

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 897**

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 06121898 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1743655**

54 Título: **Combinaciones que consisten de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV y agentes 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:

25.08.2014

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 2 487 897 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 consisten de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV y agentes antidiabéticos

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

La DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, la DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un importante estimulador de la secreción pancreática de insulina y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

15 La diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus tipo 2) se caracteriza tanto por el aumento de la resistencia periférica a la insulina como de la secreción anormal de insulina. Se reconocen al menos tres anomalías de la secreción de insulina: en la primera fase, la secreción de insulina se pierde y en la segunda fase la insulina tanto se retrasa como es inadecuada en vista de los niveles elevados de glucosa circulantes. Se conocen varias entidades metabólicas, hormonales, y farmacológicas para estimular la secreción de insulina, incluyendo glucosa, aminoácidos y péptidos gastrointestinales. La prueba del Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT) ha establecido que la reducción de la glucosa en sangre se asocia con una disminución en la aparición y progresión de las complicaciones diabéticas microvasculares (Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med. 1993, 329, 977-986). IGT es una alteración de la homeostasis de la glucosa estrechamente relacionada con la diabetes mellitus tipo 2. Ambas condiciones transmiten un gran riesgo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, un enfoque terapéutico está en la optimización y potencialmente
20 normalización del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas o intolerancia a la glucosa. Los agentes disponibles en la actualidad deben ser mejorados con el fin de responder mejor a este desafío terapéutico.

30 La presente invención se refiere a una combinación que comprende un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o de sal aceptable farmacéuticamente, y al menos otro compuesto antidiabético de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de dicho 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 no peptídico.

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

40 Los potenciadores de la secreción de insulina son compuestos farmacológicos activos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina de células del páncreas β . Ejemplos de potenciadores de la secreción de insulina incluyen antagonistas del receptor de glucagón (véase anteriormente), derivados de la sulfonil urea, hormonas de incretina, especialmente péptido semejante al glucagón-1 (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor de imidazolina de células β , y secretagogos de insulina de acción corta, como los derivados antidiabéticos del ácido fenilacético antidiabéticos, derivados de la D-fenilalanina y BTS 67582 descritos por T. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

45 GLP-1 es una proteína insulínica que se describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483 El término "agonistas de GLP-1" utilizado en este documento significa las variantes y los análogos de GLP-1 (7-36) NH_2 que se revelan en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. El término "agonistas de GLP-1" comprende especialmente los compuestos como GLP-1 (7-37), en cuyo compuesto de funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg^{36} se desplaza con Gly en la posición 37^a de la de GLP-1 (7-36) NH_2 y molécula, variantes y análogos de los mismos que incluyen GLN^9 -GLP-1 (7-37), D-GLN^9 -GLP-1 (7-37), acetil lys^9 -GLP-1 (7-37), Lys^{18} -GLP-1 (7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37) OH, Val^8 -GLP-1 (7-37), GLY^8 -GLP-1 (7-37), THR^8 -GLP-1 (7-37), MET^8 -GLP-1 (7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se da preferencia especial al análogo agonista de GLP exendina-4, descrito por Greig et al en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

De igual modo, se comprenden los estereoisómeros correspondientes, así como los correspondientes polimorfos, por ejemplo, modificaciones cristalinas, que se revelan en los documentos de patentes citados. El inhibidor de la DPP-IV es (S) -1 - [(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-pirrolidina

5 El término "prevención" significa la administración profiláctica de la combinación a los pacientes sanos para prevenir el desencadenamiento de las condiciones mencionadas en el presente documento. Por otra parte, el término "prevención" significa la administración profiláctica de tal combinación a pacientes que están en una etapa previa de las condiciones, especialmente diabetes, para ser tratados.

10 El término "retraso de la progresión" utilizado en este documento significa la administración de la combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, a pacientes que están en una pre-etapa de la condición, especialmente diabetes, para ser tratados en los pacientes que se diagnostica una pre-forma de la condición correspondiente.

15 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, genéricos o marcas comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente capacitado para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitados para fabricar y probar las indicaciones y las propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

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

25 El compuesto antidiabético, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de este tipo, será denominado en lo sucesivo como SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

30 Una preparación combinada que comprende un inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN y, opcionalmente, al menos uno, i.e., uno o más, por ejemplo, dos, portadores farmacéuticamente aceptables para uso simultáneo, 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 mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes, es decir, en diferentes momentos o simultáneamente. Las partes del kit de partes entonces pueden ser, por ejemplo, administradas simultáneamente o espaciadas cronológicamente, que es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada o condición en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los componentes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una mejora mutua del efecto de un inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN adicional, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o cada uno de los componentes, y especialmente un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, entre un inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

45 La naturaleza de las condiciones mediadas por la DPP-IV, especialmente la diabetes, condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, e IGT, es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, los fármacos con diferentes mecanismos de acción pueden combinarse. Sin embargo, no sólo teniendo en cuenta una combinación de fármacos que tienen diferente modo de acción, sino que actúa en los dos campos similares no necesariamente conducen a combinaciones con efectos ventajosos.

