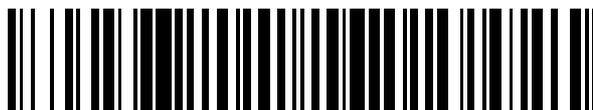


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 149**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2008 E 08739785 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2143443**

54 Título: **Una combinación de inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y edulcorante para uso en el tratamiento de la obesidad**

30 Prioridad:

03.04.2007 JP 2007097079

03.04.2007 US 907471 P

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

17.02.2015

73 Titular/es:

mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)

2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

SHIOTANI, MASAHARU;
ISHIHARA, TOMOMI y
MATSUSHITA, CHIAKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 529 149 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

Una combinación de inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y edulcorante para uso en el tratamiento de la obesidad

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica y al uso de la misma, que comprende el uso combinado de (1) un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y (2) un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

15 Aunque la obesidad se está volviendo un problema social grave en la sociedad moderna, los efectos de los fármacos terapéuticos de la obesidad existentes (tales como orlistat, dexfenfluramina, sibutramina o fentermina) no son siempre adecuados, mientras que tienen también problemas respecto a los efectos secundarios adversos.

La obesidad causa numerosos problemas de salud por sí misma o en correlación con otras enfermedades. Los ejemplos de enfermedades potencialmente mortales asociadas a la obesidad incluyen hipertensión, diabetes de tipo 2, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, dislipidemia, hiperlipidemia, arteriosclerosis y enfermedad cardíaca.

Entre estas, existe una relación íntima entre la diabetes de tipo 2 y la obesidad. Los ejemplos de factores causantes de diabetes de tipo 2 incluyen secreción de insulina pancreática alterada y resistencia a la insulina. La hipertrofia del tejido graso en la obesidad no solo reduce el número de receptores de insulina de las células grasas, sino que acelera también la secreción de citocinas inductoras de resistencia a insulina tales como TNF- α de las células grasas, causando así resistencia a insulina.

Por tanto, la prevención de la obesidad es importante para los pacientes de diabetes de tipo 2 y las personas con riesgo de ella, y es necesario en gran medida el alivio de la obesidad en pacientes de diabetes de tipo 2 con obesidad combinada.

Por otro lado, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) es un tipo de serinproteasa que hidroliza específicamente un dipéptido de Xaa-Pro o Xaa-Ala (en el que Xaa puede ser cualquier aminoácido) desde el extremo N de una cadena polipeptídica.

El GLP-1 (péptido de tipo glucagón 1) es una hormona peptídica que tiene principalmente una acción aumentada en la secreción de insulina estimulada por glucosa, se secreta fundamentalmente por el intestino delgado inferior después de las comidas y actúa en el páncreas. La DPP4 desactiva este GLP-1 hidrolizándolo, así como la DPP4 causa la producción de péptidos que actúan como antagonistas de receptores de GLP-1.

Los compuestos que inhiben la actividad enzimática de DPP4 (inhibidores de DPP4) potencian la secreción de insulina estimulada por glucosa potenciando la acción del GLP-1 intrínseco mediante esta acción inhibitoria, demostrando así una acción reductora del azúcar en sangre, mientras que mejoran la tolerancia a la glucosa alterada.

Por consiguiente, los inhibidores de DPP4 se considera que son útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades tales como diabetes, y se han desarrollado numerosos inhibidores de DPP4 como fármacos terapéuticos para diabetes (en particular diabetes de tipo 2) (Augustyns, *et al.*, Expert Opin. Ther. Patents, 2003,13: 499-510; Campbell, Ann. Pharmacother., 2007,41: 51-60).

Se han desarrollado también análogos de GLP-1 como fármacos terapéuticos para diabetes. Además, existen también informes que sugieren que el GLP-1 tiene acción anoréctica. Para los análogos de GLP-1, se han observado informes que indican que han obtenido efectos antiobesidad en estudios clínicos en seres humanos (Zander, *et al.*, Lancet, 2002, 359: 824-830; Iltz, J.L., *et al.*, Clin. Ther., 2006, 28(5): 652-65; Mack, *et al.*, Int. J. Obes., 30 2006, 30(9): 1332-40; DeFronzo, *et al.*, Diabetes Care, 2005, 28(5): 1092-100).

Aunque se espera que los inhibidores de DPP4 demuestren efectos en el tratamiento o la prevención de la obesidad y similares, no ha habido informes preclínicos ni clínicos hasta ahora que indicaran que se obtuvieron efectos antiobesidad significativos mediante la administración de inhibidores de DPP4 solos.

Se conoce lo siguiente con respecto a los sacáridos. Es conocido que diversos sacáridos causan una elevación de los niveles de GLP-1. Además, es conocido que varios sacáridos inhiben la ganancia de peso mediante la administración de los mismos.

Por ejemplo, una publicación de Shima, *et al.* (Acta Endocrinologica, 1990, 123: 464-470) da a conocer que los niveles de GLP-1 en sangre aumentan después de la administración de sacáridos tales como D-glucosa, D-

galactosa, maltosa, sacarosa o maltitol.

Una publicación de Tokunaga, *et al.*, (*J. Nutri. Sci. Vitaminol.*, 1986, 32:111-121) y la publicación de patente japonesa examinada nº S62-60369 dan a conocer que se observa la inhibición de la ganancia de peso mediante la administración de fructooligosacárido a ratas.

Las publicaciones de Cani, *et al.* dan a conocer que la administración de oligofruktosa (rafitosa; mezcla de glucosil(fructosil)-n-fructosa y (fructosil)-m-fructosa: grado medio de polimerización: 4,5) a ratas o ratones aumenta la concentración de GLP-1 en sangre e intestino, reduce los niveles de azúcar en sangre durante la carga de glucosa y demuestra efectos sobre la reducción del peso corporal en ratas alimentadas con dieta rica en grasas (Cani, *et al.*, *British Journal of Nutrition*, 2004, 92: 521-526; Cani, *et al.*, *Obesity*, 2005, 13: 1000-1007; Cani, *et al.*, *Journal of Endocrinology*, 2005, 185: 457-465; Cani, *et al.*, *Diabetes*, 2006, 55: 1484-1490; y WO 2005/36990).

La publicación de patente japonesa no examinada nº H6-65080 da a conocer un alimento saludable para prevenir la obesidad que contiene L-arabinosa, D-xilosa y similares, y que la administración de L-arabinosa inhibía la ganancia de peso en ratones.

La publicación de patente japonesa no examinada nº H10-290681 da a conocer un agente antiobesidad y/o agente reductor de la masa grasa corporal y similares que tiene un xilooligosacárido como ingrediente activo del mismo.

Sin embargo, no es conocido el uso combinado de un inhibidor de DPP4 con un edulcorante tal como un sacárido con fines de efectos antiobesidad.

