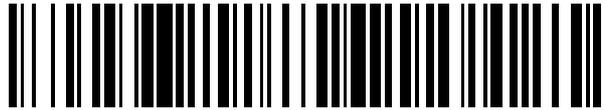


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 476**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2001 E 06121894 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1741445**

54 Título: **Combinaciones que contienen inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV y agentes 5 antidiabéticos**

30 Prioridad:

**21.01.2000 US 489234**

**19.07.2000 US 619262**

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

**11.12.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BALKAN, BÖRK;  
HUGHES, THOMAS EDWARD;  
HOLMES, DAVID GRENVILLE y  
VILLHAUER, EDWIN BERNARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 433 476 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

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

5 La invención se relaciona con una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, respectivamente, que comprende un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) y al menos un compuesto antidiabético adicional, que consiste de potenciadores de la secreción de la insulina, de acuerdo con la reivindicación 1, para uso simultáneo, por separado o secuencial, especialmente en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de condiciones mediadas por dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), en particular la diabetes, más particularmente la diabetes mellitus tipo 2, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis, y, obesidad; el uso de tal combinación para la elaboración de una preparación farmacéutica para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de dichas condiciones.

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

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

30 La presente invención se relaciona con una combinación que contiene un inhibidor de la DPP-IV, de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un compuesto antidiabético adicional o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, por separado o secuencial.

El inhibidor de la DPP-IV de acuerdo con la invención es no-peptídico.

35 Los inhibidores de DPP-IV genérica y específicamente se revelan en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309. DPP728 y LAF237 específicamente se revelan en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

40 Los potenciadores de la secreción de la insulina son compuestos farmacológicos activos que tienen la propiedad de promover la secreción de la insulina de las células  $\beta$  pancreáticas. Ejemplos de potenciadores de la secreción de la insulina incluyen los antagonistas del receptor del glucagón (ver arriba), derivados de sulfonil urea, hormonas incretinas, especialmente el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor de la imidazolina de célula- $\beta$ , y secretagogos de insulina de acción lenta, como un antidiabético derivado del ácido fenilacético, antidiabético derivado de D-fenilalanina y BTS 67582 descrito por T. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997,122, 1464-1468.

45 El derivado sulfonil urea es, por ejemplo, glisoxepido, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida o tolclclamida; y preferiblemente glimepirida o gliclazida. La tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepido y glimepirida se puede administrar por ejemplo, en la forma como se comercializan bajo las marcas comerciales RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

50 Asimismo se comprenden los estereoisómeros correspondientes, así como los polimorfos correspondientes, por ejemplo modificaciones de cristal, que se revelan en los documentos de patente citados.

El término "prevención" significa la administración profiláctica de la combinación a pacientes sanos para prevenir el inicio de las condiciones mencionadas en este documento. Además, el término "prevención" significa la

administración profiláctica de dicha combinación a pacientes que se encuentran en una etapa previa de las condiciones que van a ser tratadas, especialmente la diabetes.

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

10 La estructura de los agentes activos identificados por medio de números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición existente del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de este se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona experta en la técnica es completamente capaz de identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, igualmente capaz de fabricar y ensayar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos estándar de ensayo, tanto *in vitro* como *in vivo*.

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

20 El compuesto antidiabético, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, serán mencionados de aquí en adelante como un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

25 Una preparación combinada que contiene un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional y opcionalmente al menos un, i.e., uno o más, por ejemplo dos, portadores farmacéuticamente aceptables para uso simultáneo, por separado o secuencial es especialmente un "kit de partes" en el sentido de que los componentes, un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional, se puede dosificar independientemente o por medio del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes, i.e. en diferentes momentos o en forma simultánea. Las partes del kit de partes entonces, por ejemplo, pueden ser administradas en forma simultánea o escalonada cronológicamente, es decir en diferentes momentos y con igual o diferentes intervalos de tiempo para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se escogen de tal manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría por el uso de solo uno cualquiera de los componentes. Preferiblemente, existe al menos un efecto benéfico, por ejemplo una mejora mutua del efecto de un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional, los efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o de cada uno de los componentes, y especialmente un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, entre un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional.

40 La naturaleza de las condiciones mediadas por DPP-IV, especialmente la diabetes, las condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, e IGT, es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, los fármacos con diferentes mecanismos de acción se pueden combinar. Sin embargo, justo considerando cualquier combinación de fármacos que tienen diferentes formas de acción pero actuando en el campo similar no necesariamente conducen a combinaciones con efectos ventajosos.

