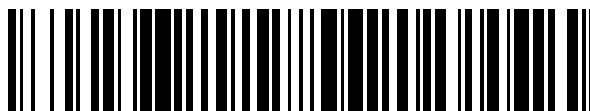


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 822**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006** **E 06820700 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 1965783**

54 Título: **Tratamiento de la diabetes tipo 2 con una combinación de inhibidor de DPIP y metformina o tiazolidinadiona**

30 Prioridad:

23.12.2005 GB 0526291

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

04.11.2013

73 Titular/es:

**ROYALTY PHARMA COLLECTION TRUST
(100.0%)
Rodney Square North, 1100 North Market Street
Wilmington DE 19890, US**

72 Inventor/es:

RACHMAN, JONATHAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 822 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

Tratamiento de la diabetes tipo 2 con una combinación de inhibidor de DPIV y metformina o tiazolidinadiona

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una combinación de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPIV) y metformina o tiazolidinadiona para su uso en un método terapéutico para el control glucémico, en particular a un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Antecedentes de la técnica

10 La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por la presencia de hiperglucemia (concentraciones elevadas de glucosa en sangre). Se puede dividir en cuatro subclases generales, que incluyen: i) tipo 1 o diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI) (causada por la destrucción de las células beta y caracterizada por la deficiencia absoluta de insulina), ii) tipo 2 o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) (caracterizada por deterioro de la acción de la insulina y deterioro de la secreción de insulina), iii) otros tipos específicos de la diabetes (asociada con diversos estados o síndromes clínicos identificables, tales como defectos genéticos de la función de las células beta, por ejemplo, diabetes hereditaria juvenil tipos 1 - 3 y mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial) y iv) diabetes mellitus gestacional.

15 La prevalencia de la diabetes tipo 2 es alta y se está desarrollando a un ritmo alarmante. Se espera que la carga mundial de la diabetes mellitus llegue a 300 millones el año 2025, presentando más del 90% de estas personas la diabetes tipo 2.

20 Los defectos fisiopatológicos predominantes que conducen a la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 son el deterioro de la acción de la insulina (resistencia a la insulina) y el deterioro de la secreción de insulina (disfunción de las células beta). El tratamiento de la hiperglucemia es terapéuticamente importante en la diabetes mellitus con el fin de prevenir los síntomas causados por las elevadas concentraciones de glucosa en sangre, tales como la poliuria (micción excesiva) y la polidipsia (sed excesiva) y para reducir el riesgo de complicaciones diabéticas. La hiperglucemia crónica de la diabetes mellitus se asocia con complicaciones a largo plazo, importantes y a menudo devastadoras, en ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. El mayor estudio de farmacoterapia en la diabetes tipo 2, The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), demostró que la disminución de las concentraciones de glucosa en sangre con farmacoterapia en la diabetes tipo 2 reduce el riesgo de complicaciones. [*Lancet* **352**:837-853, 1998]. El estudio mostró que no había umbral inferior para los beneficios de la disminución de glucosa y que cualquier disminución adicional de glucosa reduciría aún más el riesgo de desarrollo de complicaciones diabéticas.

30 El UKPDS también demostró que con el tiempo tiene lugar una inexorable disminución de la función de las células beta en la diabetes tipo 2 [*Diabetes* 44:1249-1258, 1995]. Esto conduce, en la mayoría de los pacientes, a un empeoramiento con el tiempo del control glucémico, lo que requiere cada vez más terapias a medida que progresa la enfermedad.

35 Existen varios agentes orales actualmente disponibles para tratar la diabetes tipo 2. Las tres clases de agente que se prescriben más comúnmente son metformina, las sulfonilureas y las tiazolidinadonas (TZD) agonistas de PPAR γ . La metformina actúa disminuyendo la producción de glucosa por el hígado, en muchos pacientes se asocia con efectos secundarios gastrointestinales y no tiene ningún impacto sobre la disminución con el tiempo de la función de las células beta. Las sulfonilureas actúan aumentando la secreción de insulina, se asocian con los efectos secundarios de la ganancia de peso e hipoglucemia (bajas concentraciones de glucosa en sangre) y, como la metformina, no tienen ningún impacto con el tiempo sobre la disminución de la función de las células beta (véase el UKPDS). Las TZD actúan como sensibilizadores a la insulina y, aunque son la única clase de agente oral actualmente autorizada para tratar la diabetes tipo 2 que disminuye con el tiempo la tasa de disminución de la función de las células beta, se asocian con los efectos secundarios de ganancia de peso y edema.