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa examinada nº S62-60369

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa no examinada nº H6-65080

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa no examinada nº H10-290681

Documento de patente 4: publicación internacional de patente nº WO2005/36990

Documento no de patente 1: Augustyns, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2003, 13: 499-510

Documento no de patente 2: Campbell, *Ann. Pharmacother.*, 2007, 41: 51-60

Documento no de patente 3: Zander, *et al.*, *Lancet*, 2002, 359: 824-830

Documento no de patente 4: Iltz, J. L., *et al.*, *Clin. Ther.*, 2006, 28(5): 652-65

Documento no de patente 5: Mack, *et al.*, *Int. J. Obes.*, 2006, 30(9): 1332-40

Documento no de patente 6: DeFronzo, *et al.*, *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1092- 100

Documento no de patente 7: Shima, *et al.*, *Acta Endocrinologica*, 1990, 123: 464-470

Documento no de patente 8: Tokunaga, *et al.*, *J. Nutri. Sci. Vitaminol.*, 1986, 32: 111-121

Documento no de patente 9: Cani, *et al.*, *British Journal of Nutrition*, 2004, 92: 521-526

Documento no de patente 10: Cani, *et al.*, *Obesity*, 2005, 13: 1000-1007

Documento no de patente 11: Cani, *et al.*, *Journal of Endocrinology*, 2005, 185: 457-465

Documento no de patente 12: Cani, *et al.*, *Diabetes*, 2006, 55: 1484-1490

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Problemas para resolver por la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica y el uso de la misma que exhibe efectos antiobesidad (efectos reductores del peso corporal (pérdida) y/o efectos reductores de la masa grasa corporal).

La presente divulgación proporciona también un procedimiento, una composición farmacéutica y el uso de la misma que exhiben, además de los efectos superiores anteriormente mencionados, efectos terapéuticos o preventivos frente a la diabetes (tales como efectos reductores del azúcar en sangre).

Medios para resolver el problema

Como resultado de la realización de extensos estudios, los inventores de la presente invención encontraron que, usando un edulcorante que tiene una acción de estimulación de la secreción de GLP-1 intrínseco en combinación con un inhibidor de DPP4, se obtienen efectos antiobesidad (efectos reductores del peso corporal (pérdida) y/o efectos reductores de la masa grasa corporal), conduciendo así a la consecución de la presente invención.

A saber, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la combinación de un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1.

La presente divulgación es también una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 que es para uso combinado con un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1.

También la presente divulgación es un procedimiento para tratar o prevenir la obesidad que comprende administrar

una cantidad eficaz de (a) un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y (b) un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP a un paciente que padece síntomas de obesidad. En una realización de la presente invención, la administración de (a) puede llevarse a cabo en cualquiera de simultáneamente, antes o después de la administración de (b).

5 Además, la presente divulgación incluye el uso de una combinación que comprende un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 para la fabricación de un medicamento.

10 Además, la presente divulgación incluye un producto envasado que comprende como ingredientes activos un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o continuo para tratar o prevenir la obesidad.

15 Efectos de la invención

Según la composición farmacéutica, procedimiento terapéutico o preventivo y uso del mismo según la presente divulgación, se obtienen efectos antiobesidad (efectos reductores del peso corporal y/o efectos reductores de la masa grasa corporal) en un paciente que padece síntomas de obesidad.

20 Además, según la presente divulgación, los efectos terapéuticos o preventivos frente a la diabetes (tales como efectos reductores del azúcar en sangre) pueden obtenerse simultáneamente además de los efectos anteriormente mencionados. Por tanto, la composición farmacéutica, procedimiento terapéutico o preventivo y uso de los mismos según la presente invención es particularmente útil para pacientes que padecen síntomas de obesidad junto con síntomas de diabetes (en particular diabetes de tipo 2).

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 muestra los resultados de ensayo de la acción de aumento del nivel de GLP-1 activo en plasma en el caso de administrar fructooligosacárido a ratas deficientes en DPP4 (F344/DuCrI/Crlj). Los triángulos negros (▲) indican cambios dependientes del tiempo en la concentración de GLP-1 activo en plasma (media ± error estándar (SEM)) en un grupo con administración oral de fructooligosacárido 6 g/kg, mientras que los círculos negros (●) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo de control con administración de agua purificada (n= 6 para ambos grupos), (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencia significativa frente al grupo de control basada en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

35 La FIG. 2 muestra los resultados de ensayo de la acción de aumento del nivel de GLP-1 activo en plasma en el caso de administrar inhibidor de DPP4 (compuesto A) y fructooligosacárido a ratones C57BL/6J. Los círculos blancos (○) indican los cambios dependientes del tiempo de la concentración de GLP-1 activo en plasma (media ± error estándar (SEM)) en un grupo de control con administración de solo agua purificada, los círculos negros (●) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto A) solo, los triángulos blancos (Δ) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de fructooligosacárido 6 g/kg solo, y los triángulos negros (▲) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto A) y fructooligosacárido 6 g/kg (n = 5 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

45 La FIG. 3 muestra los resultados de ensayo de la acción de reducción del peso corporal en el caso de administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 (compuesto A) y fructooligosacárido a ratones C57BL/6J alimentados con una dieta rica en grasas. Los círculos blancos (○) indican los cambios diarios de peso corporal (media ± error estándar (SEM)) en un grupo de ratones normales no alimentados con una dieta rica en grasas, los círculos negros (●) indican los mismos cambios diarios en un grupo alimentado solo con una dieta rica en grasas como control, los triángulos blancos (Δ) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A) solo, los triángulos blancos invertidos (∇) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación de fructooligosacárido al 10 % p/p solo y los triángulos negros invertidos (▼) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A) y fructooligosacárido al 10 % p/p (n = 9 a 10 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

60 La FIG. 4a muestra los resultados de ensayo de la acción de aumento del nivel de GLP-1 activo en plasma en el caso de administrar D-manitol e inhibidor de DPP4 (compuesto A', sitagliptina o alogliptina) a ratones C57BL/6J. Los círculos blancos (○) indican los cambios dependientes del tiempo de la concentración de GLP-1 activo en plasma (media ± error estándar (SEM)) en un grupo con administración por vía oral de D-manitol 3 g/kg solo, los círculos negros (●) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de D-manitol 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto A'), los triángulos negros (▲) indican los mismos cambios

dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de D-manitol 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (sitagliptina) y los triángulos negros invertidos (▼) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de D-manitol 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (alogliptina) (n =5 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

La FIG. 4b muestra los resultados de ensayo de la acción de aumento del nivel de GLP-1 activo en plasma en el caso de administrar melibiosa e inhibidor de DPP4 (compuesto A', sitagliptina o alogliptina) a ratones C57BL/6J. Los círculos blancos (○) indican los cambios dependientes del tiempo de la concentración de GLP-1 activo en plasma (media ± error estándar (SEM)) en un grupo con administración por vía oral de melibiosa 6 g/kg sola, los círculos negros (●) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de melibiosa 6 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto A'), los triángulos negros (▲) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de melibiosa 6 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (sitagliptina) y los triángulos negros invertidos (▼) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de melibiosa 6 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (alogliptina) (n =5 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

La FIG. 4c muestra los resultados de ensayo de la acción de aumento del nivel de GLP-1 activo en plasma en el caso de administrar acesulfamo K e inhibidor de DPP4 (compuesto A', sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina o compuesto B) a ratones C57BL/6J. Los círculos blancos (○) indican los cambios dependientes del tiempo de la concentración de GLP-1 activo en plasma (media ± error estándar (SEM)) en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K 3 g/kg solo, los círculos negros (●) indican los cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto A'), los cuadrados negros (■) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (sitagliptina), los triángulos negros invertidos (▼) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (vildagliptina), los triángulos blancos invertidos (▽) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (saxagliptina) y los triángulos negros (▲) indican los mismos cambios dependientes del tiempo en un grupo con administración por vía oral de acesulfamo K 3 g/kg e inhibidor de DPP4 10 mg/kg (compuesto B) (n= 5 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