45 Lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la administración combinada de un inhibidor de la DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional resulta no solo en un efecto terapéutico benéfico, especialmente uno sinérgico, sino también en beneficios adicionales que resultan del tratamiento combinado tal como una sorprendente prolongación de la eficacia, una amplia variedad del tratamiento terapéutico y efectos benéficos sorprendentes sobre las enfermedades y condiciones asociadas con la diabetes, por ejemplo una menor ganancia de peso.

50 Otros beneficios son que se pueden utilizar dosis menores de los fármacos individuales que se van a combinar de acuerdo con la presente invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que a menudo la dosificación no solo necesita ser más pequeña sino también ser aplicada menos frecuentemente, o se puede utilizar con el fin de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de conformidad con los deseos y requisitos de los pacientes que van a ser tratados.

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

El experto en la técnica pertinente es completamente capaz de seleccionar un relevante modelo de ensayo de animal para confirmar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente y de ahora en adelante. La actividad farmacológica puede, por ejemplo, ser demostrada siguiendo esencialmente un procedimiento de ensayo *in-vivo* en ratones o en un estudio clínico como se describió anteriormente.

#### Ensayo *in-vivo* en ratones para el control de la glucosa en sangre

Ratones ICR-CDI (machos, de cinco semanas, peso corporal: aproximadamente 20 g) se abstienen de alimento durante 18 horas, y a continuación, se utilizan como sujetos de ensayo. La combinación de acuerdo con la presente invención y los ingredientes activos solos se suspenden en CMC al 0.5%-solución reguladora de cloruro de sodio 0.14M (pH 7.4). La solución obtenida de esta manera se administra por vía oral en cantidades fijas de volumen a los sujetos de ensayo. Después de un tiempo predeterminado, se determina la disminución del porcentaje de la glucosa en sangre contra el grupo control.

#### Estudio clínico doble ciego, randomizado, grupo en paralelo en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, controlados inadecuadamente solo con dieta

Este estudio demuestra en particular el sinergismo de una preparación combinada o composición farmacéutica reivindicada, respectivamente. Los efectos benéficos sobre las condiciones mediadas por DPP-IV, en particular la diabetes mellitus tipo 2 se pueden determinar directamente a través de los resultados de este estudio o por cambios en el diseño del estudio que se conocen como tal por un experto en la técnica.

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

Para este ensayo se escogen los sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no han logrado acercarse a una glicemia normal ( $HbA_{1c} < 6.8\%$ ) solamente con la dieta. Los efectos logrados para el control de la glicemia con la monoterapia con DPP-IV, la monoterapia con un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, y la terapia de combinación de DPP-IV más un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se determinan en este estudio después de 24 semanas con el control obtenido con el placebo, todos los sujetos continuando con la misma dieta como en el periodo anterior al tratamiento. Las mediciones del control de la glicemia son puntos finales sustitutos validados para el tratamiento de diabetes.  $HbA_{1c}$  es la medición sencilla más confiable para evaluar el control de la glicemia (D. Goldstein et al, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) y es la respuesta primaria variable en este estudio. Ya que la glicosilación de la hemoglobina se determina mediante la concentración de la glucosa cada vez que se produce un glóbulo rojo,  $HbA_{1c}$  provee un estimado de la media de glucosa en sangre para los tres meses previos.

Antes de comenzar con el tratamiento doble ciego durante 24 semanas, a los sujetos se les administran durante cuatro semanas los placebos que coinciden con el inhibidor de la DPP-IV, por ejemplo DPP728 y LAF237, antes del desayuno, el almuerzo y la cena, y los placebos que coinciden con uno o más de los SOCIOS DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (periodo I). Por ejemplo, si los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, acarbosa se escogen para el estudio, el placebo que coincide con acarbosa preferiblemente se administra junto con el primer bocado de la comida tomada para el desayuno, el almuerzo y la cena en el periodo I. Si se escogen el antidiabético repaglinida derivado del ácido fenilacético para el estudio, los placebos que coinciden con la repaglinida preferiblemente se administran más tarde con el desayuno, el almuerzo y la cena en el periodo I. Si se escoge el antidiabético tiazolidinediona troglitazona para el estudio, los placebos que coinciden con la troglitazona preferiblemente se administran en el periodo I con solo el desayuno. Si se escoge el antidiabético nateglinida derivado de la D-fenilalanina, para el estudio, preferiblemente los placebos coincidentes se administran antes del desayuno, el almuerzo y la cena en el periodo I. Si se escoge la metformina para el estudio, los placebos coincidentes preferiblemente se administran antes del desayuno y la cena.