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

Otras ventajas son que las dosis inferiores de los fármacos individuales que van a ser combinadas de acuerdo con la presente Invención se pueden utilizar para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o pueden ser utilizadas con el fin de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y los requisitos de los pacientes que se van tratar.

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

La persona experta en la técnica pertinente está totalmente capacitada para seleccionar un relevante modelo de ensayo de animales para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos beneficiosos 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 describe de ahora en adelante.

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

Ratones ICR-CDI (machos, de cinco semanas de edad, peso corporal: aproximadamente 20 g) se privaron de alimento durante 18 horas, y a continuación se utilizaron como sujetos de ensayo. La combinación de acuerdo con la presente invención y los ingredientes activos solos se suspenden en 0,5% de solución reguladora de cloruro de sodio de CMC-0,14 M (pH 7,4). La solución obtenida de esta manera se administra por vía oral en cantidades de volumen fijo a los sujetos de ensayo. Después de un tiempo predeterminado, se determina el porcentaje de disminución de la glucosa en la sangre contra el grupo de control.

Estudio clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta sola

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

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

Para este ensayo se eligen los sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no han alcanzado a aproximarse a la normoglucemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) con dieta solamente. Los efectos sobre el control glucémico logrado con monoterapia con DPP-IV, 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 logrado con placebo, todos los sujetos que continúan con la misma dieta que en el período anterior al tratamiento. Las medidas de control de la glucemia son criterios de valoración indirectos validados para el tratamiento de la diabetes. HbA_{1c} es la medida más fiable única para evaluar el control glucémico (D. Goldstein et al, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) y es la variable de respuesta primaria en este estudio. Ya que la glucosilación de la hemoglobina se determina por la concentración de glucosa en el momento que cada glóbulo rojo se hace, HbA_{1c} proporciona una estimación de la glucosa sanguínea media durante los tres meses anteriores.

Antes de iniciar con el tratamiento doble ciego durante 24 semanas, a los sujetos se les administra durante cuatro semanas los placebos que coinciden con el inhibidor de DPP-IV, por ejemplo, DPP728 y LAF237, antes del desayuno, la comida y la cena, y los placebos correspondientes a uno o más de los SOCIOS DE COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (período I). Por ejemplo, si se elige un inhibidor α -glucosidasa, acarbosa para el estudio, la coincidencia del placebo con acarbosa se administra preferiblemente junto con el primer bocado de las comidas tomadas para el desayuno, la comida y la cena en el periodo I. Si se elige el antidiabético derivado del ácido fenilacético repaglinida para el estudio, los placebos correspondientes con repaglinida se administran preferiblemente más tarde con el desayuno, la comida y la cena en el periodo I. Si se elige para el estudio la troglitazona tiazolidinediona antidiabética, los placebos correspondientes con troglitazona se administran preferiblemente en el período I, solamente con desayuno. Si se elige para el estudio el antidiabético derivado de la D-fenilalanina, nateglinida, los placebos correspondientes se administran preferiblemente antes del desayuno, la comida y la cena período I. Si se elige la metformina para el estudio, los placebos correspondientes se administran preferiblemente antes del desayuno y la cena.

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

Ejemplos de combinaciones para ser administradas

Tabla 1: DPP728 más troglitazona

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

Tabla 2: DPP728 más repaglinida

DPP728 50 mg + placebo de repaglinida *
repaglinida 1 mg * + placebo de DPP728 *
DPP728 50 mg * + repaglinida 1 mg *
placebo de DPP728 + placebo de repaglinida *
* Administrado antes del desayuno, comida y cena

10

Tabla 3: DPP728 más acarbosa

DPP728 50 mg * + placebo de acarbosa **
acarbosa 50 mg ** + placebo de DPP728 *
DPP728 50 mg * + acarbosa 50 mg **
placebo de DPP728 + placebo de acarbosa **
* Administrado antes del desayuno, comida y cena
** Administrado junto con el primer bocado de desayuno, comida y cena

Tabla 4: DPP728 más nateglinida

nateglinida (I) 120 mg * + placebo de DPP728 *
--

DPP728 50 mg * + placebo de nateglinida (I) *
nateglinida (I) 120 mg * + DPP728 50 mg *
nateglinida (I) Placebo * + placebo de DPP728 *
* Administrado antes del desayuno, comida y cena

