular. Un valor normal es: TFG=90 a 125 ml/min/1,73 m², en particular TFG=100 a 125 ml/min/1,73 m².

Otros principios para determinar la TFG implican medir el ⁵¹Cr-EDTA, el [¹²⁵I]iotalamato o el iohexol.

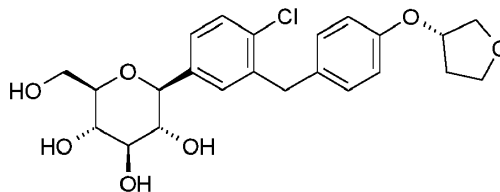
La "tasa de filtración glomerular estimada" (TFGe) se define como derivada en el cribado a partir de los valores séricos de creatinina basados en, p.ej., la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula de la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [Modificación de la dieta en la enfermedad renal], que son bien conocidas de la técnica.

El término "albuminuria" se define como una condición en la que se observa una cantidad superior a la normal de albúmina en la orina. La albuminuria puede determinarse mediante la tasa de excreción de albúmina (TEA) y/o la proporción entre albúmina y creatina (PAC) en la orina (también denominada UACR, por sus siglas en inglés). Las categorías de la albuminuria en la ERC se definen de la manera siguiente:

Categoría	TEA (mg/24 horas)	PAC (equivalentes aproximados)		Términos
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal a levemente incrementada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente incrementada
A3	>300	>30	>300	Gravemente incrementada

La categoría A1 refleja la ausencia de albuminuria; la categoría A2 refleja microalbuminuria y la categoría A3 refleja macroalbuminuria. La progresión de categoría A1 habitualmente conduce a microalbuminuria (A2), aunque también puede resultar directamente en macroalbuminuria (A3). La progresión de microalbuminuria (A2) resulta en macroalbuminuria (A3).

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



tal como se describe en, por ejemplo, el documento n° WO 2005/092877. Los métodos de síntesis se describen en la literatura, por ejemplo en los documentos n° WO 06/120208 y n° WO 2011/039108. Según la presente invención, debe entenderse que la definición de empagliflozina también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de la misma, y los profármacos de la misma. Una forma cristalina ventajosa de la empagliflozina se describe en los documentos n° WO 2006/117359 y n° WO 2011/039107. Dicha forma cristalina posee buenas propiedades de

solubilidad, que permite una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, la forma cristalina es físicocómicamente estable y, de esta manera, proporciona una buena estabilidad de almacenamiento de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas preferentes, tales como las formulaciones sólidas para la administración oral, por ejemplo tabletas, se describen en el documento nº WO 2010/092126.

5 Los términos "tratamiento" y "tratando" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha condición, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser tratamiento sintomático a fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o tratamiento causal a fin de revertir, o revertir parcialmente, las condiciones de la indicación o para detener o retrasar la progresión de la enfermedad. De esta manera, las composiciones y métodos de la presente invención pueden utilizarse como, por ejemplo, tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo, así como para la terapia crónica.

10 Las expresiones "que trata profilácticamente", "que trata preventivamente" y "de prevención" se utilizan intercambiabilmente y comprenden un tratamiento de los pacientes en riesgo de desarrollar una condición mencionada anteriormente en la presente memoria, reduciendo de esta manera dicho riesgo.

15 El término "tableta" comprende tabletas sin un recubrimiento y tabletas con uno o más recubrimientos. Además, el "término" tableta comprende tabletas que presentan una, dos, tres o incluso más capas y tabletas con recubrimiento por compresión, en las que cada uno de los tipos anteriormente mencionados de tableta puede no presentar ningún recubrimiento, o presentar uno o más. El término "tableta" comprende, además, minitables, tabletas bucodispersales, masticables, efervescentes y de desintegración oral.

20 Los términos "farmacopea" y "farmacopeas" se refieren a farmacopeas estándares, tales como la "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (convención de la Farmacopea estadounidense) o la "Farmacopea europea 6.3" (Directorio europeo para la calidad de los medicamentos y de los servicios sanitarios, 2000-2009).

Descripción detallada de la invención

30 Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a empagliflozina para la utilización en un método de tratamiento según las reivindicaciones.

35 La presente invención se refiere a empagliflozina para la utilización en un método de protección frente a la incidencia o de retraso de la incidencia de la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada por una TFGe (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés)) ≤ 45 ml/min/1,73 m² en un paciente, en el que dicho método comprende la administración de empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.

40 En un aspecto, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente al riesgo, reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica en el paciente, por ejemplo en pacientes con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

45 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la nueva aparición de albuminuria, o retraso de la misma, en el paciente.

50 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de ausencia de albuminuria a micro- o macroalbuminuria, o retraso de dicha progresión, en un paciente en riesgo de enfermedad renal.

55 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria, o retraso de la misma, en un paciente con enfermedad renal crónica.

En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de enfermedad renal crónica en un paciente con enfermedad renal crónica.

60 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la incidencia, o retraso de la misma, de:

- albuminuria de nueva aparición,

- la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada de una TFGe (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)) ≤ 45 ml/min/1,73 m²,
- la necesidad de terapia de reemplazo renal continua, o
- muerte debido a enfermedad renal.

5 En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente en riesgo de enfermedad renal. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 y con una enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla.

10 En un aspecto de la presente invención, en un método o utilización dado a conocer en la presente memoria, un paciente es un paciente con glomerulopatía relacionada con obesidad, un paciente con glomeruloesclerosis focal-segmentaria perihiliar o un paciente con nefropatía de IgA.

15 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una realización, la presente exposición proporciona un método de tratamiento, prevención, protección frente al riesgo, reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retardo de la progresión de enfermedad renal crónica en un paciente con glomerulopatía relacionada con la obesidad en un paciente con glomeruloesclerosis focal-segmentaria perihiliar o en un paciente con nefropatía de IgA.

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

30 La filtración renal y la recaptación de la glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a la concentración de estado estable de la glucosa plasmática y, por lo tanto, pueden servir como una diana antidiabética. La recaptación de la glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón se produce mediante los cotransportadores de glucosa dependientes del sodio (los SGLT, por sus siglas en inglés) situados en las membranas de los bordes en cepillo en los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen por lo menos 3 isoformas de SGLT que difieren en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físicoquímicas. SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 se expresa además en otros tejidos, como el intestino, el colon, el músculo esquelético y el cardíaco. Se ha encontrado que SGLT3 es un sensor de la glucosa en las células intersticiales del intestino sin ninguna función de transporte. Potencialmente, otros genes relacionados, aunque todavía no caracterizados, podrían contribuir adicionalmente a la recaptación renal de la glucosa. Bajo la normoglucemia, la glucosa resulta completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura a concentraciones de glucosa superiores a 10 mM, resultando en glucosuria ("diabetes mellitus"). Dicha concentración umbral puede reducirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha mostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la recaptación de la glucosa a partir del filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una reducción de la concentración de glucosa en sangre y a glucosuria.

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

50 De acuerdo con lo anterior, el inhibidor de SGLT-2 dentro del significado de la presente invención es empagliflozina.

Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos (de tratamiento o prevención) tal como se describen en la presente memoria, en particular a métodos para la prevención o el tratamiento de enfermedades renales, en el que dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de SGLT-2 tal como se indica en la presente memoria y, opcionalmente, otro u otros agentes activos o terapéuticos tal como se indican en la presente memoria en el paciente que lo necesita.

60 La enfermedad crónica del riñón (ERC), también conocida como enfermedad renal crónica, es una pérdida progresiva de la función renal durante un periodo de meses o años. Entre los pacientes con enfermedad renal, disfunción renal o alteración renal pueden incluirse los pacientes con insuficiencia o alteración renal crónica, que pueden estratificarse (a menos que se señale lo contrario) según la tasa de filtración glomerular (TFG, ml/min/1,73 m²) en 5 estadios de la enfermedad: estadio 1, caracterizado por una TFG normal ≥ 90 más albuminuria persistente (p.ej., UACR ≥ 30 mg/g) o enfermedad renal estructural o hereditaria conocida; estadio 2, caracterizada por una reducción leve de la TFG (TFG de 60 a 89) que describe una alteración renal leve; estadio 3, caracterizada por una reducción moderada de la TFG (TFG de 30 a 59) que describe una alteración renal moderada; estadio 4, caracterizada por una reducción grave de la

TFG (TFG de 15 a 29) que describe una alteración renal grave; y el estadio terminal 5, caracterizada porque requiere diálisis o una TFG<15 que describe una insuficiencia renal establecida (enfermedad renal de estadio terminal, ERET).

5 La enfermedad renal crónica y sus estadios (ERC 1-5) habitualmente puede caracterizarse o clasificarse de acuerdo con lo anterior, tal como basándose en la presencia de daño renal (albuminuria) o una tasa de filtración glomerular estimada alterada (TFG <60 [ml/min/1,73 m²], con o sin daño renal).