La FIG. 5a muestra los resultados de ensayo de la acción de reducción del peso corporal en el caso de administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 (compuesto A') y D-manitol a ratones C57BL/6J alimentados con dieta rica en grasas. Los círculos negros (●) indican los cambios diarios de peso corporal (media ± error estándar (SEM)) en un grupo de ratones alimentado solo con dieta rica en grasas como control, los círculos blancos (○) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A') solo, los rombos blancos (◇) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración por vía oral de D-manitol al 5 % p/p solo y los rombos negros (◆) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación tanto de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A') como de D-manitol al 5 % p/p (n =9 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

La FIG. 5b muestra los resultados de ensayo de la acción de reducción del peso corporal en el caso de administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 (compuesto A') y melibiosa a ratones C57BL/6J alimentados con dieta rica en grasas. Los círculos negros (●) indican los cambios diarios en el peso corporal (media ± error estándar (SEM)) en un grupo de ratones alimentados solo con dieta rica en grasas como control, los círculos blancos (○) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A') solo, los triángulos blancos (Δ) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración por vía oral de melibiosa al 5 % p/p sola y los triángulos negros (▲) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación tanto de inhibidor de DPP4 10 mg/100 mg (compuesto A') como de melibiosa al 5 % p/p (n = 9 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

La FIG. 5c muestra los resultados de ensayo de la acción de reducción del peso corporal en el caso de administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 (compuesto A') y acesulfamo K a ratones C57BL/6J alimentados con dieta rica en grasas. Los círculos negros (●) indican los cambios diarios de peso corporal (media ± error estándar (SEM)) en un grupo de ratones alimentados solo con dieta rica en grasas como control, los círculos blancos (○) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación de inhibidor de DPP4 10 mg/100 g (compuesto A') solo, los triángulos blancos invertidos (▽) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con

administración por vía oral de acesulfamo K al 5 % p/p solo, y los triángulos negros invertidos (▼) indican los mismos cambios diarios en un grupo de ratones alimentados con dieta rica en grasas con administración con la alimentación tanto de inhibidor de DPP4 10 mg/100 mg (compuesto A') como de acesulfamo K al 5 % p/p (n = 9 para todos los grupos). (*: p<0,05, **: p<0,01: diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiples de Dunnett).

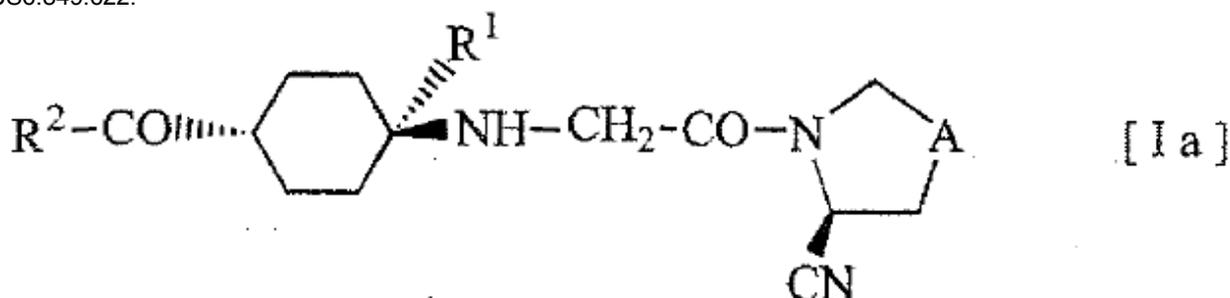
MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

En la presente divulgación, se usa habitualmente como inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 un compuesto que tiene la capacidad de inhibir la actividad enzimática de la dipeptidil peptidasa 4 actuando directamente sobre ella. Este compuesto puede ser de tipo péptido o no de tipo péptido, y es preferible no de tipo péptido. Los ejemplos de formas de inhibición incluyen inhibición competitiva, inhibición no competitiva, inhibición acompetitiva o una inhibición mezcla de las mismas.

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 son ampliamente conocidos y se dan a conocer varios de dichos compuestos en las siguientes publicaciones, por ejemplo. Los compuestos dados a conocer en estas publicaciones pueden usarse adecuadamente como inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 usado en la presente divulgación, pero no están limitados a los mismos.

Tanabe Seiyaku WO2002/30891 y su correspondiente patente de EE.UU. US6849622; Tanabe Seiyaku WO2002/30890 y su correspondiente patente de EE.UU. US7138397, Ferring WO1995/15309, WO2001/40180, WO2001/81304, WO2001/81337, WO2003/00250, WO2003/35057; Probiobrug AG WO1997/40832, EP1082314, WO1999/161431, WO2003/015775; Novartis WO1998/19998, WO2000/34241, WO2001/96295, US6107317, US6110949, US6172081; GSK WO2003/002531, WO2003/002530, WO2003/002553; BMS WO2001/68603, WO2002/83128, WO2005/012249; Merck WO2002/76450, WO2003/004498; Syrrx WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/095381, WO2004/087053, WO2004/103993; Mitsubishi Welpharma WO2002/14271, US7060722, US7074794, WO2003/24942, publicación de patente japonesa no examinada nº 2002-265439, publicación de patente japonesa no examinada nº 2005-170792, WO2006/88129; Taisho Seiyaku WO2004/020407; Yamanouchi Seiyaku WO2004/009544; Kyowa HAKKO WO2002/051836; Kyorin Seiyaku WO2005/075421, WO2005/077900, WO2005/082847; Alantos WO2006/116157; Glenmark WO2006/090244, WO2005/075426; Sanwa Kagaku Kenkyusho WO2004/067509 y LG Lifescience WO2005/037828, WO2006/104356.

Es un ejemplo de un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 preferible un compuesto representado por la fórmula general [Ia] siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dado a conocer en la patente de EE.UU. nº US6.849.622:



en la que

A representa $-CH_2-$ o $-S-$,

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, un hidroxialquilo inferior o un alcoxilquilo inferior, y

R^2 representa (1) un grupo cíclico que puede estar sustituido, en que la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico o (2) un grupo amino que puede estar sustituido.