Tabla 5: DPP728 más metformina

500 mg de metformina ** + placebo de DPP728 *
DPP728 50 mg * + placebo de metformina **
500 mg de metformina ** + DPP728 50 mg *
metformina con placebo ** + placebo de DPP728 *
* Administrado antes del desayuno, comida y cena
** Administrado antes del desayuno y la cena

5 Los comprimidos de DPP728 contienen 50 mg ya sea del compuesto o del placebo equivalente. Los comprimidos de Nateglinida contienen ya sea 120 mg o placebo equivalente. 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 se pueden adquirir comercialmente y sobre encapsulados para que coincida con las cápsulas de placebo equivalente.

10 A continuación, los sujetos se separaron en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doble ciego de 24 semanas (período II) como se muestra en la Tabla 1. Aproximadamente 170 sujetos se asignaron al azar al grupo de tratamiento. La duración total del estudio, incluido el período de ejecución para cada sujeto es 28 semanas. El análisis estadístico se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica.

15 Al sujeto se le aconseja no tomar la dosis de la mañana de la medicación del estudio o tomar el desayuno en el día de una visita de estudio programada. La dosis de la mañana se administra por el personal del sitio después de la recogida de las muestras de laboratorio en ayunas y la finalización de todos los procedimientos del estudio. Las visitas se programan para realizarse en intervalos de 2 semanas durante el periodo I, y de 4 a 8 semanas de intervalo durante el período 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 extraen entre las 7:00 AM y 10:00 AM. Todas las pruebas se realizan de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio, siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica.

20 HbA_{1c} se mide por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) utilizando el método de intercambio iónico en un analizador Bio-Rad Diamat. Un método de afinidad de respaldo se utiliza si se observan variantes de la hemoglobina o picos de degradación de la hemoglobina.

25 Otros parámetros a determinar son la glucosa en plasma en ayunas (FPG), los lípidos en ayunas (el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos, totales) y el peso corporal. FPG se medirá utilizando el método de la hexoquinasa y el colesterol LDL se calculará utilizando la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son <400 mg / dL (4.5 mmol/l).

30 Diversos parámetros del estudio descrito anteriormente se pueden modificar, por ejemplo, con el fin de optimizar la dosificación para las enfermedades o indicaciones especiales mencionadas en este documento, para hacer frente a problemas de tolerabilidad durante el estudio o para obtener resultados idénticos o similares con menos esfuerzos. Por ejemplo, una población de sujetos diferentes pueden estar involucrados en dicho ensayo clínico, por ejemplo, sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que han logrado acercarse a la normoglicemia (HbA_{1c} <6,8%) con solo dieta, los sujetos con enfermedades distintas de la diabetes mellitus, por ejemplo, otros trastornos metabólicos, o sujetos seleccionados por otros criterios, como la edad o el sexo; el número de sujetos se puede

disminuir, por ejemplo, a un número de entre 70 y 150, especialmente 100 o 120, los sujetos por grupo de tratamiento; se pueden eliminar grupos de tratamiento (enumerados a modo de ejemplo en la Tabla 1), i.e., por ejemplo para llevar a cabo un estudio con una comparación de la combinación de un inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION frente a un inhibidor de DPP-IV solo; se puede cambiar la vigencia del periodo de pre-inclusión del placebo (período I), i.e., que se puede ampliar, acortar o suprimir el horario de visita se puede ampliar, por ejemplo, a cada 10, 12 o 14 semanas; las instrucciones de visita se pueden cambiar, por ejemplo, la instrucción de que las muestras de sangre para pruebas de laboratorio tienen que ser extraídas entre 7:00 AM y 10:00 AM; HbA_{1c} se puede determinar por otros medios; o uno o más de los parámetros a determinar durante el estudio mencionado anteriormente, por ejemplo FPG o lípidos en ayunas, se pueden suprimir o la determinación de parámetros adicionales (véase más adelante) se pueden adicionar