Para el objetivo de la presente invención, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se deriva del valor de creatinina sérica (CrS) basándose en la fórmula de MDRD proporcionada a continuación:

$$10 \quad \text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{CrS } (\mu\text{moles/l)} / 88,4] - 1,154 \times [\text{edad}] - 0,203 \times [0,742 \text{ si el paciente es femenino}] \times [1,212 \text{ si el paciente es de origen africano}]$$

Para análisis adicionales, la función renal también puede clasificarse a partir del valor de tasa de lavado estimada de la creatinina (TLCe), basándose en la fórmula de Cockcroft-Gault a continuación:

$$15 \quad \text{TLCe (ml/min)} = (140 - \text{edad} \times (\text{peso en kg}) \times [0,84 \text{ si el paciente es femenino} / (72 \times \text{CrS (mg/dl)})]$$

20 La clasificación de la función renal basada en la TLCe es similar a la clasificación de la TFGe: función renal normal (≥ 90 ml/min), alteración leve (60 a <90 ml/min), alteración moderada (30 a <60 ml/min) y alteración grave (≥ 15 a <30 ml/min).

25 En general, la alteración renal leve según la presente invención corresponde a enfermedad renal crónica de estadio 2; la alteración renal moderada según la presente invención generalmente corresponde a la enfermedad renal crónica de estadio 3 y la alteración renal grave según la presente invención corresponde generalmente a la enfermedad renal crónica de estadio 4. De manera similar, la alteración renal moderada A según la presente invención generalmente corresponde a la enfermedad renal crónica de estadio 3A y la alteración renal moderada B según la presente invención corresponde generalmente a la enfermedad renal crónica de estadio 3B.

30 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de la enfermedad renal crónica, o retraso de la misma, en un paciente, en particular un paciente según la presente invención, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 1 a enfermedad renal crónica de estadio 2, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 2 a enfermedad renal crónica de estadio 3, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3 a enfermedad renal crónica de estadio 4, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 4 a enfermedad renal crónica de estadio 5.

35 En un aspecto adicional de la presente exposición, la progresión de la enfermedad renal crónica en un paciente es, por ejemplo, la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3 a enfermedad renal crónica de estadio 3A, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3A a enfermedad renal crónica de estadio de estadio 3B, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3B a enfermedad renal crónica de estadio de estadio 4.

40 En un aspecto adicional de la presente exposición, la progresión de la enfermedad renal crónica en un paciente es, por ejemplo, la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 2 a enfermedad renal crónica de estadio 4 o 5, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3 a enfermedad renal crónica de estadio de estadio 5, por ejemplo la progresión de enfermedad renal crónica de estadio 3A o 3B a enfermedad renal crónica de estadio de estadio 5.

45 En un aspecto adicional, un paciente con enfermedad renal crónica según la presente invención es un paciente con enfermedad renal crónica de estadio 1, enfermedad renal crónica de estadio 2, enfermedad renal crónica de estadio 3, enfermedad renal crónica de estadio 4 o enfermedad renal crónica de estadio 5. En un aspecto adicional, un paciente con enfermedad renal crónica según la presente invención es un paciente con enfermedad renal crónica de estadio 3A o enfermedad renal crónica de estadio 3B.

50 En algunos aspectos, la enfermedad renal, la disfunción renal o la insuficiencia o alteración de la función renal (incluyendo la alteración renal leve, moderada y/o grave) puede sugerirse (si no se señala lo contrario) a partir de niveles séricos elevados de creatinina (p.ej., niveles séricos de creatinina superiores al límite superior de la normalidad para su edad, p.ej., ≥ 130 a $150 \mu\text{moles/l}$, o $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$ ($\geq 136 \mu\text{moles/l}$) en hombres y $\geq 1,4 \text{ mg/dl}$ ($\geq 124 \mu\text{moles/l}$) en mujeres) o un lavado anormal de la creatinina (p.ej., una tasa de filtración glomerular (TFG) ≤ 30 a 60 ml/min).

55 En algunos aspectos adicionales, la alteración renal leve también puede sugerirse (si no se señala lo contrario) a partir de un lavado de la creatinina de 50 a 80 ml/min (correspondiente aproximadamente a niveles séricos de creatina $\leq 1,7 \text{ mg/dl}$ en hombres y $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ en mujeres); una alteración renal moderada puede sugerirse (si no se señala lo contrario), p.ej., a partir de un lavado de la creatinina de 30 a 50 ml/min (correspondiente aproximadamente a niveles de creatinina 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 alteración renal grave puede

sugerirse (si no se señala lo contrario), p.ej., a partir de un lavado de la creatinina <30 ml/min (correspondiente aproximadamente a niveles séricos de creatinina >3,0 mg/dl en hombres y >2,5 mg/dl en mujeres). Los pacientes con enfermedad renal de estadio terminal requieren diálisis (p.ej., hemodiálisis o diálisis peritoneal).

5 En algunos aspectos adicionales, la albuminuria también puede ser un indicio de enfermedad renal. Los estadios de la albuminuria pueden clasificarse tal como se da a conocer en la presente memoria, y los pacientes pueden estratificarse en categoría A1, que refleja la ausencia de albuminuria; categoría A2, que refleja microalbuminuria, y categoría A3, que refleja macroalbuminuria.

10 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, un paciente con enfermedad renal crónica según la presente invención es un paciente con microalbuminuria o con macroalbuminuria.

15 En un aspecto de la presente invención, se ha encontrado que la empagliflozina presenta propiedades nefroprotectoras, en particular tal como se indica en la presente memoria. En particular, se ha mostrado que la administración de empagliflozina presenta la propiedad de mantener o mejorar la función renal durante el tiempo en un determinado grupo de pacientes, por ejemplo tal como se indica en la presente memoria, tal como se muestra tras la interrupción de la administración de la empagliflozina.

20 En un aspecto, un paciente en el contexto de la presente invención es un paciente en riesgo de enfermedad renal. Un paciente en riesgo de enfermedad renal es, por ejemplo, un paciente con por lo menos uno de los siguientes:

- prediabetes, o diabetes de tipo 1 o 2,
- hipertensión,
- síndrome metabólico,
- 25 – enfermedad cardiovascular.

En un aspecto, un paciente en el contexto de la presente invención es un paciente con prediabetes o diabetes mellitus de tipo 1 o 2.

30 La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva común que aparece por una compleja fisiopatología que implica los efectos endocrinos dobles de la resistencia a la insulina y la secreción alterada de insulina, con la consecuencia de que no satisface las demandas requeridas para mantener los niveles plasmáticos de glucosa en el intervalo normal. Lo anterior conduce a hiperglucemia y sus complicaciones micro- y macrovasculares asociadas o daños crónicos, tales como, p.ej., la nefropatía diabética, la retinopatía o la neuropatía, o complicaciones macrovasculares (p.ej., cardiovasculares). El componente de enfermedad vascular desempeña un papel significativo, aunque no es el único factor en el espectro de trastornos asociados a la diabetes. La elevada frecuencia de complicaciones conduce a una reducción significativa de la esperanza de vida. La diabetes es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión de aparición en la adultez, insuficiencia renal y amputación en el mundo industrializado, debido a complicaciones inducidas por la diabetes y se asocia a un incremento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular. La diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de tipo 1), también denominada diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes juvenil, es una forma de diabetes mellitus que resulta de la destrucción autoinmunitaria de las células beta productoras de insulina del páncreas. La consiguiente pérdida de la insulina conduce a concentraciones incrementadas de glucosa en sangre y una excreción urinaria incrementada de glucosa. Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La diabetes de tipo 1 puede ser letal a menos que se trate con insulina. Las complicaciones de la diabetes de tipo 1 son iguales o similares a las complicaciones de la diabetes de tipo 2.

50 Los estudios aleatorizados de grandes dimensiones han establecido que el control glucémico intensivo y estrecho durante la diabetes de estadio temprano (diagnósticos nuevos hasta los 5 años) presenta efectos beneficiosos duraderos y reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto micro- como macrovasculares. Sin embargo, muchos pacientes siguen desarrollando complicaciones diabéticas a pesar de recibir un control glucémico intensificado.

La terapia estándar para la diabetes de tipo 1 es el tratamiento de insulina. Las terapias para la diabetes de tipo 1 se describen en, por ejemplo, el documento nº WO 2012/062698.