Los ejemplos específicos de estos incluyen:

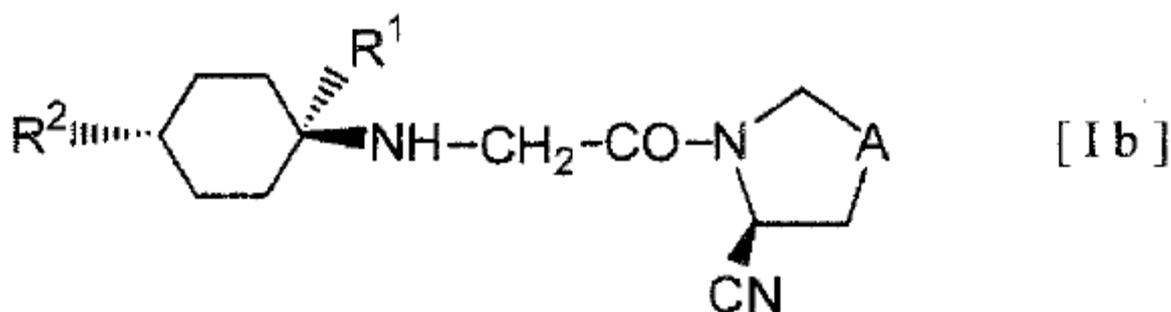
(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-acetilpiperazin-1-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidona, etc.,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, es otro ejemplo de un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 preferible un compuesto representado por la fórmula general [Ib], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dado a conocer en la patente de EE.UU. nº US7.138.397:



en la que

A representa $-\text{CH}_2-$,

R^1 representa H, un alquilo inferior, un hidroxialquilo inferior o un alcoxialquilo inferior, y

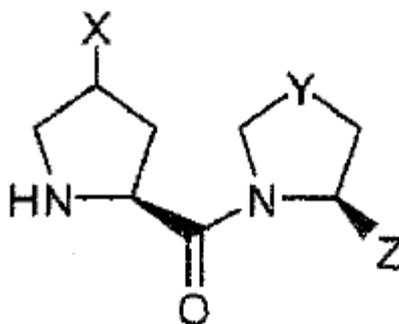
5 R^2 representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido.

Los ejemplos específicos de estos incluyen:

(2S)-2-ciano-1-[*terc*-4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-metil-r-1-ciclohexilamino]acetilpirrolidina y

10 (2S)-2-ciano-1-[*terc*-4-(4-propionil-1-piperazinil)-1-metil-r-1-ciclohexilamino]acetilpirrolidina; etc.,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, es otro ejemplo de un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 preferible un derivado de L-prolina representado por la siguiente fórmula general, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dado a conocer en la patente de EE.UU. nº US7.074.794:



15 en la que,

X representa $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (en la que R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es independientemente cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos entre sí formando un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, estando el heterociclo opcionalmente condensado con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y siendo opcionalmente el heterociclo un anillo espiro); $-\text{NR}^3\text{COR}^4$ (en la que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo o heteroarilalquilo); $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ o $-\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ (en la que R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R^6 y R^7 pueden estar unidos entre sí formando un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, estando el heterociclo opcionalmente condensado con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes); $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ (en la que R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo); u $-\text{OR}^{10}$ u $-\text{OCOR}^{11}$ (en las que R^{10} y R^{11} son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo) e Y representa CH_2 , CH-OH , S, S=O o SO_2 ; Z representa un átomo de hidrógeno o un ciano y, de los grupos anteriormente mencionados, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos.

35 Los ejemplos específicos de estos compuestos incluyen 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-1-piperazini]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina, etc. y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y más preferiblemente 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil)tiazolidina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, dadas a conocer en el documento WO 2006/88129, las patentes de EE.UU. nº US6.849.622, US7.138.397 y US7.074.794 y la publicación internacional de patente nº WO2006/88129.

40 En las anteriores y posteriores descripciones, los ejemplos de grupos alquilo inferior (o grupos alquilo), grupos alquiltio inferior (o grupos alquiltio), grupos alquilsulfonilo inferior (o grupos alquilsulfonilo), grupos alcoxilo inferior (o grupos alcoxilo) y grupos alquilamina inferior (o grupos alquilamino) incluyen grupos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, en particular aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Además, los

ejemplos de grupos alcanoílo inferior (o grupos alcanoílo) y grupos alcanoilamino inferior (o grupos alcanoilamino) incluyen grupos lineales o ramificados que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, en particular de 2 a 5 átomos de carbono. Además, los ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 En las descripciones anteriores y posteriores, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos o bromhidratos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, fumaratos, oxalatos, citratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos y maleatos. Además, en el caso de que el inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 tenga un sustituyente tal como un grupo carboxilo, los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con bases (incluyendo sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, y sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio).

Otros ejemplos preferibles de inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 incluyen los compuestos indicados a continuación.

- 15 - sitagliptina (código de desarrollo: MK-0431, nombre comercial: Januvia) o un equivalente de la misma, a saber (3*R*)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetraazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable (tal como un fosfato);
 - vildagliptina (código de desarrollo: LAF237, nombre comercial: Galvus) o un equivalente de la misma, a saber (2*S*)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 20 - saxagliptina (código de desarrollo: BMS-477118) o un equivalente de la misma, a saber (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - alogliptina (código de desarrollo: SYR-322) o un equivalente de la misma, a saber 6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-1-(2-cianobencil)-3-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona] o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (tal como benzoato); y
 25 - pirroliduro de L-treo-isoleucilo, tiazoliduro de L-alo-isoleucilo, pirroliduro de L-alo-isoleucilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El edulcorante usado en combinación con el inhibidor de DPP4 en la presente invención es un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1. Como se usa en la presente memoria, "una acción estimulante de la secreción de GLP-1" hace referencia a una acción que aumenta los niveles de GLP-1 activo en la sangre, por ejemplo, hace referencia a una acción que aumenta los niveles de GLP-1 activo en la sangre (tal como en plasma) a niveles mayores en el caso de administrar a través del tracto digestivo (por vía oral intestinal) en el cuerpo de un ser humano o mamífero no humano en comparación con la ausencia de administración. El edulcorante puede ser un edulcorante sacárido o no sacárido (tal como un edulcorante artificial).

Es un edulcorante que tiene acción estimulante de la secreción de GLP-1 preferiblemente aquel que no causa sustancialmente aumento de los niveles de azúcar en sangre en el caso de administrar a través del tracto digestivo (por vía oral o intestinal) en el cuerpo de un ser humano o animal no humano. La glucosa es indeseable puesto que aparecen aumentos destacados de los niveles de azúcar en sangre como resultado de la administración de la misma.

Desde este punto de vista, en caso de usar un sacárido como edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1, es preferible el uso de un sacárido no metabolizable y/o poco digerible y poco absorbible.

Los ejemplos de sacáridos no metabolizables y/o poco digeribles y poco absorbibles incluyen sacáridos compuestos por sacáridos unitarios que el cuerpo de un ser humano o mamífero no humano no tiene capacidad de utilizar. Como alternativa, los ejemplos de estos sacáridos incluyen aquellos que tienen una estructura que no se degrada fácilmente por los grupos de enzimas digestivas poseídas por el cuerpo de un ser humano o mamífero no humano mismo [tales como las enzimas digestivas presentes en la capa de mucosa epitelial del intestinal delgado] (incluyendo disacárido hidrolasas tales como sacarasa, glucoamilasa, isomaltasa o lactasa)], cuyos ejemplos incluyen sacáridos que tienen ligamientos distintos de los ligamientos α 1,4 y β -1,4, y sacáridos que tienen sacáridos unitarios que son resistentes a la degradación por disacárido hidrolasas en el intestino delgado.

Los edulcorantes no sacáridos tales como edulcorantes artificiales son frecuentemente bajos en calorías y no causan un aumento de los niveles de azúcar en sangre.

Es un ejemplo más específico de edulcorante (sacárido) que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 que puede usarse preferiblemente un fructooligosacárido [a saber, una mezcla que comprende sacáridos que contienen una estructura en la que de 2 a 8 restos de fructofuranosilo están ligados a un solo resto de α -D-glucopiranosilo (tales como cestosa, nistosa, fructofuranosilnistosa o similares)].