Los parámetros adicionales se pueden determinar en el transcurso del estudio, por ejemplo, por medio de pruebas adicionales. Tales pruebas adicionales pueden comprender el análisis de líquidos corporales con el fin de determinar cantidades o números para los parámetros, tales como los enumerados a continuación y pueden servir por ejemplo, el propósito de determinar la tolerancia a los ingredientes activos administrados: Determinación de hematocritos y hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de eritrocitos, total y recuento leucocitario diferencial (basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, neutrófilos segmentados y neutrófilos totales); determinación de la albúmina, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica sérica), aspartato aminotransferasa (suero glutámico oxaloacético transaminasa), nitrógeno de urea en sangre o urea, bicarbonato, calcio, cloruro, creatina fosfoquinasa total (CPK), isoenzima de la fracción cerebro-músculo creatina fosfoquinasa (si la CPK es elevada), bilirrubina directa, creatinina, γ -glutamil transferasa, lactato deshidrogenasa, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total y ácido úrico en la sangre; determinación de bilirrubina, glucosa, cetonas, pH, proteína, y gravedad específica en la orina de los sujetos; determinación de peso corporal, la presión arterial (sistólica y diastólica, después de 3 minutos sentados) y el pulso radial (después de 3 minutos sentado).

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 la DPP-IV, en particular diabetes mellitus tipo 2. La combinación de la presente invención también se puede utilizar para la prevención y preferiblemente el tratamiento de otra condición mediada por la DPP-IV.

Por otra parte, en un número de combinaciones como se revela en el presente documento los efectos secundarios observados con uno de los componentes sorprendentemente no se acumulan en la aplicación de la combinación.

Preferiblemente, las cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de un inhibidor de DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional se administran de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

La condición mediada por DPP-IV se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de diabetes, alteración de la glucosa plasmática en ayunas, la tolerancia alterada 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 consiste de una cantidad, que es conjuntamente efectiva terapéuticamente contra las condiciones mediadas por la DPP-IV, en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, las condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT, de un inhibidor de DPP-IV (i) o una sal del mismo 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 la administración enteral, tal como administración oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que consiste de una cantidad efectiva terapéuticamente del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para la aplicación enteral o parenteral.

Las nuevas preparaciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, desde 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 además ampollas. Estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea el granulando de una mezcla obtenida, y procesando la mezcla o gránulos, si se

desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados para dar comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

5 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 forma de una sola formulación galénica, por ejemplo, un solo comprimido o una infusión sola.

10 Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de 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 farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de una preparación farmacéutica para la prevención o el tratamiento de condiciones mediadas por la DPP-IV, en particular diabetes, más especialmente diabetes mellitus tipo 2, las condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, y condiciones de IGT.

15 Una cantidad efectiva terapéuticamente de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención se puede administrar simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar 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 DPP-IV en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las relaciones descritas en el presente documento.

20 El ingrediente activo correspondiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros disolventes utilizados para la cristalización.

25 Por otra parte, el término administración también abarca el uso de profármacos de cualquiera de los fármacos anti-diabéticos que se convierten *in vivo* en el fármaco anti-diabético selectivo. Por consiguiente, la actual invención se debe entender como que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" ha de interpretarse según el caso.

30 Sí la combinación comprende nateglinida, se puede producir una composición, en particular una composición farmacéutica, que consiste de únicamente nateglinida, por medio de un proceso que comprende la granulación en la presencia de agua para formar gránulos, secado de los gránulos, y opcionalmente tamizado de los gránulos, por ejemplo, a través un tamiz de malla de alambre. Todos los ingredientes de la composición se pueden adicionar antes o durante la granulación. Alternativamente, la totalidad o una porción de uno o más de los ingredientes se puede adicionar después de que la etapa de granulación se completa. Por ejemplo, la totalidad o una porción de anti-adherentes (por ejemplo, sílica), la totalidad o una porción de lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o la totalidad o una porción del desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa o cualquier sal de la misma) se puede adicionar después de la granulación. En un aspecto de la invención, todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio y la sílica coloidal se cargan en el granulador, entonces se adicionan más tarde. El proceso de producción de esta composición, en particular la composición farmacéutica, se puede realizar sin la necesidad de una etapa de pulverización. Como se utiliza en el presente documento, los términos "pulverización" y "pulverizar" se refieren a cualquier proceso que implica la molienda o corte de aplastamiento de partículas para reducir el tamaño de las partículas. La composición, en particular la composición farmacéutica, es capaz de ser producida sin la pulverización de los gránulos entre la etapa de granulación y el secado y/o la etapa de compresión utilizada para formar los gránulos en un comprimido. En una modalidad preferida de la invención, la nateglinida se utiliza en la modificación del cristal de tipo H o de tipo B.

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

55 Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de las condiciones de tolerancia alterada a la glucosa y alteración de la glucosa en plasma en ayunas que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad de los mismos las cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas 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.

5 El rango de dosificación de la combinación de un inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION para ser empleado depende de factores conocidos por la persona experta en la técnica, incluyendo las especies de animales de sangre caliente, el peso corporal y la edad, la naturaleza y la severidad de la condición a ser tratada, el modo de administración y la sustancia particular a emplear. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, el inhibidor de DPP-IV y al menos un SOCIO DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION preferiblemente se divide y administran de una a cuatro veces por día.