A continuación, los sujetos se separan en cuatro grupos de tratamiento durante el estudio doble ciego 24-semanas (periodo II) como se describe en las Tablas 1 a 5 para el caso en que DPP728 se escoja como el inhibidor de la DPP-IV y uno de los fármacos que comprende el antidiabético tiazolidinediona troglitazona, el antidiabético repaglinida derivado del ácido fenilacético, el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa acarbosa, el antidiabético nateglinida derivado de la D-fenilalanina o la biguanida, metformina se escoge como el socio de combinación.

**Ejemplos de las Combinaciones que van a ser administradas**

Tabla 1: DPP728 más troglitazona

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

Tabla 2: DPP728 más repaglinida

DPP728 50 mg* + repaglinida placebo*
repaglinida 1 mg* + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + repaglinida 1 mg*
DPP728 placebo* + repaglinida placebo*
* administradas antes del desayuno, el almuerzo, y la cena

5

Tabla 3: DPP728 más acarbosa

DPP728 50 mg* + acarbosa placebo**
acarbosa 50 mg** + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + acarbosa 50 mg**
DPP728 placebo* + acarbosa placebo**
* administradas antes del desayuno, el almuerzo, y la cena ** administradas que coinciden con el primer mordisco del desayuno, el almuerzo y la cena

Tabla 4: DPP728 más nateglinida

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

Tabla 5: DPP728 más metformina

metformina 500 mg** + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + metformina placebo**
metformina 500 mg** + DPP728 50 mg*
metformina placebo** + DPP728 placebo*
* administradas antes del desayuno, el almuerzo, y la cena
** administradas antes del desayuno y cena

5 Los comprimidos DPP728 contienen o bien 50 mg del compuesto o del placebo coincidente. Los comprimidos de nateglinida contienen o bien 120 mg o del placebo coincidente. Comercialmente se pueden adquirir los comprimidos de 200 mg de troglitazona, comprimidos de 1 mg de repaglinida, comprimidos de 50 mg de acarbose y comprimidos de 500 mg de metformina y se vuelven a encapsular para coincidir con las cápsulas del placebo correspondiente.

10 A continuación, los sujetos se separan en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doble ciego de 24-semanas (periodo II) como se describe en la Tabla 1. Aproximadamente 170 sujetos se distribuyen al azar por grupo de tratamiento. La duración total del estudio incluyendo el periodo de prueba para cada sujeto es 28 semanas. El análisis estadístico se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica.

15 El sujeto se advierte de no tomar la dosis matutina de la medicación del estudio o de tomar el desayuno el día programado de una visita de estudio. La dosis matutina se administra por el personal del centro después de la recolección de todas las muestras de laboratorio en ayunas y de completar todos los procedimientos del estudio. Las visitas se programan para ser realizadas con intervalos de 2 semanas durante el periodo I, y con intervalos de 4 a 8 semanas durante el periodo II. Los sujetos han ayunado, durante al menos 7 horas en el momento de cada visita. Todas las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio se toman entre las 7:00 AM y las 10:00 AM. Todos los ensayos se realizan de acuerdo con los procedimientos seguidos por los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio conocidas en la técnica.

20 HbA<sub>1c</sub> se mide por Cromatografía Líquida de alta Resolución (HPLC) utilizando el método de intercambio iónico en un analizador Bio-Rad Diamat. Se utiliza un método con soporte de afinidad si se observan picos de variantes de hemoglobina o de degradación de la hemoglobina.

25 Otros parámetros que se determinan son la glucosa en plasma en ayunas (FPG), lípidos en ayunas (total, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) y LDL (lipoproteína de baja densidad), y triglicéridos) y el peso corporal. La FPG será medida utilizando el método hexoquinasa y el colesterol LDL será calculado utilizando la fórmula Friedewald si los triglicéridos son < 400 mg/dL (4.5 mmol/l).