Además, puede usarse cada uno de los constituyentes de los fructooligosacáridos en forma de cestosa (glucosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa), nistosa (glucosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa) y fructofuranosilnistosa (glucosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa-1,2-fructosa) y similares solos en forma sustancialmente pura en lugar de en forma de una mezcla. Todos estos son sacáridos no metabolizables y/o poco digeribles o poco absorbibles.

Además, puede usarse preferiblemente xilosa (en particular su forma D) como edulcorante (sacárido) que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1.

- 5 En la presente descripción, oligosacáridos hace referencia a sacáridos que tienen una estructura en la que están ligados entre sí una pluralidad (normalmente de 2 a 9 y preferiblemente de 2 a 6) de monosacáridos constituyentes o mezclas de los mismos.

10 Además de los descritos anteriormente, los ejemplos de otros edulcorantes (sacáridos) que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 incluyen los sacáridos [oligosacáridos (tales como di- a hexasacáridos o una mezcla de oligosacáridos) y alcoholes de azúcar] indicados a continuación.

Disacáridos tales como

- 15 melibiosa [α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
isomaltosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
gentiobiosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
trehalosa [α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosido],
isotrehalosa [β -D-glucopiranosil- β -D-glucopiranosido],
20 neotrehalosa [β -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosido],
nigerosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-glucosa],
maltulosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-fructosa],
isomaltulosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-fructosa],
lactulosa [β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-fructosa],
25 kojibiosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-D-glucosa],
soforosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-D-glucosa],
laminarabiosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-glucosa],
celobiosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa],
ácido celobiónico [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ácido D-glucónico],
30 galactosacarosa [β -D-fructofuranosil- α -D-galactopiranosido; Fru β (2-1 α)Gal],
lactosamina (LacN) [β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosamina],
lactosadiamina [2-amino-2-desoxi- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosamina],
ácido lactobiónico [β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ácido D-glucónico],
neolactosa [β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-altrosa],
35 primeverosa [β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
rutinosa [α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
escilabiosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-L-ramnosa],
turanosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-fructosa],
vicianosa [α -L-arabinopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
40 xilobiosa (disacárido en que dos moléculas de xilosa están ligadas por un ligamiento β -1,4).

Trisacáridos tales como

- 45 rafinosa [galactosa-1,6-glucosa-1,2-fructosa; β -D-fructofuranosil- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosido],
celotriosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa],
cacotriosa [α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 4)]-D-glucosa],
gentianosa [β -D-fructofuranosil)- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosido],
isomaltotriosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
isopanosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-[α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)]-D-glucosa],
50 maltotriosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa],
maninotriosa [α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glucosa],
melecitosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)- β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiranosido],
panosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa],
planteosa [α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiranosido],
55 solatriosa [α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 3)-D-galactosa],
umbeliferosa [β -D-fructofuranosil- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -D-galactopiranosido].

Tetrasacáridos tales como

- 60 estaquirosa [β -D-fructofuranosil- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosido],
licotetraosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-[β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow >3)]- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-galactosa,
maltotetraosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa].

Pentasacáridos tales como

maltopentaosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa,
 verbascosa [β -D-fructofuranosil- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosido].

5 Hexasacáridos tales como

maltohexaosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucosa].

10 Mezcla de oligosacáridos tales como

oligotosa (mezcla de maltosa, maltotriosa y similares),
 maltooligosacárido,
 15 isomaltooligosacárido,
 glucooligosacárido,
 oligosacárido de remolacha (extracto de remolacha que contiene rafinosa),
 galactooligosacárido,
 gentiooligosacárido,
 20 nigerooligosacárido,
 inulooligosacárido,
 lactooligosacárido (mezcla consistente principalmente en lactosacarosa),
 oligosacárido de soja y
 xilooligosacárido.

25 Alcoholes de azúcar tales como

treitol (en particular su forma D),
 eritritol,
 30 xilitol,
 arabinitol (en particular su forma D),
 ribitol,
 sorbitol (también conocido como sorbita o glucitol),
 manitol (en particular su forma D),
 35 alitol,
 galactitol (también conocido como dulcitol),
 iditol (en particular su forma D),
 talitol (altritol) (en particular su forma D),
 lactitol (β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucitol),
 40 palatinita, y
 maltitol (α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucitol).

Los ejemplos de oligosacáridos que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 (aquellos que son no metabolizables y/o poco digeribles y poco absorbibles) incluyen sacáridos que tienen una estructura en que están
 45 ligados conjuntamente una pluralidad (normalmente de 2 a 9 y preferiblemente de 2 a 6) del mismo o diferentes
 sacáridos unitarios seleccionados del siguiente "grupo de sacáridos unitarios" (con la condición de que se excluyen
 aquellos sacáridos en que todos los sacáridos unitarios sean D-glucopiranososa), o mezclas de los mismos. Son
 ejemplos preferidos de estos sacáridos aquellos que contienen un ligamiento de tipo distinto a un ligamiento
 50 glicosídico α -1,4 y un ligamiento glicosídico β -1,4.

Grupo de sacáridos unitarios:
 D-glucopiranososa (glucosa);
 D-fructofuranosa (fructosa);
 xilopiranososa (xilosa); y
 55 D-galactopiranososa (galactosa).

Los ejemplos de alcoholes de azúcar que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 (aquellos que son
 no metabolizables y/o poco digeribles y poco absorbibles) incluyen alcoholes de azúcar que son las formas
 60 reducidas de aldosas que tienen de 4 a 6 átomos de carbono (tales como D-glucosa, D-manosa, D-eritrosa, D-
 galactosa, D-treosa, L-treosa, D-ribosa, D-arabinosa, D-xilosa, D-alosa, D-idosa o D-talosa, de las que se prefieren
 las formas D), o alcoholes de azúcar que son las formas reducidas de disacáridos y/o trisacáridos que tienen aldosas
 de 4 a 6 átomos de carbono como sacáridos unitarios.

Los ejemplos de edulcorantes no sacáridos que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 que pueden
 65 usarse incluyen acesulfamo K (acesulfamo de potasio), sucralosa, aspartamo (edulcorante artificial que tiene una
 estructura dipeptídica en la que el éster metílico de una fenilalanina está ligado a un ácido aspártico a través de

ligamiento amida) y estevia (estevisido, extracto o producto refinado de hojas de estevia).

Los ejemplos preferibles de edulcorantes que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 usados en la presente invención incluyen los edulcorantes de (1), (2), (3), (4) y (5) indicados a continuación:

- (1) fructooligosacárido, cestosa, nistosa o fructofuranosilnistosa;
- (2) xilosa (en particular D-xilosa);
- (3) oligosacáridos tales como melibiosa, rafinosa, isomaltosa, xilobiosa o xilooligosacárido;
- (4) azúcares de alcohol tales como manitol, sorbitol, eritritol, maltitol o xilitol; y
- (5) edulcorantes no sacáridos tales como acesulfamo K o sucralosa.