45 Se sabe que los inhibidores de DPIV pueden ser útiles para el tratamiento del deterioro de la tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus, véase la Solicitud de Patente Internacional N° WO97/40832. Los datos clínicos sugieren que la disminución de la glucosa que se produce en respuesta al tratamiento con inhibidores de DPIV no va acompañada de efectos secundarios significativos, tales como ganancia de peso e hipoglucemia. Además, existen datos preclínicos que sugieren que los inhibidores de DPIV preservan la masa de las células beta, véase la Solicitud de Patente Internacional N° WO01/72290, aumentando la posibilidad de que el tratamiento con un inhibidor de DPIV disminuya la tasa de disminución de la función de las células beta que se produce con el tiempo en la diabetes tipo 2.

55 El método de tratamiento actual en la diabetes tipo 2 consiste en comenzar la terapia con una clase de agente oral, después del "fracaso" de la dieta y el ejercicio, con la adición de una segunda clase (y más tarde una tercera) del agente solo cuando el control glucémico ya no es adecuado con el(los) agente(s) inicial(es), es decir, el tratamiento comprende monoterapia de primera elección seguida por terapia de combinación de segunda elección seguida por terapia de combinación de tercera elección. Así, por ejemplo, el inhibidor de DPIV, fosfato de sitagliptina (Januvia™),

está autorizado para su uso en EE.UU. en combinación con metformina o un agonista de PPAR γ solamente cuando la metformina o el agonista de PPAR γ solo, con dieta y ejercicio, no proporciona un control glucémico adecuado. Actualmente, ninguno de los inhibidores de DPIP está autorizado para comenzar simultáneamente la terapia con una segunda clase de agente antidiabético al iniciarse la terapia oral, después del "fracaso" de la dieta y el ejercicio, en la diabetes tipo 2.

Es necesario encontrar nuevos y mejores regímenes para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La presente invención proporciona una nueva terapia de combinación de primera elección, es decir, inicial, para el tratamiento de la diabetes tipo 2, es decir, para el tratamiento de la diabetes tipo 2 después del "fracaso" de la dieta y el ejercicio. Este método tiene el potencial de proporcionar mayor eficacia que la monoterapia actual administrada sola sin la introducción de la predisposición a ningún efecto secundario.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un inhibidor de DPIP en combinación con metformina o tiazolidinadionas como terapia de combinación de primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2, es decir, para ser utilizado en pacientes que no consiguen un control glucémico adecuado con el tratamiento con dieta y ejercicio solos.

Descripción detallada de la invención

Un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en un ser humano, comprende la administración de una combinación de un inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona como terapia de primera elección, a un ser humano que la necesita.

La terapia de primera elección se define como el primer tratamiento farmacológico utilizado contra una enfermedad, por lo tanto en el presente caso representa la primera intervención farmacológica para tratar la diabetes tipo 2 en un paciente diagnosticado con un control glucémico inadecuado. Un paciente diabético tipo 2 será generalmente un paciente cuya hiperglucemia no puede ser ya controlada satisfactoriamente por dieta, reducción de peso y/o ejercicio solos. El método se puede utilizar para tratar un ser humano que no ha conseguido un control glucémico adecuado aplicando dieta, reducción de peso y/o ejercicio solos. Dicha población de pacientes no había sido tratada previamente con una terapia de combinación de primera elección que comprendía un inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona. La diabetes tipo 2 se trata con ellos.

Un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en un ser humano, mamífero que no ha sido tratado previamente con un agente antidiabético, por ejemplo, metformina o una tiazolidinadiona sola, comprende administrar una combinación de un inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona a dicho ser humano.

Por consiguiente, la invención proporciona también un inhibidor de DPIP en combinación con metformina o una tiazolidinadiona para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en un ser humano, ser humano que no ha sido tratado previamente con un agente antidiabético, por ejemplo, metformina o una tiazolidinadiona sola.

La invención representa un cambio de modelo fundamental lejos del enfoque tradicional de la terapia farmacológica adicional solamente de adición, es decir, un segundo agente terapéutico, cuando el tratamiento farmacológico inicial se considera que ha "fracasado", es decir, no proporciona un control glucémico adecuado en el paciente.