55 El tratamiento de la diabetes de tipo 2 típicamente se inicia con dieta y ejercicio, seguido de monoterapia antidiabética oral, y aunque la monoterapia convencional puede controlar inicialmente la glucosa en sangre en algunos pacientes, se asocia sin embargo a una tasa secundaria de fracaso elevada. Las limitaciones de la terapia con un solo agente en el mantenimiento del control glucémico pueden superarse, por lo menos en algunos pacientes, y durante un tiempo limitado, mediante la combinación de múltiples fármacos para conseguir reducciones de la glucosa en sangre que no pueden sostenerse durante la terapia a largo plazo con un solo agente. Los datos disponibles apoyan la conclusión de que, en la mayoría de pacientes con diabetes de tipo 2, la monoterapia actual fracasará y será necesario el tratamiento con múltiples fármacos.

65 Sin embargo, debido a que la diabetes de tipo 2 es una enfermedad progresiva, incluso los pacientes con buenas

respuestas iniciales a la terapia de combinación convencional eventualmente requerirán un incremento de las dosis o un tratamiento adicional con insulina debido a que el nivel de glucosa en sangre resulta muy difícil de mantener establemente durante un periodo de tiempo prolongado. Aunque la terapia de combinación existente presenta el potencial de mejorar el control glucémico, no carece de limitaciones (especialmente con respecto a la eficacia a largo plazo). Además, las terapias tradicionales pueden mostrar un riesgo incrementado de efectos secundarios, tales como hipoglucemia o ganancia de peso, que podrían comprometer su eficacia y aceptabilidad.

Los fármacos antidiabéticos orales utilizados convencionalmente en la terapia (tales como, p.ej., la terapia de combinación de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o complementaria) incluye, aunque sin limitación, metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores de DPP-4, glinidas e inhibidores de α -glucosidasa.

Entre los fármacos antidiabéticos no orales (inyectados típicamente) en terapia (tales como, p.ej., la terapia de combinación de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o complementaria)) se incluye, aunque sin limitación, GLP-1 o análogos de GLP-1, e insulina o análogos de insulina.

El inhibidor de SGLT2 en el mismo también muestra una muy buena eficacia con respecto al control glucémico, en particular en vista de la reducción de la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Mediante la administración de una composición farmacéutica según la presente exposición, puede conseguirse una reducción de HbA1c igual o superior a preferentemente 0,5 %, todavía más preferentemente igual o superior a 1,0 %, y la reducción se encuentra particularmente en el intervalo de entre 1,0 % y 2,0 %.

En una realización adicional, un paciente según la presente invención es un paciente que muestra una, dos o más de las condiciones siguientes:

- (a) glucosa en sangre en ayunas o concentración sérica de glucosa superior a 100 mg/dl, en particular superior a 125 mg/dl,
- (b) una glucosa plasmática postprandial igual o superior a 140 mg/dl,
- (c) un valor de HbA1c igual o superior a 6,5 %, en particular igual o superior a 7,0 %, especialmente igual o superior a 7,5 %, todavía más particularmente igual o superior a 8,0 %.

En una realización adicional, un paciente según la presente invención es un paciente que muestra una, dos o más de las condiciones siguientes:

- (a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio por sí solos,
- (b) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de monoterapia oral a la dosis máxima tolerada de metformina,
- (c) insuficiente control glucémico a pesar de monoterapia oral con otro u otros agentes antidiabéticos, en particular a pesar de monoterapia oral a la dosis máxima tolerada del otro agente antidiabético.

En una realización adicional, un paciente según la presente invención es un paciente que muestra una, dos o más de las condiciones siguientes:

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal,
- (b) nivel sanguíneo de triglicéridos ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol-HDL < 40 mg/dl en pacientes mujeres y < 50 mg/dl en pacientes varones,
- (d) una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y una presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg,
- (e) una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y una presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg,
- (f) un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 100 mg/dl.

En una realización, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o 2, e hipertensión. En una realización, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o 2 y una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y una presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg.

En una realización, los pacientes de diabetes dentro del sentido de la presente invención pueden incluir pacientes que no han sido tratados anteriormente con un fármaco antidiabético (pacientes no expuestos a fármaco). De esta manera, en una realización, las terapias indicadas en la presente memoria pueden utilizarse en pacientes no expuestos a fármaco. En otra realización, los pacientes de diabetes en el sentido de la presente invención pueden incluir pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 de estadio avanzado o tardío (incluyendo pacientes con fracaso de la terapia antidiabética convencional), tal como, p.ej., pacientes con un control glucémico inadecuado con uno, dos o más fármacos antidiabéticos orales y/o no orales tal como se definen en la presente memoria, tal como, p.ej., pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la (mono-)terapia con metformina, una tiazolidindiona (particularmente pioglitazona), una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-4, 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 dual con metformina/sulfonilurea,

metformina/tiazolidindiona (particularmente pioglitazona), metformina/inhibidor de DPP-4, sulfonilurea/inhibidor de α -glucosidasa, pioglitazona/sulfonilurea, metformina/insulina, pioglitazona/insulina o sulfonilurea/insulina.

5 En una realización, un paciente según la presente invención es un paciente que recibe tratamiento con un fármaco antidiabético no oral, por ejemplo un análogo de GLP-1 (por ejemplo, un análogo de GLP-1 de acción corta, tal como exenatide, liraglutide o lixisenatide, o un análogo de GLP-1 de acción prolongada, tal como exenatide de liberación prolongada, albiglutide o dulaglutide), por ejemplo insulina o análogo de insulina, por ejemplo insulina basal, tal como glargina, detemir y/o insulina NPH.

10 En una realización, un paciente según la presente invención es un paciente que recibe tratamiento con insulina o un análogo de insulina. Una insulina o análogo de insulina puede incluir insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulina cinc y análogos de insulina, incluyendo formulaciones de las mismas con perfiles de liberación modificada, en particular tal como se utilizan en la terapia humana. La insulina puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- 15
- insulinas de acción rápida,
 - insulinas de acción corta,
 - insulinas de acción intermedia,
 - insulinas de acción prolongada,

20 y mezclas de las mismas.

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

25 El término "insulina" en el alcance de la presente invención comprende insulinas tales como las indicadas anteriormente y posteriormente en la presente memoria que se administran en el paciente mediante inyección, preferentemente inyección subcutánea, mediante infusión, incluyendo bombas, mediante inhalación u otras vías de administración. Las insulinas que deben administrarse mediante inhalación son, por ejemplo, Exubera (Pfizer), AIR (Lilly) y AER (Novo Nordisk).

30 Las insulinas de acción rápida habitualmente empiezan a reducir la glucosa en sangre en aproximadamente 5 a 15 minutos y resultan eficaces durante aproximadamente 3 a 4 horas. Son ejemplos de insulinas de acción rápida el aspartato de insulina, insulina Lispro e insulina glulisina. La insulina Lispro se comercializa bajo el nombre comercial de Humalog y Liprolog. El aspartato de insulina se comercializa bajo los nombres comerciales de NovoLog y NovoRapid. La insulina glulisina se comercializa bajo el nombre comercial de Apidra.

35 Las insulinas de acción corta habitualmente empiezan a reducir la glucosa en sangre en aproximadamente 30 minutos y resultan eficaces durante aproximadamente 5 a 8 horas. Un ejemplo es la insulina regular o la insulina humana.

40 Las insulinas de acción intermedia habitualmente empiezan a reducir la glucosa en sangre en aproximadamente 1 a 3 horas y resultan eficaces durante aproximadamente 16 a 24 horas. Un ejemplo es la insulina NPH, también conocida como Humulin N, Novolin N, Novolin NPH e insulina Isophane. Otro ejemplo son las insulinas lente, tales como Semilente o Monotard.

45 Las insulinas de acción prolongada habitualmente empiezan a reducir la glucosa en sangre en aproximadamente 1 a 6 horas y resultan eficaces durante hasta aproximadamente 24 horas o incluso hasta o más allá de las 32 horas. La insulina de acción prolongada habitualmente proporciona un nivel continuo de actividad de la insulina (durante hasta 24 a 36 horas) y habitualmente funciona a una intensidad máxima (con un perfil de acción plano) después de aproximadamente 8 a 12 horas, en ocasiones más tiempo. La insulina de acción prolongada habitualmente se administra por la mañana o antes de ir a dormir. Entre los ejemplos de insulina de acción prolongada pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, insulina Glargine, insulina Determir o insulina Degludec, que son análogos de la insulina, e insulina Ultralente, que es insulina humana regular formulada para la absorción lenta. La insulina de acción prolongada resulta adecuada para los requisitos de insulina basales, y no prandiales (p.ej., para controlar la hiperglucemia). La insulina de acción prolongada puede administrarse típicamente de dos veces o una vez al día, a más de tres veces a la semana y hasta una vez a la semana (insulina de acción ultraprolongada). La insulina Glargine se comercializa bajo el nombre comercial Lantus, por ejemplo. La insulina Determir se comercializa bajo el nombre comercial Levemir, por ejemplo.