30 Varios parámetros del estudio descrito anteriormente se pueden modificar, por ejemplo con el fin de optimizar la dosificación para enfermedades especiales o las indicaciones mencionadas en este documento, para enfrentar los problemas de tolerabilidad durante el estudio o para obtener resultados similares o idénticos con menos esfuerzo. Por ejemplo, una población de sujetos diferentes se puede involucrar en tal ensayo clínico, por ejemplo sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que casi han logrado normalizar la glicemia (HbA<sub>1c</sub> <6.8%) solo con dieta, los sujetos con enfermedades diferentes a la diabetes mellitus, por ejemplo otros trastornos metabólicos, o sujetos seleccionados por otros criterios, tales como edad o sexo; el número de sujetos se puede disminuir, por ejemplo hasta un número de entre 70 y 150, especialmente 100 o 120, sujetos por grupo de tratamiento; los grupos de tratamiento (los ejemplos se enumeran en la Tabla 1) se pueden disminuir, i.e. por ejemplo para llevar a cabo un estudio con una comparación de la combinación de un inhibidor de la DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional *versus* un inhibidor solo de la DPP-IV; el término del periodo de prueba del placebo (periodo I) se puede cambiar, i.e. se puede extender, acortar o suprimir; el programa de visitas se puede extender, por ejemplo para cada 10, 12 o 14 semanas; las instrucciones de visita se pueden cambiar, por ejemplo la instrucción de que las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio tienen que ser tomadas entre 7:00 AM y 10:00 AM; HbA<sub>1c</sub> se puede determinar por otros medios; o uno o más de los parámetros que se determinan durante el estudio mencionado anteriormente, por ejemplo FPG o lípidos en ayunas, se pueden suprimir o las determinación de parámetros adicionales (ver más abajo) se pueden adicionar.

- Los parámetros adicionales se pueden determinar en el transcurso del estudio, por ejemplo por medio de ensayos adicionales. Tales ensayos adicionales pueden comprender el análisis de líquidos corporales con el fin de determinar las cantidades o números de parámetros tales como aquellos enumerados más adelante y pueden servir, por ejemplo con el fin de determinar la tolerabilidad de los ingredientes activos administrados: la determinación de hematocrito y hemoglobina, el recuento de plaquetas, el recuento de eritrocitos, el recuento diferencial y total de leucocitos (basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, neutrófilos segmentados y neutrófilos totales); la determinación de albúmina, fosfatasa alcalina, alanina amino transferasa (transaminasa glutámico-pirúvico en suero), aspartato amino transferasa (transaminasa glutámico oxaloacético en suero), urea o nitrógeno úrico en sangre, bicarbonato, calcio, cloruro, creatina fosfoquinasa total (CPK), fracción de la isoenzima de la creatina fosfoquinasa en músculo-cerebro (si CPK es elevada), bilirrubina directa, creatinina,  $\gamma$ -glutamyl transferasa, lactato deshidrogenasa, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total y ácido úrico en la sangre; determinación de la bilirrubina, glucosa, cetonas, pH, proteína, y gravedad específica en la orina de los sujetos; determinación de peso corporal, la presión sanguínea (sistólica y diastólica, después de 3 minutos de sesión) y el pulso radial (después de 3 minutos de sesión).
- Los resultados de los estudios muestran que la combinación de acuerdo con la presente invención se puede utilizar para la prevención y preferiblemente el tratamiento de condiciones mediadas por DPP-IV, en particular la diabetes mellitus tipo 2. La combinación de la presente invención también puede ser utilizada para la prevención y preferiblemente el tratamiento de otra condición mediada por DPP-IV.
- Adicionalmente, en un número de combinaciones como las reveladas en este documento, los efectos secundarios observados con uno de los componentes, no se acumulan sorprendentemente en la aplicación de la combinación. Preferiblemente, las cantidades efectivas terapéuticamente en conjunto de un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, se administran en forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.
- La condición mediada por DPP-IV preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de diabetes, glucosa en plasma en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis.
- Muy preferiblemente, la condición mediada por DPP-IV es la diabetes mellitus tipo 2.
- Un objetivo de esta invención es proveer una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente efectiva en conjunto contra las condiciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, y condiciones de IGT, de un inhibidor de la DPP-IV (i) o una sal de este farmacéuticamente aceptable y (ii) al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación enteral o parenteral.
- Las preparaciones farmacéuticas novedosas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100 %, por ejemplo, 80% o 90 %, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, del ingrediente activo. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y adicionalmente ampollas. Estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, de granulación, de recubrimiento con azúcar, de disolución o de liofilización. De esta manera, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea la granulación de una mezcla obtenida, y procesamiento de la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados para producir los comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos con azúcar.
- En esta composición, los componentes (i) y (ii) se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosis unitaria combinada o en dos formas de dosis unitarias separadas. En una modalidad preferida de la invención, la forma de dosis unitaria es una combinación fija. En una combinación fija los componentes (i) y (ii) se administran en la forma de una formulación galénica única, por ejemplo un comprimido único o una infusión única.
- Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, en cada caso en forma libre o en forma de una sal de este farmacéuticamente aceptable para la elaboración de una preparación farmacéutica para la prevención o tratamiento de las condiciones mediadas por DPP-IV, en particular la diabetes,

más especialmente la diabetes mellitus tipo 2, las condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, y condiciones de IGT.