La invención proporciona ventajas significativas con relación a las terapias tradicionales para el control glucémico, que incluyen la posibilidad de:

- mayor disminución de glucosa en sangre que con la monoterapia, por ejemplo, usando metformina o una TZD sola, esto es ventajoso debido a que no existe un umbral inferior para los beneficios de la disminución de glucosa y los agentes actuales tienen una eficacia modesta;
- abordamiento simultáneo de los dos defectos fisiopatológicos principales de la diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina y disfunción de las células beta);
- maximización de la oportunidad para el posicionamiento temprano en el tratamiento continuo de una terapia que reduce la disminución de la función de las células beta; y/o
- menor riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso.

La coadministración del inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona incluye la administración de una formulación que incluye tanto el inhibidor de DPIP como la metformina o una tiazolidinadiona, o la administración esencialmente simultánea, secuencial o por separado de formulaciones separadas del inhibidor de DPIP y de la metformina o una tiazolidinadiona.

El inhibidor de DPIP se administra preferiblemente en combinación con metformina. Como se menciona en la presente solicitud, "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de metformina, por ejemplo, la sal hidrocioruro.

Como se menciona en la presente solicitud, "tiazolidinadiona", y los ejemplos específicos de tiazolidinadionas citadas

a continuación, incluye cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de las tiazolidinadionas.

Las TZD adecuadas para uso de acuerdo con la invención incluyen: (+)-5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (troglitazona), 5-[4-[(1-metilciclohexil)metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[2-bencil-2,3-dihidrobenzopirán-5-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (englitazona) y 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las TZD preferidas son 5-[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), (+)-5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (troglitazona) y 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) y sus sales. Una TZD particularmente preferida es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los inhibidores de DPIV se unen a DPIV e inhiben la actividad enzimática de DPIV. El inhibidor de DPIV para uso en el método de la invención es preferiblemente una molécula pequeña de inhibidor de DPIV. Tal como se menciona en la presente solicitud, "inhibidor de DPIV" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los inhibidores de DPIV.

Ejemplos de inhibidores de DPIV incluyen compuestos descritos en las siguientes solicitudes de patente: WO95/15309, WO95/29691, WO98/18763, WO98/19998, WO99/25719, WO99/38501, WO99/46272, WO99/61431, WO99/62914, WO99/67278, WO99/67279, WO00/34241, WO01/34594, WO01/40180, WO01/55105, WO01/52825, WO01/68603, WO01/72290, WO01/81304, WO01/81337, WO01/96295, WO01/97808, WO02/02560, WO02/08090, WO02/14271, WO02/30890, WO02/30891, WO02/38541, WO02/51836, WO02/53548, WO02/62764, WO02/66627, WO02/67918, WO02/68420, WO02/76450, WO02/83109, WO02/83128, WO03/00181, WO03/00181, WO03/00250, WO03/02530, WO03/02531, WO03/02553, WO03/02942, WO03/03250, WO03/03727, WO03/04496, WO03/04498, WO03/104229, WO03/24965, WO03/35057, WO03/35067, WO03/04498, WO03/33524, WO03/33671, WO03/37327, WO03/55881, WO03/57144, WO03/57200, WO03/57666, WO03/68748, WO03/68757, WO03/74500, WO03/84940, WO03/92605, WO03/101449, WO03/101958, WO03/106456, WO04/16587, WO04/16840, WO04/18468, WO04/18469, WO04/24184, WO04/26822, WO04/33455, WO04/37169, WO04/37181, WO04/41795, WO04/43940, WO04/46106, WO04/46148, WO04/48352, WO04/50022, WO04/50658, WO04/52850, WO04/103276, WO04/112701, WO05/12249, WO05/12308, WO05/12312, WO05/16911, WO05/19168, WO05/25554, WO05/26148, WO05/30751, WO05/37779, WO05/37828, WO05/40095, WO05/42533, WO05/42488, WO05/44195, WO05/47297, WO05/51949, WO05/51950, WO05/56541, WO05/56013, WO05/56003, WO05/58849, WO05/58901, WO05/63750, WO05/73186, WO05/75421, WO05/75426, WO05/77900, WO05/82906, WO05/82847, WO05/82349, WO05/82348, WO05/85246, WO05/87774, WO05/87235, WO05/95343, WO05/95381, WO05/95339, WO05/97798, WO05/100334, WO05/108382, WO05/113510, WO05/116012, WO05/11614, WO05/11629, WO05/118555, WO05/120494, EP1245568, EP1258476, EP1258480, EP1338595, JP2002265439 y JP2003300977.

Ejemplos de inhibidores de DPIV específicos incluyen sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, denagliptina y alogliptina y sus sales.