60 En una realización, una insulina de acción prolongada es un derivado acilado de la insulina humana. Los derivados de insulina acilados pueden ser derivados en los que se une un grupo lipofílico al residuo de lisina en la posición B29. Un producto comercial es Levemir[®], que comprende Lys^{B29}(N^ε-tetradecanoil)des(B30)insulina humana (insulina Determir). Otro ejemplo es N^εB29-(N^α-(ω -carboxipentadecanoil)-L- γ -glutamil)des(B30)insulina humana (insulina Degludec).

65 En una realización, una insulina de acción prolongada es tal que comprende aminoácidos cargados positivamente,

tales como Arg unida al extremo C-terminal de la cadena B. Un producto comercial es Lantus® (insulina Glargine) que comprende Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32} insulina humana.

5 En una realización, un paciente según la presente invención es un paciente que recibe tratamiento con una mezcla de insulina y análogo de GLP-1, por ejemplo una mezcla de insulina Glargine y lixisenatide.

En un aspecto adicional, un paciente según la presente invención es un paciente con enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla.

10 En una realización, el paciente es un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre A), B), C) y D), por ejemplo un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 o con prediabetes con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre A), B), C) y D):

15 A) enfermedad vascular previa o actual seleccionada de entre infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, intervención coronaria percutánea, injertación de derivación arterial coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad arterial oclusiva periférica,

B) edad avanzada \geq 60-70 años, y

C) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre:

20 – diabetes mellitus de tipo 2 avanzada de >10 años de duración,

– hipertensión,

– tabaquismo diario actual,

– dislipemia,

– obesidad,

25 – edad \geq 40,

– síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e

– hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome del ovario poliquístico, apnea del sueño o antecedentes familiares de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,

30 D) uno o más de los siguientes:

– antecedentes confirmados de infarto de miocardio,

– angina inestable con enfermedad coronaria multivascular documentada o prueba de estrés positiva,

– intervención coronaria percutánea multivascular,

35 – injerto de derivación arterial coronaria multivascular (IDACM),

– historia de ictus isquémico o hemorrágico,

– enfermedad arterial oclusiva periférica.

40 En un aspecto adicional de la presente invención, un paciente con enfermedad cardiovascular se define como un paciente que presenta por lo menos uno de los siguientes:

– antecedentes confirmados de infarto de miocardio, o

– pruebas de enfermedad arterial coronaria multivascular en 2 o más arterias coronarias mayores, con independencia del estado de revascularización, es decir:

45 a) presencia de una estenosis significativa (pruebas de imagen de un estrechamiento de por lo menos 50% del diámetro luminal medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía computerizada multisección) en 2 o más arterias coronarias mayores,

50 b) o una revascularización anterior (angioplastia coronaria transluminal percutánea con o sin endoprótesis, o injerto de derivación arterial coronaria) en 2 o más arterias coronarias mayores,

c) o la combinación de revascularización anterior en una arteria coronaria mayor (angioplastia coronaria transluminal percutánea con o sin endoprótesis o injertación de derivación arterial coronaria) y la presencia de una estenosis significativa en otra arteria coronaria mayor (pruebas de imagen de un estrechamiento de por lo menos 50% del diámetro luminal medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía computerizada multisección),

55 Observación: una enfermedad que afecta a la arteria coronaria principal izquierda se considera una enfermedad de 2 vasos.

– Pruebas de una enfermedad arterial coronaria de un solo vaso con:

60 a) presencia de una estenosis significativa, es decir, pruebas de imagen con un estrechamiento de por lo menos 50% del diámetro luminal de una arteria coronal mayor en pacientes no revascularizados con éxito posteriormente (medido durante una angiografía coronaria o una angiografía por tomografía computerizada multisección),

b) y por lo menos uno de los siguientes ((i) o (ii)):

i. Una prueba de estrés no invasivo positiva, confirmada por:

- 5 1. Una prueba de tolerancia al ejercicio positiva en pacientes sin un bloqueo completo de rama izquierda, síndrome de Wolff-Parkinson-White o ritmo ventricular marcado, o
 2. Una ecocardiografía de esfuerzo positiva que muestra anomalías regionales del movimiento de la pared sistólica, o
 10 3. Una prueba escintigráfica positiva que muestra isquemia inducida por estrés, es decir, el desarrollo de defectos transitorios de la perfusión durante las pruebas de imagen de perfusión miocárdica,

ii. o un paciente dado de alta del hospital con un diagnóstico documentado de angina inestable en los 12 meses anteriores a la selección.

- 15 – Episodio de angina inestable con pruebas confirmadas de enfermedad coronaria multivasculosa o de un solo vaso tal como se ha definido anteriormente.
 – Antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico.
 – Presencia de enfermedad arterial periférica (sintomática o no) documentada por: angioplastia previa de extremidad, cirugía de colocación de endoprótesis o de derivación, o amputación previa de extremidad o de pie debido a insuficiencia circulatoria, o pruebas angiográficas de estenosis arterial periférica significativa (>50%) en por lo menos una extremidad, o pruebas de una medición no invasiva de estenosis arterial periférica significativa (>50% o informado como hemodinámicamente significativo) en por lo menos una extremidad, o índice braquial de tobillo <0,9 en por lo menos una extremidad.
- 20

25 En un aspecto adicional de la presente invención, un paciente con enfermedad cardiovascular se define como un paciente que presenta por lo menos uno de los siguientes:

- a) Antecedentes confirmados de infarto de miocardio,
 b) Angina inestable con enfermedad coronaria multivasculosa documentada (por lo menos dos arterias coronarias mayores en el angiograma) o prueba de estrés positiva (depresión del segmento ST ≥ 2 mm o un escintigrama de perfusión nuclear positivo),
 c) Intervención coronaria percutánea (ICP) multivasculosa,
 d) Injertación de derivación arterial coronaria (IDAC) multivasculosa, incluyendo la presencia de angina recurrente después de la cirugía,
 e) Antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico,
 f) Enfermedad arterial oclusiva periférica (cirugía previa de derivación de extremidad o angioplastia transluminal percutánea, amputación de extremidad o pie anterior debido a insuficiencia circulatoria, estenosis vascular significativa de arterias mayores de extremidades detectada mediante angiografía o pruebas de imagen (por ejemplo, ultrasonidos o imágenes de resonancia magnética).
- 30
35
40

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en un aspecto, la presente invención se refiere a empagliflozina para la utilización en un método tal como se indica en la presente memoria, en un paciente con uno o más factores de riesgo seleccionados de entre A), B), C) y D):

- 45 A) Enfermedad vascular previa o actual (tal como, p.ej., infarto de miocardio (p.ej., silencioso o no silencioso), enfermedad arterial coronaria, intervención coronaria percutánea, injertación de derivación arterial coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., NYHA clase I, II, III o IV, p.ej., función ventricular izquierda <40%) o enfermedad arterial oclusiva periférica),
 B) Edad avanzada (tal como, p.ej., edad ≥ 60 a 70 años) y
 C) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre:
- 50

- diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 avanzada (tal como, p.ej., de >10 años de duración),
 – hipertensión (tal como, p.ej., $>130/80$ mmHg, o presión arterial sistólica >140 mmHg o por lo menos un tratamiento de reducción de la presión arterial),
 55 – tabaquismo diario actual,
 – dislipemia (tal como, p.ej., dislipemia aterogénica, lipemia postprandial o nivel elevado de colesterol-LDL (p.ej., colesterol-LDL ≥ 130 a 135 mg/dl), nivel bajo de colesterol-HDL (p.ej., <35 a 40 mg/dl en hombres o <45 a 50 mg/dl en mujeres) y/o nivel elevado de triglicéridos (p.ej., >200 a 400 mg/dl) en sangre o sometido a por lo menos un tratamiento para anomalías lipídicas),
 60 – obesidad (tal como, p.ej., obesidad abdominal y/o visceral, o índice de masa corporal ≥ 45 kg/m²).
 – edad ≥ 40 ,
 – síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e
 – hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome del ovario poliquístico, apnea del sueño o antecedentes familiares de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,
- 65

D) uno o más de los siguientes:

- antecedentes confirmados de infarto de miocardio,
- angina inestable con enfermedad coronaria multivascular documentada o prueba de estrés positiva,
- intervención coronaria percutánea multivascular,
- injerto de derivación arterial coronaria multivascular (IDACM),
- historia de ictus isquémico o hemorrágico,
- enfermedad arterial oclusiva periférica.

en el que dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de SGLT-2, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.

En un aspecto, un paciente en el contexto de la presente invención es un paciente con hipertensión. En un aspecto, un paciente en el contexto de la presente invención es un paciente con síndrome metabólico.

La presente exposición se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un determinado inhibidor de SGLT-2 tal como se define en la presente memoria, la empagliflozina, para la utilización en las terapias descritas en la presente memoria, por ejemplo en un paciente o grupo de pacientes tal como se indica en la presente memoria.