Los ejemplos más preferibles de estos edulcorantes incluyen sacáridos tales como melibiosa, manitol, sorbitol o eritritol, y edulcorantes no sacáridos tales como acesulfamo K. Los ejemplos preferibles adicionales de estos edulcorantes incluyen melibiosa y manitol para sacáridos y acesulfamo K para edulcorante no sacárido.

Los edulcorantes (edulcorantes sacáridos o no sacáridos) pueden usarse en forma de líquido o polvo.

Las acciones estimulantes de la secreción de GLP-1 de edulcorantes que tienen una acción estimulante de la secreción de GLP-1 pueden confirmarse mediante un procedimiento tal como se describe en el ejemplo experimental 1 o 2 descritos a continuación en la presente memoria. Aunque la acción estimulante de la secreción de GLP-1 de cada edulcorante puede ensayarse en condiciones de administración de un inhibidor de DPP4, como se describe en el ejemplo experimental 1 descrito a continuación en la presente memoria, la acción estimulante de la secreción de GLP-1 puede confirmarse más fácilmente usando un animal deficiente en DPP4. Las ratas F344 disponibles en Charles River Laboratories Japan, Inc. (F344/DuCrIj) son conocidas por carecer de DPP4 y son preferibles para dicho ensayo.

No existen limitaciones particulares a la forma de uso de combinación de inhibidor de DPP4 y edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1. Un ejemplo de la misma puede ser una forma de formulación combinada en que tanto el inhibidor de DPP4 como el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 se incorporan a la misma preparación. Como alternativa, el inhibidor de DPP4 y el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 pueden incorporarse cada uno en forma de preparaciones separadas y ambas preparaciones separadas pueden administrarse simultáneamente. Además, el inhibidor de DPP4 y el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 pueden estar cada uno en forma de preparaciones separadas, y las preparaciones separadas pueden administrarse secuencialmente (en este orden o en orden inverso) o de forma continua.

En la presente divulgación, el inhibidor de DPP4 y el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 pueden usarse cada uno con un vehículo inerte correspondiente al procedimiento de administración, y pueden usarse después de formular en forma de una preparación farmacéutica usada comúnmente. Los ejemplos de vehículos incluyen aglutinantes (tales como goma arábiga, gelatina, sorbita o polivinilpirrolidona), excipientes (tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz), lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco o polietilenglicol) y agentes disgregantes (tales como almidón de patata) en los que el uso de los mismos es aceptable en productos farmacéuticos ordinarios. En el caso de una preparación de inyección o preparación de goteo intravenoso, el inhibidor de DPP4 y edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 pueden formularse usando agua destilada para inyecciones, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa y similares.

No existen limitaciones particulares sobre la forma de preparación, y pueden aplicarse formas de preparación usadas comúnmente, cuyos ejemplos incluyen comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, preparaciones de inyección y preparaciones de goteo intravenoso. Además, la preparación puede formularse también en forma de jarabe seco, jarabe, comprimidos masticables o comprimidos efervescentes y similares. Entre estas formas de preparación, son preferibles gránulos, polvos, jarabes secos, jarabes, comprimidos masticables y comprimidos efervescentes.

El procedimiento terapéutico o preventivo, composición farmacéutica y uso de la misma según la presente divulgación pueden aplicarse al tratamiento o prevención de la obesidad. El procedimiento terapéutico o preventivo, composición farmacéutica y uso de la misma pueden aplicarse también a la reducción del peso corporal o la reducción de la masa de grasa corporal. El procedimiento terapéutico o preventivo, composición farmacéutica y uso de la misma pueden aplicarse adicionalmente para la reducción del peso corporal o la reducción de la masa de grasa corporal en pacientes que padecen síntomas de obesidad. Además, el procedimiento terapéutico o preventivo, composición farmacéutica y uso de la misma pueden aplicarse también a pacientes con síntomas tanto de diabetes de tipo 2 como de obesidad. Además, el procedimiento terapéutico o preventivo, composición farmacéutica y uso de la misma pueden aplicarse para la reducción del peso corporal o la reducción de la masa de grasa corporal en pacientes que padecen síntomas de diabetes de tipo 2 y obesidad.

La composición farmacéutica puede contener también al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente

aceptable además del inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1. Además, la composición farmacéutica puede estar en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado, secuencial o continuo.

5 No existen limitaciones particulares sobre el procedimiento de administración en el caso de que la composición farmacéutica y el procedimiento terapéutico o preventivo de la presente divulgación se apliquen para uso médico, y pueden aplicarse los procedimientos orales o parenterales típicos (tales como intravenoso, intramuscular, subcutáneo, transcutáneo, transnasal u otros transmucosos o enterales).

10 La dosificación del inhibidor de DPP4 puede fijarse adecuadamente dentro del intervalo de la cantidad adecuada suficiente para demostrar los efectos farmacológicos correspondientes a la potencia y propiedades del compuesto usado como ingrediente activo. Aunque variable según el procedimiento de administración y la edad, peso corporal y condiciones del sujeto (tal como un paciente) para administrar, la dosificación del inhibidor de DPP4 se fija a una dosificación típica, y se fija, normalmente, a una cantidad adecuada normalmente dentro del intervalo de 0,001 a 300
15 mg/kg de peso corporal al día. La dosificación del inhibidor de DPP4 puede fijarse a la cantidad necesaria para inhibir la actividad enzimática de la dipeptidil peptidasa 4 en el cuerpo para administrar normalmente en un 30 % o más, preferiblemente un 60 % o más, y más preferiblemente un 90 % o más a las 24 horas después de la administración.

20 La dosificación del edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 puede fijarse adecuadamente dentro del intervalo de la cantidad adecuada suficiente para demostrar los efectos farmacológicos en combinación con el inhibidor de DPP4 correspondientes a la potencia y propiedades del sacárido usado. Aunque variable según el procedimiento de administración y la edad, peso corporal y condiciones del sujeto (tal como un paciente) para administrar, la dosificación del edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-
25 1 se fija, por ejemplo, a una cantidad adecuada normalmente dentro del intervalo de 0,001 a 5,0 g/kg de peso corporal al día.

La administración de una gran dosis de edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 (en particular sacáridos no metabolizables y/o poco digeribles y poco absorbibles) puede dar fácilmente como resultado
30 la aparición de diarrea y otros síntomas del tracto gastrointestinal.

Por tanto, es deseable hacer la dosis de edulcorante lo menor posible, y ha de administrarse solo la cantidad necesaria para demostrar los efectos farmacológicos como resultado de la combinación con el inhibidor de DPP4. Desde el punto de vista de evitar los síntomas del tracto gastrointestinal, la dosificación de los sacáridos no
35 metabolizables y/o poco digeribles o poco absorbibles se fija normalmente dentro del intervalo de 3 g/kg de peso corporal o menos, preferiblemente de 1 g/kg de peso corporal o menos y más preferiblemente de 0,3 g/kg de peso corporal o menos. Por otro lado, desde el punto de vista de la necesidad de demostrar los efectos farmacológicos, la dosificación del edulcorante (tal como manitol o sorbitol) se fija preferiblemente dentro del intervalo de 0,01 g/kg de peso corporal o más y más preferiblemente de 0,03 g/kg de peso corporal o más. Además, aunque los sacáridos
40 tales como manitol o sorbitol pueden usarse también como vehículos inertes con fines de formulación, el uso de estos sacáridos como vehículos inertes junto con el inhibidor de DPP4 no está incluido en la presente invención.