Un inhibidor de DPIV preferido para uso en el método de la invención es glutaminil-tiazolidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, la sal hidrocloreto, véase WO03/072556.

Las combinaciones preferidas incluyen las siguientes:

- glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y metformina;
- glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una tiazolidinadiona;
- glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, englitazona o rosiglitazona; y
- glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y rosiglitazona.

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen, por tanto:

- una combinación de glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y metformina como terapia de primera elección para administración a un ser humano que no ha podido conseguir un control glucémico adecuado usando dieta, reducción de peso y/o ejercicio solos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- una combinación de glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una tiazolidinadiona como terapia de primera elección para administración a un ser humano que no ha podido conseguir un control glucémico adecuado usando dieta, reducción de peso y/o ejercicio solos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- una combinación de glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y metformina para administración a un ser humano que no ha sido tratado previamente con un agente antidiabético, por ejemplo, metformina o una tiazolidinadiona sola, para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

- una combinación de glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una tiazolidinadiona para administración a un ser humano que no ha sido tratado previamente con un agente antidiabético, por ejemplo, metformina o una tiazolidinadiona sola, para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

5 El inhibidor de DPIP y la metformina o tiazolidinadiona se administran cada uno en una forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo derivados farmacéuticamente aceptables, tales como sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables, según sea apropiado para el agente farmacéuticamente activo pertinente. En ciertos casos de la presente memoria, los nombres utilizados para el agente activo pueden referirse a una forma farmacéutica particular del agente activo pertinente. Se entenderá que el uso de todas las formas farmacéuticamente aceptables de los agentes activos *per se* es abarcado por esta invención.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables del inhibidor de DPIP, glutaminil-tiazolidina, preferidas incluyen sales de adición de ácido, es decir, en las que la cadena lateral básica del aminoácido está protonada con un ácido inorgánico u orgánico. Ácidos orgánicos e inorgánicos representativos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 15 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico, trifluoroacético, sulfínico y 3,5-di-terc-butylbenzoico. Sales de adición de ácido preferidas incluyen las sales fumarato, benzoato, maleinato, oxalato, 3,5-di-terc-butylbenzoato, salicilato, acetato e hidrocioruro, especialmente la sal hidrocioruro.

20 El inhibidor de DPIP y la metformina o tiazolidinadiona se administran preferiblemente por vía oral. En particular, se formulan preferiblemente en dosis unitarias para la administración una vez, dos veces o tres veces al día. Cuando el inhibidor de DPIP es glutaminil-tiazolidina, o una de sus sales, se administra preferiblemente dos o tres veces al día.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, los agentes activos se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, pudiendo tomar dicho vehículo una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en forma de dosificación oral se pueden emplear cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por lo tanto, para las preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, 30 aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar o un recubrimiento entérico mediante técnicas estándares. Para soluciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para 35 conservación.

También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de puesta en suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, solución inyectable, 40 cucharadita al ras y similares, una cantidad del agente activo necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. Puede emplearse administración diaria o dosificación post-periódica.

45 Preferiblemente estas composiciones están en forma de dosificación unitaria, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones en aerosol o líquidas dosificadas, gotas, ampollas, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el agente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formación de comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, 50 por ejemplo agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contenga una mezcla homogénea del (de los) agente(s) activo(s). Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se quiere decir que el agente activo está dispersado uniformemente en toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de pre-formulación sólida se subdivide después en formas de 55 dosificaciones unitarias del tipo descrito anteriormente.

Las comprimidos o píldoras se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltente sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que

sirva para resistir la disgregación en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos se puede usar una variedad de materiales, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

- 5 Las formas líquidas en las que el inhibidor de DPIP y la metformina o tiazolidinadiona se pueden incorporar para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de puesta en suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen
- 10 gommas sintéticas y naturales, tales como goma tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina y similares. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Cuando se desee administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados.

- 15 El método de tratamiento de la diabetes tipo 2 como se describe en esta memoria también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPIP, opcionalmente en combinación con metformina o una tiazolidinadiona, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitación, aglutinantes, agentes de puesta
- 20 suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporizada y de liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, los agentes activos se
- 25 pueden combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gommas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, goma tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los
- 30 disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar-agar, bentonita, goma xantán y similares.