En donde la presente invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente a tratamiento y prevención en el ser humano, aunque la composición farmacéutica también puede utilizarse correspondientemente en medicina veterinaria en mamíferos. En el alcance de la presente invención, los pacientes adultos son preferentemente seres humanos de 18 años o más. También en el alcance de la presente invención, los pacientes son seres humanos adolescentes, es decir, seres humanos de entre 10 y 17 años, preferentemente de entre 13 y 17 años de edad.

En un aspecto adicional, un método según la presente exposición comprende además mejorar el control glucémico en pacientes que presentan diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, o que muestran los primeros signos de prediabetes.

En un aspecto adicional, un método según la presente exposición comprende además mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, o la glucosa plasmática postprandial y/o de la hemoglobina HbA1c glucosilada en un paciente que lo necesita en el que se ha diagnosticado tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa en sangre en ayunas alterada (GAA) con resistencia a la insulina, con síndrome metabólico y/o con diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1.

En un aspecto adicional, un método según la presente exposición comprende además mejorar el control glucémico en los pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento a la dieta y al ejercicio.

Dentro del alcance de la presente invención ahora se ha encontrado que determinados inhibidores de SGLT-2 tal como se definen en la presente memoria, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas (p.ej., seleccionadas de las indicadas en la presente memoria), así como combinaciones farmacéuticas, combinaciones o usos combinados según la presente invención de dichos inhibidores de SGLT-2 tal como se definen en la presente memoria presentan propiedades que las hacen adecuadas para el propósito de la presente invención y/o para satisfacer una o más de las necesidades anteriormente indicadas. De esta manera, la presente invención se refiere a la empagliflozina para la utilización en las terapias indicadas en la presente memoria.

Además, puede encontrarse que la administración de una composición farmacéutica según la presente exposición no resulta en ningún riesgo o en un riesgo bajo de hipoglucemia. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis según la presente invención también resulta ventajosamente posible en aquellos pacientes que muestran o que presentan un riesgo incrementado de hipoglucemia.

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica según la presente exposición para la administración en el paciente y requerida para la utilización en el tratamiento o profilaxis según la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la condición para la que se requiere tratamiento o profilaxis, la edad, el peso y condición del paciente, la medicación concomitante y en última instancia se dejará a la discreción del médico responsable. Sin embargo, en general, los inhibidores de SGLT2 según la presente invención se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosis en una cantidad suficiente para que mediante su administración se mejora el control glucémico en el paciente que debe tratarse.

A continuación, se indican los intervalos preferentes de la cantidad de inhibidores de SGLT2 que debe utilizarse en la composición farmacéutica y los métodos y usos según la presente invención. Dichos intervalos se refieren a las cantidades que deben administrarse al día con respecto a un paciente adulto, en particular un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y pueden adaptarse correspondiente con respecto a la administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración, y con respecto a la edad del paciente. Dentro

del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica preferentemente se administra por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describen posteriormente en la presente memoria. Preferentemente, la forma o formas de dosis que comprenden el inhibidor de SGLT2 son orales o habitualmente bien conocidas.

- 5 En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica y métodos según la presente invención es preferentemente la cantidad habitualmente recomendada para una monoterapia con dicho inhibidor de SGLT2.

10 El intervalo de dosis preferente del inhibidor de SGLT2 se encuentra comprendido entre 0,5 mg y 200 mg, todavía más preferentemente entre 1 y 100 mg, lo más preferentemente entre 1 y 50 mg al día. En un aspecto, una dosis preferente del inhibidor de SGLT2 empagliflozina es 10 mg o 25 mg al día. La administración oral resulta preferente. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades anteriormente mencionadas en la presente memoria, en particular de entre 1 y 50 mg o de entre 1 y 25 mg. Las concentraciones de dosis particulares (p.ej., por cada tableta o cápsula) son, por ejemplo, de 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 o 50 mg de inhibidor de SGLT2, en particular empagliflozina. En un aspecto, una composición farmacéutica comprende 10 mg o 25 mg de empagliflozina. La aplicación del ingrediente activo puede producirse hasta tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día, lo más preferentemente una vez al día.

20 Una composición farmacéutica que se encuentra presente como forma de dosis separada o múltiple, preferentemente como kit de partes, resulta útil en terapia de combinación para adaptarse flexiblemente a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Según una primera realización, un kit de partes preferente comprende un recipiente que contiene una forma de dosis que comprende el inhibidor de SGLT2 y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 Un aspecto adicional de la presente exposición es una preparación que comprende la composición farmacéutica presente como formas de dosis separadas según la presente exposición y una etiqueta o impreso en el paquete que comprende instrucciones de que las formas de dosis separadas deben administrarse en combinación o alternadamente.

- 30 Según una primera realización, una preparación comprende: (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 según la presente invención y (b) una etiqueta o impreso en el paquete que comprende instrucciones de cómo debe administrarse el medicamento.

- 35 La dosis deseada de la composición farmacéutica según la presente exposición puede presentarse convenientemente en una dosis de una vez al día o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis al día.

40 La composición farmacéutica puede formularse para la 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 la administración mediante inhalación o insuflado. Resulta preferente la administración oral. Las formulaciones pueden, en caso apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosis discretas y pueden prepararse mediante cualesquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, en caso necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

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

50 La composición farmacéutica y las formas de dosis preferentemente comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el recipiente de los mismos. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la materia.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse convenientemente como unidades discretas, tales como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, comprimidos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de unos polvos o gránulos, en forma de una solución, una suspensión o en forma de una emulsión, por ejemplo como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés). Los ingredientes activos también pueden administrarse en forma de bolo, electuario o pasta. Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes o agentes humectantes. Las tabletas pueden recubrirse según métodos bien conocidos de la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes

65

de la utilización. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

5 La composición farmacéutica según la exposición también puede formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusiones de volumen reducido o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, los ingredientes activos pueden encontrarse en forma de polvos, 10 obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos, antes de la utilización.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal en las que el portador es un sólido se presentan más preferentemente como supositorios de dosis unitaria. Entre los portadores adecuados se incluyen la manteca de cacao y otros materiales utilizados comúnmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse convenientemente mediante la mezcla del compuesto o compuestos activos con el portador o portadores ablandados o fundidos, seguido del enfriamiento y conformación en moldes.

20 Las composiciones y métodos farmacéuticos según la presente invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y prevención de dichas enfermedades y condiciones, tales como las indicadas anteriormente en la presente memoria. Pueden observarse efectos ventajosos, por ejemplo con respecto a la eficacia, concentración de dosis, frecuencia de administración, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menores efectos adversos, comodidad, nivel de cumplimiento, etc.

25 Los métodos para la preparación de los inhibidores de SGLT2 según dicha exposición y de profármacos de los mismos son conocidos por el experto en la materia. Ventajosamente, los compuestos según la presente invención pueden prepararse mediante la utilización de métodos sintéticos tales como los descritos en la literatura, incluyendo solicitudes de patente tales como las citadas anteriormente en la presente memoria. Los métodos preferentes de preparación se describen en los documentos nº WO 2006/120208 y nº WO 2007/031548. Con respecto a la empagliflozina, se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional nº WO 2006/117359. 30

35 Los ingredientes activos pueden encontrarse presentes en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales de ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácido orgánico carboxílico, tal como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácido orgánico sulfónico, tal como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales pueden formarse mediante combinación del compuesto y un ácido en la cantidad y proporción adecuadas en un solvente y descomponedor. También pueden obtenerse mediante el intercambio catiónico o aniónico con la forma de otras sales. 40

45 Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden encontrarse presentes en la forma de un solvato, tal como un aducto de hidrato o alcohol.

Las composiciones o combinaciones farmacéuticas para la utilización en dichas terapias que comprenden el inhibidor de SGLT-2 tal como se define en la presente memoria opcionalmente junto con otra u otras sustancias activas también se encuentran contempladas.

50 Además, la presente invención se refiere a la empagliflozina, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno tal como se define en la presente memoria, para la utilización en terapias tales como las descritas en la presente memoria.

55 Además, la presente exposición se refiere a la utilización de los inhibidores de SGLT-2, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno de los cuales se define en la presente memoria, para la preparación de composiciones farmacéuticas que resultan adecuadas para fines de tratamiento y/o prevención de la presente invención.

60 La presente invención se refiere además a una combinación que comprende empagliflozina y otra u otras sustancias activas seleccionadas de otras sustancias antidiabéticas para la utilización simultánea, separada o secuencial en las terapias indicadas en la presente memoria.

65 La presente invención se refiere además a una combinación que comprende empagliflozina y otro u otros antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidindiona, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1 y un inhibidor de DPP-4 para la utilización simultánea, separada o secuencial en las terapias indicadas en la presente memoria.