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

10 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 adicional, preferiblemente son las siguientes:

Tabla 6

compuesto farmacéuticamente	activo	dosificación preferida	dosificación más preferida
hormona incretina como de	GLP-1	aproximadamente 20 a aproximadamente 100 µg por día	

15 Los siguientes Ejemplos de Referencia deberán ilustrar la divulgación descrita anteriormente.

Ejemplo de Referencia 1: Comprimidos de Nateglinida

108.000 comprimidos, cada uno, que contiene 120 mg de nateglinida se prepararon 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 sódica, NF	3.974 kg
	dióxido de silicio coloidal, NF	1,382 kg
	estearato de magnesio, NF	1.231 kg
	Cubierta: Opadry amarillo	1.944 kg
	agua purificada, USP *	Q.S.

*: Eliminado durante el proceso

20 Proceso de preparación: La celulosa microcristalina, povidona, parte de la croscarmelosa sódica, nateglinida y lactosa se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento y después se granulan con agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa sódica se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se mezclan con los gránulos secos en un mezclador en V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con la mezcla 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.

25

ES 2 487 897 T3

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:

estearato de magnesio	12,8 mg
Opadry Blanco	11,4 mg
Opadry amarillo	18,0 mg
dióxido de silicio coloidal	12,8 mg

5

Ejemplo de Referencia 4: Comprimidos de nateglinida

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

Composición Nateglinida 12.960 kg

lactosa, NF 30.564 kg

ES 2 487 897 T3

celulosa microcristalina, NF 15.336 kg	
povidona, USP 2.592 kg	
croscarmelosa sódica, NF 3.974 kg	
dióxido de silicio coloidal, NF 1,382 kg	
estearato de magnesio, NF 1.231 kg	
recubrimiento: Opadry amarillo 1.944 kg	
agua purificada, USP *	Q.S.

*: Eliminado durante el proceso

5 Proceso de preparación: Se granulan la celulosa microcristalina, povidona, una porción de la croscarmelosa sódica, nateglinida y lactosa en un granulador collette gral con la adición de agua purificada. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido y se pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto de la croscarmelosa sódica se mezclan, se pasan por 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 la mezcla del mezclador en V y después la mezcla total se comprime hasta formar los comprimidos. El opadry amarillo se suspende en agua purificada y los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento. Las variantes de este proceso incluyen la adición de la silica coloidal y la croscarmelosa de sodio restante a la segunda carga del granulador después se seca, a
10 continuación, el tamizado juntos; y la combinación de un máximo de 3 cargas secas/granulador 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 de sodio	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 consiste de un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa - IV (inhibidor de DPP-IV), el cual es la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-pirrolidina, en forma libre o en la forma de adición de ácido, y un agonista de GLP-1 o la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 5 2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste de GLP-1(7-37) en cuyo compuesto la funcionalidad amida carboxi terminal de Arg³⁶ se desplaza con Gly en la posición 37^a de la molécula GLP-1(7-36)NH₂ y 9 9 variantes y análogos del mismo que consiste de GLN -GLP-1 (7-37), D-GLN -GLP-1 (7-37), acetil LYS⁹ GLP-1(7-37), LY¹⁸ GLP-1(7-37), GLP-1 (7-37)OH, VA⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1 (7r37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37), 4-imidazopropionil-GLP-1 y exendina-4 o la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 10 3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista de GLP-1 es la exendina-4, o una sal de esta farmacéuticamente aceptable.
4. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual es una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de las condiciones mediadas por DPP-IV.
- 15 5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, para la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de una condición seleccionada de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
6. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual es una combinación fija.
- 20 7. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la forma de un composición farmacéutica que consiste de una cantidad que es conjuntamente efectiva terapéuticamente contra una condición mediada por DPP-IV de dicha combinación, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
8. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para utilizar como un medicamento.
9. Uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de una condición seleccionada de diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
- 25 10. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 la cual está contenida en un envase comercial junto con las instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial del mismo en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de una condición mediada por DPP-IV.
- 30 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, para la preparación de un medicamento para la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, para la preparación de un medicamento para la prevención, retraso de la progresión o tratamiento of obesidad.
- 35 13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizar en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de una condición seleccionada de la diabetes, diabetes mellitus tipo 2, condiciones de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), condiciones de alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis y obesidad.
- 40 14. Una combinación para utilizar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la condición se selecciona de diabetes mellitus tipo 2 o de la obesidad.