- El inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación siempre que se requiera el control glucémico. Las dosificaciones óptimas que se han de administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con
- 35 el agente activo particular utilizado, el modo de administración, el contenido de agente activo de la preparación, el modo de administración, y el progreso del estado morbo. Además, factores asociados con el paciente particular que se trate, incluyendo la edad, peso, dieta del paciente y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

- Las dosificaciones adecuadas, incluyendo especialmente las dosificaciones unitarias, de los agentes activos para ser usadas en el método de la invención incluyen las dosificaciones conocidas, incluyendo las dosis unitarias para
- 40 estos compuestos como se describe o se refiere en textos de referencia, tales como las Farmacopeas británica y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la página 341 de la 31ª Edición y las páginas citadas en ella) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

- Las dosis adecuadas de inhibidores de DPIP incluyen las descritas en las publicaciones correspondientes antes
- 45 mencionadas. Dosis unitarias adecuadas del inhibidor de DPIP preferido, glutaminil-tiazolidina están en el intervalo de 10 a 500 mg, por ejemplo 50, 100, 200 o 300 mg, pudiéndose ser administradas dichas dosis unitarias hasta tres veces al día.

Una dosis diaria adecuada de metformina está entre 50 y 3000 mg, por ejemplo 250 mg, 500 mg, 850 mg o 1000 mg.

- 50 En un aspecto particular, la invención comprende la administración de dosis unitarias de 2 a 12 mg de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona .

Dosis unitarias adecuadas de las TZD incluyen de 100 a 800 mg de troglitazona, tales como 200, 400, 600 u 800 mg o de 5 a 50 mg, incluyendo 10 a 40 mg, de pioglitazona, tales como 20, 30 o 40 mg, e incluyendo también 15, 30 y 45 mg de pioglitazona.

- 55 Además, las dosis de cada agente activo particular en cualquier composición dada pueden variar, según se requiera, dentro de un intervalo de dosis que se sabe que son necesarias en relación con los regímenes de dosificación aceptados para ese compuesto. Las dosis de cada agente activo también se pueden adaptar según sea necesario

para tener en cuenta los efectos ventajosos de la combinación de los agentes como se ha mencionado en la presente memoria.

5 El inhibidor de DPIP y metformina o una tiazolidinadiona pueden administrarse antes, durante o después de una comida. Cuando se administran antes de una comida puede ser 1 hora, preferiblemente 30 o incluso 15 o 5 minutos antes de comer. Cuando se administran después de una comida puede ser 5, 15 o 30 minutos o incluso 1 hora después de terminar una comida.

10 Adecuadamente, el efecto particularmente beneficioso sobre el control glucémico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 proporcionado por la combinación de la invención es una relación terapéutica mejorada con respecto a la relación terapéutica de un compuesto de la combinación cuando se usa solo y en una dosis que proporciona una eficacia equivalente a la combinación de la invención.

15 El control glucémico puede ser caracterizado utilizando métodos convencionales, por ejemplo por medición de un índice utilizado típicamente del control glucémico, tal como glucosa en plasma o hemoglobina glicosilada (HbA1c) en ayunas. Tales índices se determinan utilizando metodología estándar, por ejemplo las descritas en: Tiescher A., Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 y 390 y Frank P., "Monitoring the Diabetic Patient with Glycolitated Hemoglobin Measurements" *Clinical Products* 1988.

El nivel de dosificación de cada uno de los agentes activos cuando se usa de acuerdo con la invención puede ser menor del que hubiera sido requerido por un efecto puramente aditivo sobre el control glucémico.

20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o de ser humano, que es buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se ha de tratar.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de DPIV en combinación con metformina o una tiazolidinadiona para uso como terapia de primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en un ser humano, en el que el ser humano no ha sido tratado previamente con un agente antidiabético.
- 5 2. Una combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ser humano no ha podido conseguir un control glucémico adecuado empleando dieta, reducción de peso y/o ejercicio solos.
3. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV y metformina o una tiazolidinadiona se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado.
- 10 4. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV y metformina o una tiazolidinadiona se administran en una formulación que incluye tanto el inhibidor de DPIV como metformina o una tiazolidinadiona.
5. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV y metformina o una tiazolidinadiona se administran por vía oral.
- 15 6. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV es glutaminil-tiazolidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el inhibidor de DPIV se selecciona del sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, denagliptina y alogliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 8. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV y metformina o una tiazolidinadiona se administran una vez, dos veces o tres veces al día.
9. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de DPIV se administra en combinación con metformina.
10. Una combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la tiazolidinadiona es troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, englitazona o rosiglitazona.
- 25 11. Una combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la tiazolidinadiona es rosiglitazona.