- La presente invención se refiere además a un método según la presente invención que comprende además tratar y/o prevenir trastornos metabólicos, especialmente la diabetes mellitus de tipo 2 y/o condiciones relacionadas con la misma (p.ej., complicaciones diabéticas) que comprende la administración combinada (p.ej., simultánea, separada o secuencial) de una cantidad eficaz de empagliflozina y otro u otros antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1, y un inhibidor de DPO-4, en el paciente (particularmente un paciente humano) que lo necesita, tal como, p.ej., un paciente tal como se indica en la presente memoria.
- La presente invención se refiere además a terapias o métodos terapéuticos indicados en la presente memoria, que comprende además tratar y/o prevenir trastornos metabólicos, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o condiciones relacionadas con la misma (p.ej., complicaciones diabéticas), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de empagliflozina y, opcionalmente, otro u otros agentes terapéuticos, tales como, p.ej., antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GLP-1, y un inhibidor de DPP-4, en el paciente (particularmente, un paciente humano) que lo necesita, tal como, p.ej., un paciente tal como se indica en la presente memoria.
- A menos que se indique lo contrario, la terapia de combinación puede referirse a terapia de primera línea, de segunda línea o de tercera línea, o terapia de combinación inicial o complementaria, o terapia de reemplazo.
- La presente invención se refiere además a empagliflozina en combinación con metformina, para la utilización en las terapias indicadas en la presente memoria.
- La metformina se administra habitualmente en dosis comprendidas entre aproximadamente 500 mg y 2000 mg, hasta 250 mg, al día mediante la utilización de diversos regímenes de dosis de entre aproximadamente 100 mg y 500 mg, o de entre 200 mg y 850 mg (1 a 3 veces al día), o de entre aproximadamente 300 mg y 1000 mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de entre aproximadamente 100 mg y 1000 mg, o preferentemente de entre 500 mg y 1000 mg una o dos veces al día o de entre aproximadamente 500 mg y 2000 mg una vez al día. Las concentraciones de dosis particulares pueden ser de 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de hidrocloreto de metformina.
- Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis inicial recomendada de metformina es de 500 mg administrados una vez al día. En el caso de que dicha dosis no consiga producir resultados adecuados, la dosis puede incrementarse hasta 500 mg dos veces al día. Pueden realizarse incrementos adicionales de 500 mg semanales hasta una dosis diaria máxima de 2000 mg, administrados en dosis divididas (p.ej., 2 o 3 dosis divididas). La metformina puede administrarse con alimentos para reducir las náuseas.
- Un ejemplo de un inhibidor de DPP-4 es la linagliptina, que habitualmente se administra en una dosis de 5 mg al día.
- Una dosis de pioglitazona es habitualmente de entre aproximadamente 1 y 10 mg, de 15 mg, de 30 mg o de 45 mg una vez al día.
- La rosiglitazona habitualmente se administra a dosis de entre 4 y 8 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (las concentraciones de dosis típicas son 2, 4 y 8 mg).
- La glibenclamida (Glyburide) habitualmente se administra a dosis de entre 2,5 y 5 hasta 20 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (las concentraciones de dosis típicas son 1,25, 2,5 y 5 mg) o glibenclamida micronizada a dosis de entre 0,75 y 3 hasta 12 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (las concentraciones de dosis típicas son 1,5, 3, 4,5 y 6 mg).
- La glipizida se administra habitualmente a dosis de entre 2,5 y 10 a 20 mg una vez (o hasta 40 mg dividida en dos veces) al día (las concentraciones de dosis típicas son 5 y 10 mg), o glibenclamida de liberación prolongada a dosis de entre 5 y 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (las concentraciones de dosis típicas son 2,5, 5 y 10 mg).
- La glimepirida habitualmente se administra a dosis de entre 1 a 2 y 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (las concentraciones de dosis típicas son de 1, 2 y 4 mg).
- El secretagogo de insulina no sulfonilurea nateglinida habitualmente se administra a dosis de entre 60 y 120 mg con las comidas (hasta 360 mg/día; las concentraciones de dosis típicas son 60 y 120 mg); la repaglinida habitualmente se administra a dosis de entre 0,5 y 4 mg con las comidas (hasta 16 mg/día; las concentraciones de dosis típicas son 0,5, 1 y 2 mg). Se encuentra disponible una combinación dual de repaglinida/metformina a concentraciones de dosis de 1/500 y 2/850 mg.
- En un aspecto de la presente invención, la otra u otras sustancias terapéuticas son inhibidores de RAAS (sistema de renina-angiotensina-aldosterona). En un aspecto de la presente invención, la otra u otras sustancias terapéuticas es

un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA).

5 En un aspecto, la empagliflozina se utiliza en un método según la presente invención además de un inhibidor de RAAS, en particular un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante del receptor de la angiotensina II (BRA).

10 En otra realización de la presente invención, la empagliflozina resulta útil en la terapia de un paciente con enfermedad renal crónica y albuminuria a pesar de la terapia con un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), en particular un paciente indicado en la presente memoria.

15 En otra realización de la presente invención, la empagliflozina resulta útil en un método según la presente invención además de la terapia de inhibidor directo de la renina, terapia de inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o terapia de bloqueo del receptor de la angiotensina II (BRA).

20 De acuerdo con lo anterior, en una realización adicional, la presente invención se refiere a empagliflozina en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en la terapia tal como se indica en la presente memoria, por ejemplo en un paciente tal como se indica en la presente memoria.

25 En un aspecto, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente al riesgo, reducción del riesgo, retraso de la incidencia y/o retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes, por ejemplo en pacientes con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

30 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la albuminuria, o retraso de la nueva aparición de albuminuria, en el paciente.

35 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de ausencia de albuminuria a micro- o macroalbuminuria, o retraso de dicha progresión, en un paciente en riesgo de enfermedad renal.

40 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria, o retraso de dicha progresión, en un paciente en riesgo de enfermedad renal crónica.

45 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la progresión de enfermedad renal crónica, o retraso de dicha progresión, en un paciente con enfermedad renal crónica.

50 En un aspecto adicional, la presente exposición se refiere a determinados inhibidores de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), para la utilización en el tratamiento, prevención, protección frente a la nueva aparición de albuminuria, o retraso de la nueva aparición de

- 55 – la misma,
- 60 – la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada de una TFGe (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)) ≤ 45 ml/min/1,73 m²,
- la necesidad de terapia de reemplazo renal continua, o
- muerte debido a enfermedad renal.

En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente en riesgo de enfermedad renal. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla. En un aspecto, un paciente según la presente invención es un paciente con prediabetes, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 y con una enfermedad cardiovascular o en riesgo de sufrirla.

Son ejemplos de inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (ECA), benazeprilo, captoprilo, ramiprilo, lisinopril, moexiprilo, cilazapril, quinapril, captoprilo, enalapril, benazeprilo, perindopril, fosinopril y trandolapril; la dosis o dosis de algunos de dichos medicamentos se muestran, por ejemplo, a continuación:

- Benazeprilo (Lotensina), 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg para la administración oral,
- Captoprilo (Capoten), 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg en forma de tabletas ranuradas para la administración oral,
- Enalapril (Vasotec), tabletas de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg para la administración oral,
- Fosinopril (Monopril), para la administración oral en forma de tabletas de 10 mg, 20 mg y 40 mg,
- Lisinopril (Prinivil, Zestril), tabletas de 5 mg, 10 mg y 20 mg para la administración oral,
- Moexiprilo (Univasc), 7,5 mg y 15 mg para la administración oral,
- Perindopril (Aceon), concentraciones de 2 mg, 4 mg y 8 mg para la administración oral,
- Quinapril (Accupril), 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg de quinapril para la administración oral,
- Ramiprilo (Altace), 1,25 mg, 2.5 mg, 5, mg y 10 mg,
- Trandolapril (Mavik), 1 mg, 2 mg o 4 mg de trandolapril para la administración oral.

Son ejemplos de bloqueantes del receptor de la angiotensina II (BRA), telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, azilsartán y eprosartán, la dosis o dosis de algunos de dichos medicamentos se muestran, por ejemplo, a continuación:

- Candesartán (Atacand), 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg de candesartán cilexetilo,
- Eprosartán (Teveten), 400 mg o 600 mg,
- Irbesartán (Avapro), 75 mg, 150 mg o 300 mg de irbesartán,
- Losartán (Cozaar), 25 mg, 50 mg o 100 mg de losartán potasio,
- Telmisartán (Micardis), 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg y 80 mg/25 mg de telmisartán e hidroclorotiazida,
- Valsartán (Diovan), 40 mg, 80 mg, 160 mg o 320 mg de valsartán,

Una dosis de telmisartán habitualmente es de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg al día.

Un ejemplo de un inhibidor directo de la renina es aliskirén (Tekturna). Una dosis de aliskirén puede ser de 150 mg o 300 mg al día.