5 Una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede ser administrada en forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la invención puede comprender (i) la administración de un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional en forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades efectivas terapéuticamente en conjunto, preferiblemente en cantidades efectivas sinérgicamente, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las relaciones descritas en este documento.

10 El ingrediente activo correspondiente o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se puede utilizar en forma de un hidrato o incluye otros solventes utilizados para la cristalización.

15 Adicionalmente, el término administrar también abarca el uso de profármacos de cualquiera de los fármacos antidiabéticos que se convierten in vivo en el fármaco antidiabético selectivo. Por lo tanto se debe entender que la invención actual abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administración" se debe interpretar según el caso.

20 Si la combinación comprende nateglinida, una composición, en particular una composición farmacéutica, que comprende exclusivamente nateglinida se puede producir mediante un proceso que comprende la granulación en la presencia de agua para formar los gránulos, el secado de los gránulos, y opcionalmente el tamizado de los gránulos, por ejemplo, a través de una malla de tamiz de malla de alambre. Todos los ingredientes de la composición se pueden adicionar antes o durante la granulación. Alternativamente, toda o una porción de uno o más de los ingredientes se pueden adicionar después de que se completa la etapa de granulación. Por ejemplo, todo o una porción de anti-adherente (por ejemplo, sílica), todo o una porción de lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o todo o una porción de desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa o cualquier sal de esta) se pueden adicionar después de la granulación. En un aspecto de la invención, todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio y el silicio coloidal se cargan en el granulador, luego, estos se adicionan más tarde. El proceso de producción de esta composición, en particular la composición farmacéutica, se puede llevar a cabo sin la necesidad de una etapa de pulverización. Como se utiliza en este documento, los términos "pulverización" y "pulverizar" se refieren a cualquier proceso que involucra la molienda o cizalla de trituración de partículas para reducir el tamaño de las partículas. La composición, en particular la composición farmacéutica, es capaz de ser producida sin pulverizar los gránulos entre la etapa de granulación y las etapas de secado y/o compresión utilizadas para formar los gránulos en un comprimido. En una modalidad preferida de la invención, se utiliza nateglinida en la modificación de cristal del tipo B o tipo H.

35 Un aspecto adicional de la presente invención es un método para tratar una condición mediada por DPP-IV, en particular la diabetes mellitus tipo 2, que comprende la administración a un animal de sangre caliente que requiera del mismo, en conjunto de las cantidades efectivas terapéuticamente de un inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional. Preferiblemente, en este método de tratamiento los ingredientes activos se administran en forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija. En una modalidad preferida de tal método, se proveen las cantidades efectivas terapéuticamente en conjunto del inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, como una preparación combinada.

45 Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de las condiciones de intolerancia a la glucosa y glucosa en plasma en ayunas alterada, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que requiera del mismo, las cantidades efectivas terapéuticamente en conjunto del inhibidor de la DPP - IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional.

50 El rango de dosificación de la combinación de un inhibidor de la DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, que se emplea depende de los factores conocidos por el experto en la técnica incluyendo la especie del animal de sangre caliente, el peso corporal y la edad, la naturaleza y severidad de la condición que va a ser tratada, el modo de administración y la sustancia particular que se va a emplear. A menos que se indique de otra manera en este documento, el inhibidor de la DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, preferiblemente se dividen y administran de uno a cuatro veces al día.

55 La relación en peso de la dosis diarias de LAF237 o de una sal de este farmacéuticamente aceptable con al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION adicional, puede variar dentro de amplios límites dependiendo en particular de las necesidades del animal de sangre caliente tratado.