Los ejemplos de DPP4 de la presente invención incluyen DPP4 humana o de mamífero no humano. Los ejemplos de sujetos a los que se aplican los medicamentos, composiciones farmacéuticas o procedimientos terapéuticos o
45 preventivos de la presente invención incluyen seres humanos o mamíferos no humanos (en particular, preferiblemente seres humanos).

Los efectos antiobesidad (efectos de reducción del peso corporal y/o efectos de reducción de la masa de grasa corporal) pueden confirmarse mediante ensayos *in vivo* usando un modelo animal conocido. Los ejemplos de dichos
50 procedimientos de ensayo incluyen procedimientos que usan ratones DIO (con obesidad inducida por dieta) producidos por alimentación con dieta rica en grasas, ratas normales (ratas SD) y ratas DIO (con obesidad inducida por dieta) producidas por alimentación con dieta rica en grasas (*Int. J. Obes.*, 2006, 30: 1332-1340; *Obesity Res.*, 2005, 13, 1000-1007; etc.), o procedimientos equivalentes a los mismos. Más específicamente, el ensayo puede llevarse a cabo de la misma manera que el procedimiento descrito, por ejemplo, en el ejemplo 3 descrito a
55 continuación en la presente memoria.

EJEMPLOS

A continuación se proporciona una explicación de la presente divulgación usando ejemplos de la misma, pero la presente invención no está limitada a estos ejemplos.
60

Ejemplo 1- Acción estimulante de la secreción de GLP-1 de edulcorante en ratas deficientes de DPP4 (F344DucrlCrlj) (acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre)[]

65 (1) Procedimiento de ensayo:

Se usaron ratas F344DucrlCrj macho (Charles River Laboratories Japan, Inc.) (de 7 a 10 semanas de edad en el momento del uso) como animales de estudio. Las ratas F344DucrlCrj son conocidas por ser ratas de una cepa que tiene una deficiencia espontánea del gen de DPP4 (Watanabe, *et al.*, *Experientia*, 1987,43: 400-401).

5 Se usaron estos animales de estudio en el ensayo después de ayunar desde la noche anterior al ensayo y agrupar según el peso corporal. Se administró por vía oral a los animales (10 ml/kg) una solución del edulcorante de ensayo (o agua purificada como control) seguido de la recogida de muestras de sangre de la punta de la cola a los 0, 30, 60, 180 y 360 minutos después de la dosificación. Se midieron entonces en estas muestras las concentraciones de GLP-1 activo en plasma.

10 Se llevó a cabo la medida de las concentraciones de GLP-1 activo en plasma de la siguiente manera. Se centrifugaron las muestras de sangre recogidas (4 °C, 3000 rpm, 10 minutos) obteniéndose plasma. Se midieron entonces las concentraciones de GLP-1 en plasma usando el Bio-Plex Suspension Array System (kit Rat Endocrine LINCoplex; disponible en Linco Research, Inc.) o el Glucagon-like Peptide-I (Active) ELISA Kit™ (disponible en Linco Research, Inc.; kit de medida de GLP-1 activo).

15 Se ensayó en los resultados de medida la presencia de una diferencia significativa entre grupos comparando el grupo cargado con edulcorante con el grupo de control usando el ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett (ensayo de dos colas). Aquí, un valor de P menor del 5 % se consideró estadísticamente significativo, y se usó software de análisis (EXSAS: Biological Experimental Data Statistical Analysis System, de Arm Systex Co., Ltd.) para analizar los datos.

(2) Resultados del ensayo:

25 Se ensayó la acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre para los casos de dosificación con edulcorante y control de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente.

30 Se usó fructooligosacárido (Meiji Seika Kaisha Ltd.) como edulcorante de ensayo y se administró por vía oral a 6 g/kg/10 ml. Se administró agua purificada como control. Como resultado, en el grupo dosificado con fructooligosacárido, los niveles de GLP-1 activo en plasma demostraron valores significativamente mayores en comparación con el grupo de control a cada uno de los 30, 60, 180 y 360 minutos después de la dosificación. Se muestran los resultados en la FIG. 1.

35 Además, se llevaron a cabo ensayos similares usando xilosa y xilitol como edulcorantes de ensayo y administrando estos sacáridos por vía oral a 3 a 6 g/kg/10 ml cada uno. Como resultado, los niveles de GLP-1 activo en plasma demostraron valores notablemente altos en grupos dosificados con estos sacáridos, en comparación con el grupo de control.

40 Ejemplo 2 – Acción estimulante de la secreción de GLP-1 por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre) (1)

(1) Procedimiento de ensayo:

45 Se usaron en el ensayo ratas macho SD(CD)/Crj (Charles River Laboratories Japan, Inc.) (de 6 semanas de edad en el momento del uso) o ratones macho C57BL/6J (Clea Japan, Inc.) (de 9 semanas de edad en el momento del uso).

50 Se usaron estos animales de estudio en el ensayo después de agrupar primeros según el peso corporal. Se administró por vía oral a los animales un inhibidor de DPP4 de ensayo (10 ml/kg) (o agua purificada como control). A los 30 minutos después de la administración, se administró entonces por vía oral a los animales una solución de edulcorante de ensayo (10 ml/g) (o agua purificada como control) seguido de recogida de muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180 y 300 minutos después de la administración. Se midieron entonces en estas muestras las concentraciones de GLP-1 activo en plasma.

55 Se llevó a cabo la medida de las concentraciones de GLP1 activo en plasma de la misma manera que en (1) del ejemplo 1 anterior.

60 Se ensayó en los resultados de medida la presencia de una diferencia significativa entre grupos comparando los grupos cargados con edulcorante con el grupo de control usando el ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett (ensayo de dos colas). Aquí, un valor de P menor del 5 % se consideró estadísticamente significativo, y se usó software de análisis estadístico (EXSAS: Biological Experimental Data Statistical Analysis System, Arm Systex Co., Ltd.) para analizar los datos.

(2) Resultados de ensayo:

65 Se ensayó la acción aumentadora del nivel de GLP1 activo en sangre para el caso del uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante y para el caso de dosificación con cada sustancia sola de acuerdo con el procedimiento

descrito en (1) anteriormente. Se usaron ratones C57BL/6J como animales de estudio. Se administró por vía oral clorhidrato de (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina 10 mg/kg (designada de aquí en adelante como compuesto A) (10 ml/kg) como inhibidor de DPP4. Se administró por vía oral agua purificada como control (10 ml/kg). Además, se usó fructooligosacárido 6 g/kg (Meiji Seika Kaisha Ltd.) como edulcorante y se administró por vía oral (10 ml/kg). Se administró agua purificada como control (10 ml/kg).

Como resultado, en el grupo dosificado tanto con compuesto A (10 mg/kg) como con fructooligosacárido (6 g/kg), los niveles de GLP-1 activo en plasma demostraron valores significativamente mayores en comparación con el grupo de control a cada uno de los 30, 60, 180 y 300 minutos después de la dosificación, lo que demuestra que los niveles de GLP-1 activo en plasma se mantienen a un nivel mayor continuamente. Por otro lado, en los grupos dosificados con compuesto A (10 mg/kg) solo o fructooligosacárido (6 g/kg) solo, no se observaron aumentos de los niveles de GLP-1 activo en plasma. Se muestran los resultados en la FIG. 2.