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

En el presente contexto, "combinación" o "combinado" dentro del significado de la presente invención puede incluir, aunque sin limitación, formas fijas y no fijas (p.ej., libres) (incluyendo kits) y usos, tales como, p.ej., el uso simultáneo, secuencial o separado de los componentes o ingredientes.

La administración combinada de la presente invención puede tener lugar mediante la administración de los componentes o ingredientes activos juntos, tal como, p.ej., mediante administración de los mismos simultáneamente en una única formulación o forma de dosis o en dos formulaciones o formas de dosis separadas. Alternativamente, la administración puede tener lugar mediante la administración de los componentes o ingredientes activos secuencialmente, tal como, p.ej., sucesivamente en dos formulaciones o formas de dosis separadas.

Para la terapia de combinación de la presente invención, los componentes o ingredientes activos pueden administrarse separadamente (que implica que se formulan por separado) o formularse juntos (que implica que se formulan en la misma preparación o en la misma forma de dosis). Por lo tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración del otro elemento de la combinación.

En un aspecto adicional, la presente exposición proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT-2, por ejemplo la empagliflozina, en combinación con un inhibidor de RAAS, por ejemplo un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA), por ejemplo tal como se indica en la presente memoria.

Las realizaciones, características y ventajas adicionales de la presente invención podrán resultar evidentes a partir de

los ejemplos a continuación. Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar, a título de ejemplo, los principios de la invención sin limitarla.

Ejemplos

5 Ejemplo 1: empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) y alteración renal (AR).

10 Un ensayo de fase III investigó la eficacia y seguridad de la empagliflozina (EMPA) como complemento a una terapia existente durante 52 semanas en pacientes con DMT2 y AR. Los pacientes con AR leve (TFGe (ecuación de MDRD) ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) recibieron EMPA 10 o 25 mg qd o placebo (PBO). Los pacientes con AR moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) recibieron EMPA 25 mg qd o PBO. Los pacientes con AR grave (TFGe ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m²) recibieron EMPA 25 mg qd o PBO.

15 En pacientes con diabetes de tipo 2 y alteración renal leve, el tratamiento con empagliflozina 10 y 25 mg en la semana 52 resultó en una pequeña reducción de la TFGe. Sin embargo, la TFGe media se incrementó hasta un valor ligeramente superior al nivel basal en la vista de seguimiento de las 3 semanas en los grupos de tratamiento con empagliflozina; en contraste, en el grupo de placebo, la TFGe media se redujo adicionalmente (Tabla 1A).

Tabla 1A

20

Estadísticos descriptivos de TFGe durante el tiempo en pacientes con alteración renal leve			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Número de pacientes N (%)	32 (100,0)	41 (100,0)	38 (100,0)
TFGe basal			
N* (%)	32 (100,0)	41 (100,0)	38 (100,0)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	72,24 (12,68)	68,42 (8,23)	72,01 (10,84)
TFGe al final del tratamiento			
N* (%)	32 (100,0)	38 (92,7)	37 (97,4)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	70,34 (11,42)	68,07 (11,36)	66,25 (13,00)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD) [ml/min/1,73 m ²]	-1,89 (11,14)	-0,76 (9,42)	-5,67 (10,37)
TFGe de seguimiento			
N* (%)	30 (93,8)	38 (92,7)	37 (97,4)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	68,20 (11,16)	69,84 (11,29)	73,38 (13,67)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD) [ml/min/1,73 m ²]	-3,84 (11,63)	2,06 (8,91)	1,28 (8,89)

25 En pacientes con diabetes de tipo 2 y alteración renal moderada, el tratamiento con empagliflozina 25 mg en la semana 52 resultó en una reducción pequeña de la TFGe, mientras que no se observó ningún cambio en el grupo de placebo. Sin embargo, en la visita de seguimiento de las 3 semanas, la TFGe media se había incrementado hasta un valor ligeramente superior al nivel basal en el grupo de tratamiento con empagliflozina (Tabla 1B). Se observaron resultados similares en pacientes con CKD 3A y B.

Tabla 1B

Estadísticos descriptivos de TFGe durante el tiempo en pacientes con alteración renal moderada		
	Placebo	EMPA 25 mg
Número de pacientes N (%)	104 (100,0)	105 (100,0)
TFGe basal		
N* (%)	104 (100,0)	105 (100,0)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	43,35 (10,39)	43,84 (8,70)
TFGe al final del tratamiento		
N* (%)	102 (98,1)	101 (96,2)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	43,70 (11,08)	40,58 (10,26)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	0,04 (7,16)	-3,55 (6,63)
[ml/min/1,73 m ²]		
TFGe de seguimiento		
N* (%)	98(94,2)	103(98,1)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	42,99 (12,67)	45,39 (11,31)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	0,16 (9,14)	1,48 (6,70)
[ml/min/1,73 m ²]		

- 5 En pacientes con diabetes de tipo 2 y alteración renal grave, el tratamiento con empagliflozina 25 mg en la semana 52 resultó en una pequeña reducción de la TFGe. Sin embargo, en la visita de seguimiento de las 3 semanas, la TFGe media se había incrementado hasta un valor ligeramente inferior al nivel basal en el grupo de tratamiento con empagliflozina (Tabla 1C).

Tabla 1C

10

Estadísticos descriptivos de TFGe durante el tiempo en pacientes con alteración renal grave		
	Placebo	Empa 25 mg
Número de pacientes N (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
TFGe basal		
N* (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	22,90 (3,44)	24,22 (3,99)
TFGe al final del tratamiento		
N* (%)	17 (94,4)	21 (100,0)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	21,80 (6,36)	20,23 (5,86)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-1,17 (5,82)	-3,98 (5,80)
[ml/min/1,73 m ²]		
TFGe de seguimiento		
N* (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	21,42 (6,58)	23,63 (7,40)
Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-1,48 (6,03)	-0,59 (6,76)
[ml/min/1,73 m ²]		

Ejemplo de referencia 2: empagliflozina en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2).

- 15 Un ensayo de fase III investigó la eficacia y seguridad de la empagliflozina (EMPA) administrada por vía oral, una vez al día durante 12 semanas en pacientes hipertensos con DMT2 (EMPA 10 o 25 mg, placebo (PBO)). Se incluyeron en la prueba pacientes con una presión arterial sistólica (PAS) de 130 a 159 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) de 80 a 99 mmHg.

- 20 El tratamiento con empagliflozina 10 y 25 mg en la semana 12 resultó en una pequeña reducción de la TFGe. Sin embargo, la TFGe media se incrementó hasta un valor ligeramente superior al nivel basal en la vista de seguimiento de las 2 semanas en los grupos de tratamiento con empagliflozina; en contraste, en el grupo de placebo, la TFGe media se mantuvo ligeramente inferior al nivel basal (Tabla 2).

Tabla 2

Estadísticos descriptivos de TFGe (MDRD) durante el tiempo				
		Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
TFGe basal				
	N* (%)	238 (100)	241 (100)	244 (100)
	Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	84,47 (17,06)	83,01 (16,43)	83,97 (17,85)
Último valor de TFGe bajo tratamiento				
	N* (%)	237 (99,6)	238 (98,8)	240 (98,4)
	Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	84,16 (17,95)	82,70 (17,11)	81,24 (17,61)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-0,27 (9,18)	-0,20 (8,99)	-2,60 (9,98)
[ml/min/1,73 m ²]				
TFGe de seguimiento				
	N* (%)	236 (99,2)	238 (98,8)	243 (99,6)
	Media (SD) [ml/min/1,73 m ²]	83,52 (17,37)	86,25 (17,06)	86,60 (18,24)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-0,82 (9,62)	3,06 (10,05)	2,75 (9,71)
[ml/min/1,73 m ²]				
	N* (%)	236 (99,2)	236 (97,9)	239 (98,0)
	Cambio medio respecto al último valor bajo tratamiento	-0,52 (9,39)	3,32 (9,75)	5,54 (9,44)
SD [ml/min/1,73 m ²]				

* Pacientes con valores en este punto temporal

5 Ejemplo de referencia 3: empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) que reciben tratamiento con insulina basal.

10 Un ensayo de fase lib investigó la eficacia y seguridad de la empagliflozina (EMPA 10 o 25 mg, placebo (PBO)) administrada por vía oral diariamente durante 78 semanas en pacientes con DMT2 que recibían tratamiento con insulina basal (glargina, detemir o insulina NPH únicamente).

15 El tratamiento con empagliflozina 10 y 25 mg resultó en una pequeña reducción de la TFGe. Sin embargo, la TFGe media se incrementó hasta un valor ligeramente inferior al nivel basal en la vista de seguimiento de las 4 semanas en los grupos de tratamiento con empagliflozina; en contraste, en el grupo de placebo, la TFGe media se redujo adicionalmente un poco más (Tabla 3).