## ES 2 433 476 T3

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

Tabla 6

compuesto farmacéuticamente activo	dosificación preferida	dosificación más preferida
Glibenclamida	aproximadamente 0.1 a 25 mg/día	aproximadamente 1.75 a 10.5 mg/día
Glibornurida	aproximadamente 5 a 150 mg/día	aproximadamente 12.5 a 75 mg/día
gliclazida	aproximadamente 20 a 480 mg/día	aproximadamente 80 a 240 mg/día
glimepirida	aproximadamente 0.25 a 12 mg/día	aproximadamente 1 a 6 mg/día
gliquidona	aproximadamente 5 a 250 mg/día	aproximadamente 30 a 120 mg/día
glisoxepido	aproximadamente 0.5 a 25 mg/día	aproximadamente 2 a 16 mg/día
KRP297	aproximadamente 0.1 a 2500 mg/día	aproximadamente 1 a 1000 mg/día
tolbutamida	aproximadamente 250 a 3000 mg/día	aproximadamente 1000 a 2000 mg/día
5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona	aproximadamente 0.1 a 2500 mg/día	aproximadamente 1 a 1000 mg/día
5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona	aproximadamente 0.1 a 2500 mg/día	aproximadamente 1 a 1000 mg/día

- 5 Los siguientes Ejemplos Referencia deberán ilustrar la divulgación descrita anteriormente.

### **Ejemplo de Referencia 1: Comprimidos de Nateglinida**

108,000 comprimidos, que contiene cada uno 120 mg de nateglinida, se preparan de la siguiente manera:

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

---

\*: eliminada durante el proceso

---

5 Proceso de preparación: La celulosa microcristalina, povidona, parte de la croscarmelosa de sodio, nateglinida y lactosa se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento y después se granula utilizando agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa de sodio se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se mezclan con los gránulos secos en un mezclador en V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con lo mezclado a partir del mezclador en V y después la mezcla total se comprime para formar los comprimidos. El opadry amarillo se suspende en agua purificada y los comprimidos se cubren con la suspensión de recubrimiento.

**Ejemplo de Referencia 2: Formulación Galénica de Nateglinida No. 1**

intra-granular:	
nateglinida	120 mg
lactosa monohidrato	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
povidona	24 mg
croscarmelosa de sodio	24 mg
extra-granular:	
estearato de magnesio	7 mg
opadry blanco	20 mg

**Ejemplo de Referencia 3: Formulación Galénica de Nateglinida No. 2**

intra- granular:	
nateglinida	120 mg
lactosa monohidrato	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
povidona	24 mg
croscarmelosa de sodio	24 mg
extra-granular:	
croscarmelosa de sodio	12.8 mg
estearato de magnesio	11.4 mg
opadry amarillo	18.0 mg
dióxido de silicio coloidal	12.8 mg

**Ejemplo de Referencia 4: Comprimidos de Nateglinida**

108,000 comprimidos, que contiene cada uno 120 mg de nateglinida, se preparan de la siguiente manera:

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

---

\*: eliminada durante el proceso

---

5 Proceso de preparación: La celulosa microcristalina, la povidona, una porción de la croscarmelosa de sodio, nateglinida y lactosa se granulan en un granulador Collette Gral con la adición de agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa de sodio se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se mezclan con los gránulos secos en un mezclador en V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con lo mezclado a partir del mezclador en V y después la mezcla total se comprime para formar los comprimidos. El opadry amarillo se suspende en agua purificada y los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento. Las variantes de 10 este proceso incluyen la adición del silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio restante al segundo granulador cargado después del secado, a continuación, el tamizado a la vez; y combinar tanto como 3 cargas del granulador/secador por lote.

**Ejemplo de Referencia 5: Composición farmacéutica de Nateglinida (120 mg)**

nateglinida	120 mg
lactosa monohidrato	283 mg
celulosa microcristalina	142 mg
Povidona	24 mg
croscarmelosa sódica	36.8 mg
estearato de magnesio	11.4 mg
opadry amarillo	18.0 mg
dióxido de silicio coloidal	12.8 mg

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación que contiene un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa - IV (inhibidor de la DPP-IV) que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-pirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y derivado sulfonil urea o la sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 5 2. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que es una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de las condiciones mediadas por DPP-IV.
- 10 3. Combinación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde las condiciones mediadas por DPP-IV se seleccionan de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
4. Combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para utilizar como un medicamento.
- 15 5. Uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición seleccionada de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
- 20 6. Combinación de acuerdo con la reivindicación 2, la cual está contenida en un empaque comercial junto con las instrucciones para uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición mediada por DPP-IV.
7. Uso de un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV (inhibidor de la DPP-IV), el cual es la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, en combinación con un derivado sulfonil urea o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición seleccionada de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
- 25 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de la diabetes.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- 30 10. Una combinación **de acuerdo con la reivindicación 1**, para utilizar en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de una condición seleccionada de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
11. Una combinación **de acuerdo con la reivindicación 10**, para utilizar en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de la diabetes.
- 35 12. Una combinación **de acuerdo con la reivindicación 11**, para utilizar en la prevención, el retraso en el progreso o el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.