Tabla 3

Estadísticos descriptivos de TFGe (MDRD) durante el tiempo				
		Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Número de pacientes, N (%)		170 (100,0)	169 (100,0)	155 (100,0)
TFGe basal				
	N ¹ (%)	170 (100,0)	169 (100,0)	155 (100,0)
	Media (SD)	83,89 (22,73)	85,01 (23,63)	82,88 (25,46)
TFGe Semana 18				
	N ¹ (%)	134 (78,8)	133 (78,7)	113 (72,9)
	Media (SD)	80,07 (20,15)	80,37 (23,03)	79,11 (21,63)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-4,12 (12,27)	-4,98 (11,40)	-3,48 (10,10)
TFGe Semana 54				
	N ¹ (%)	106 (62,4)	106 (62,7)	97 (62,6)
	Media (SD)	78,54 (21,06)	82,55 (23,60)	77,12 (23,59)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-4,88 (10,85)	-5,68 (14,36)	-4,76 (11,05)
TFGe Semana 78				
	N ¹ (%)	102 (60,0)	100 (59,2)	86 (55,5)
	Media (SD)	78,52 (21,11)	81,86 (24,17)	77,21 (20,68)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-5,27 (12,04)	-5,52 (11,08)	-5,64 (10,20)
TFGe en el seguimiento				
	N ¹ (%)	112	118	113
	Media (SD)	78,36 (21,39)	83,74 (21,69)	81,35 (21,78)
	Cambio medio respecto al nivel basal (SD)	-6,66 (12,06)	-1,88 (13,02)	-0,79 (12,00)

¹ Porcentaje de pacientes en la población con valores en este punto temporal
TFGe=tasa de filtración glomerular estimada; MDRD=Modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal; SD=desviación estándar

Ejemplo 4: empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) y microalbuminuria y macroalbuminuria.

En un estudio dedicado a la alteración renal de 52 semanas, los pacientes fueron clasificados según su proporción urinaria de albúmina/creatinina (UACR) en el nivel basal, y se distinguieron 3 categorías de pacientes: pacientes con valores urinarios normales de la proporción albúmina/creatinina (<30 mg/g), pacientes con microalbuminuria (30 a <300 mg/g) y pacientes con macroalbuminuria (≥300 mg/g).

Las diferencias en los cambios medios respecto al nivel basal entre el placebo y los grupos de tratamiento con empagliflozina se registraron para los pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria en el momento inicial. Para los pacientes con microalbuminuria, los valores urinarios medios de la proporción albúmina/creatinina se incrementaron con el tratamiento de placebo, se mantuvieron prácticamente sin cambios con el tratamiento de empagliflozina 10 mg y se redujeron con el tratamiento de empagliflozina 25 mg. En pacientes que inicialmente presentaban macroalbuminuria, se observó una reducción de la proporción urinaria media de albúmina/creatinina únicamente en los grupos de empagliflozina (Tabla 4A).

Tabla 4A

Proporción urinaria de albúmina-creatinina (mg/g) según la proporción urinaria basal de albúmina-creatinina en la semana 52 en pacientes normales y en pacientes con microalbuminuria y macroalbuminuria									
	Cambio respecto al nivel basal								
	Normal			Microalbuminuria			Macroalbuminuria		
	N	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD
Placebo	134	8,2	20,8	90	106,1	412,9	50	3,4	2050,5
Empagliflozina 10 mg	59	4,0	15,3	17	7,4	137,3	9	-716,3	1273,6
Empagliflozina 25 mg	141	6,0	31,7	72	-39,4	93,8	61	-799,9	1543,7

Se registraron los desplazamientos entre categorías de UACR en el momento inicial y al final del tratamiento en los grupos de tratamiento aleatorizado (Tabla 4B). Una mayor frecuencia de pacientes en los grupos de tratamiento con empagliflozina se desplazó de macro- o microalbuminuria en el momento inicial hacia valores normales y de macro- a microalbuminuria al final del tratamiento. Además, una mayor proporción de pacientes en el grupo de placebo se desplazó de valores normales en el momento inicial hacia microalbuminuria al final del tratamiento.

Tabla 4B

Frecuencia de pacientes [N (%)] con desplazamientos en la proporción urinaria de albúmina-creatinina (mg/g) en la semana 52 respecto a las categorías de proporción urinaria de albúmina-creatinina en el momento inicial				
Tratamiento	Nivel basal	Último valor bajo tratamiento		
		Normal N (%)	Microalbuminuria N (%)	Macroalbuminuria N (%)
Placebo	Normal	118 (81,9)	26 (18,1)	0
	Microalbuminuria	22 (21,8)	67 (66,3)	12 (11,9)
	Macroalbuminuria	1 (1,7)	6 (10,0)	53 (88,3)
Empa 10 mg	Normal	59 (89,4)	7 (10,6)	0
	Microalbuminuria	5 (27,8)	11 (61,1)	2 (11,1)
	Macroalbuminuria	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Empa 25 mg	Normal	135 (89,4)	16 (10,6)	0
	Microalbuminuria	19 (24,1)	57 (72,2)	3 (3,8)
	Macroalbuminuria	2 (2,7)	22 (30,1)	49 (67,1)

Categorías de proporción urinaria de albúmina-creatinina: normal: <30 mg/g; microalbuminuria: 30 a <300 mg/g; macroalbuminuria: ≥300 mg/g

Ejemplo de composición farmacéutica y forma de dosis

El ejemplo a continuación de composiciones farmacéuticas y formas de dosis sólidas para la administración oral sirve para ilustrar la presente invención más completamente sin limitarla al contenido del ejemplo. Se proporcionan ejemplos adicionales de composiciones y formas de dosis para la administración oral en el documento n° WO 2010/092126. La expresión "sustancia activa" denota empagliflozina según la presente invención, especialmente su forma cristalina tal como se describe en los documentos n° WO 2006/117359 y n° WO 2011/039107.

ES 2 906 115 T3

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

Sustancia activa	2,5 mg/ tableta	5 mg/ tableta	10 mg/ tableta	25 mg/ tableta	50 mg/ tableta
Granulación húmeda					
sustancia activa	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Lactosa monohidrato	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Celulosa microcristalina	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Hidroxipropilcelulosa	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.
Adiciones secas					
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
Total núcleo	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Recubrimiento con película					
Sistema de recubrimiento con película	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Los detalles referentes a la preparación de las tabletas, el ingrediente farmacéutico activo, los excipientes y el sistema de recubrimiento con película se describen en el documento n° WO 2010/092126, en particular en los Ejemplos 5 y 6.

REIVINDICACIONES

1. Empagliflozina para la utilización en un método de protección frente a la incidencia, o retraso de la misma, de la duplicación del nivel sérico de creatinina acompañada por una TFGe (basada en la modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés)) ≤ 45 ml/min/1,73 m² en un paciente, en el que dicho método comprende la administración de empagliflozina, opcionalmente en combinación con otra u otras sustancias terapéuticas, en el paciente.
2. Empagliflozina para la utilización según la reivindicación 1, en la que el paciente presenta enfermedad renal crónica.
3. Empagliflozina para la utilización en un método según la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente es un paciente con prediabetes, o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.
4. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente presenta, o está en riesgo de presentar, una enfermedad cardiovascular.
5. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente es un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre A), B), C) y D):
- A) enfermedad vascular previa o actual seleccionada de entre infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, intervención coronaria percutánea, injertación de derivación arterial coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad arterial oclusiva periférica,
- B) edad avanzada ≥ 60 -70 años, y
- C) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados de entre:
- diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 avanzada de >10 años de duración,
 - hipertensión,
 - tabaquismo diario actual,
 - dislipemia,
 - obesidad,
 - edad ≥ 40 ,
 - síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e
 - hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome del ovario poliquístico, apnea del sueño o antecedentes familiares de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,
- D) uno o más de los siguientes:
- antecedentes confirmados de infarto de miocardio,
 - angina inestable con enfermedad coronaria multivascular documentada o prueba de estrés positiva,
 - intervención coronaria percutánea multivascular,
 - injerto de derivación arterial coronaria multivascular (IDACM),
 - historia de ictus isquémico o hemorrágico,
 - enfermedad arterial oclusiva periférica.
6. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la otra u otras sustancias terapéuticas se selecciona de otras sustancias antidiabéticas.
7. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende administrar empagliflozina en combinación con metformina, con linagliptina o con metformina y linagliptina.
8. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la otra u otras sustancias terapéuticas son un inhibidor de RAAS.
9. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la otra u otras sustancias terapéuticas son un inhibidor directo de la renina, un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) y/o un bloqueante de receptor de la angiotensina II (BRA).
10. Empagliflozina para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la empagliflozina se administra por vía oral en una cantidad diaria total de 10 mg o 25 mg.