Además, se llevó a cabo un ensayo similar usando xilosa como edulcorante de ensayo administrada por vía oral a 6 g/kg en combinación con compuesto A (10 mg/kg). Como resultado, en el grupo con administración de xilosa en combinación con compuesto A, se observaron aumentos notables de los niveles de GLP-1 activo en plasma en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 3- Efecto reductor del peso corporal por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (1)

(1) Procedimiento de ensayo:

[Ensayo de reducción del peso corporal usando ratones DIO (con obesidad inducida por dieta)]:

Se usaron en el ensayo ratones C57BL/6J macho alimentados con dieta rica en grasas (Clea Japan, Inc.). Se llevó a cabo la alimentación con una dieta rica en grasas permitiendo a ratones C57BL/6J macho (Clea Japan, Inc.) de 3 semanas de edad el acceso libre a una dieta rica en grasas que tiene un contenido de 37,2 % p/p de grasa y un nivel de calorías de 5,578 kcal/g (disponible en Oriental Yeast Co., Ltd.) como alimento. Se permitió a los ratones de control con dieta normal el acceso libre a CRF-1 (contenido de grasas: 5,7 % p/p, nivel de calorías: 3,59 kcal/g, disponible en Oriental Yeast Co., Ltd.). Se usaron los ratones en el ensayo después de alojarlos hasta una edad de 39 semanas con alimentación con dieta rica en grasas de esta manera.

Se usaron estos animales de estudio en el ensayo después de agrupar primero según el peso corporal y el nivel de azúcar en sangre. Se administraron a los animales inhibidor de DPP4 de ensayo y edulcorante de ensayo por vía oral o con la alimentación.

En el caso de administración oral, se administraron por vía oral las sustancias de ensayo [soluciones del inhibidor de DPP4 de ensayo (o agua purificada como control) y edulcorante de ensayo (o agua purificada como control)] a 10 ml/kg dos veces al día y se administraron repetidamente durante hasta 2 semanas. En el caso de administración con la alimentación, se molieron finamente las sustancias de ensayo (inhibidor de DPP4 de ensayo y edulcorante de ensayo) con un mortero de ágata, se añadieron a la alimentación (dieta rica en grasas, disponible en Oriental Yeast Co., Ltd.) y se administraron de esta manera durante hasta 2 semanas.

Se midieron el peso corporal y la ingesta de alimento con el tiempo después del inicio de la administración de las sustancias de ensayo. Además, en el caso de observar un efecto reductor del peso corporal, se midió la composición corporal usando un dispositivo de medida del porcentaje de grasa corporal por rayos X en ratón de laboratorio (PIXLmus2, GE Medical Systems Inc.) con anestesia de pentobarbital (70 mg/kg, i.p.).

Se ensayó en los resultados de medida la presencia de una diferencia significativa entre grupos comparando los grupos cargados con edulcorante con el grupo de control usando el ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett (ensayo de dos colas). Aquí, se consideró estadísticamente significativo un valor de P menor del 5 % y se usó software de análisis estadístico (EXSAS: Biological Experimental Data Statistical Analysis System, Arm System Co., Ltd.) para analizar los datos.

(2) Resultados de ensayo:

Se ensayó el efecto reductor del peso corporal en casos de uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante y en casos de dosificación de cada sustancia sola de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente. Se administró clorhidrato de (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina (designado de aquí en adelante como compuesto A) como inhibidor de DPP4 con la alimentación a 10 mg/100 g. Además, se administró fructooligosacárido (Meiji Seika Kaisha Ltd.) como edulcorante con la alimentación a 10 % p/p.

Como resultado, en el grupo dosificado tanto con compuesto A (10 mg/100 g) como con fructooligosacárido (10 % p/p), se redujeron significativamente los pesos corporales y se observó un efecto reductor del peso corporal en comparación con el grupo de control a los 2 a 14 días después de la dosificación. Por otro lado, no había cambios en el peso corporal en el grupo dosificado con el compuesto A solo (10 mg/100 g) en comparación con el grupo de

control. Además, en el grupo dosificado con fructooligosacárido solo (10 % p/p), aunque los pesos corporales tendían a reducirse algo, no se observaron diferencias significativas en comparación con el grupo de control. Se muestran los resultados en la FIG. 3.

5 Además, como resultado de la medida de la composición corporal a los 15 días después de la dosificación, en el grupo dosificado tanto con compuesto A (10 mg/100 g) como con fructooligosacárido (10 % p/p), no había cambios en la masa magra (g) en comparación con el grupo de control, mientras que solo la masa grasa (g) se reducía significativamente en comparación con el grupo de control. Basándose en esto, se pensó que la administración tanto de compuesto A como de fructooligosacárido permitía la obtención de un efecto reductor de la masa grasa corporal.

10 Ejemplo 4- Acción estimulante de la secreción de GLP-1 por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre) (2)

(1) Procedimiento de ensayo:

15 Se usaron en el ensayo ratones C57BL/6J macho (Clea Japan, Inc.) (de 7 semanas de edad en el momento de uso). Se usaron estos animales de estudio en el ensayo después de ayunar primero empezando la noche antes al ensayo y agrupando entonces según el peso corporal. Se administró por vía oral a los animales inhibidor de DPP4 de ensayo (o agua purificada como control) (10 ml/kg). A los 30 minutos después de la administración, se administró entonces por vía oral a los animales una solución de edulcorante de ensayo (10 ml/kg) (o agua purificada como control) seguido de recogida de muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180 y 300 minutos después de la administración. Se midieron entonces en estas muestras las concentraciones de GLP-1 activo en plasma. Se llevaron a cabo las medidas de las concentraciones de GLP-1 activo en plasma y los análisis y ensayos de los resultados de medida de la misma manera que en (1) del ejemplo 1 anterior.

25 (2) Resultados de ensayo:

30 Se usaron fructooligosacárido (Meiji Seika Kaisha Ltd.), cestosa (Meiji Seika Kaisha Ltd., GF2), rafinosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), melibiosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), xilooligosacárido (Suntory Ltd.), xilosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), xilitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), sorbitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), D-manitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), eritritol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), maltitol (Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), sucralosa (San-Ei Gen F.F.I., Inc.) o acesulfamo K (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como edulcorante y se administró por vía oral (10 ml/kg) a 6 g/kg, 3 g/kg o 1 g/kg. Además, se usó bencenosulfonato de (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina (designada de aquí en adelante como compuesto A') como inhibidor de DPP4 (o agua purificada como control) a 10 mg/kg y se administró por vía oral (10 ml/kg).

40 Se ensayó la acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre para los casos de uso combinado de inhibidor de DPP4 y cada tipo de edulcorante de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente (n= 4 a 5 animales por grupo).

45 Se muestran los resultados en la Tabla I. Las concentraciones de GLP-1 activo en sangre (1 hora después de la dosificación) en los grupos dosificados con ambos de cada tipo de edulcorante (6 g/kg, 3 g/kg o 1 g/kg) y compuesto A' (10 mg/kg) se representaron como valores relativos con respecto a las concentraciones de GLP-1 activo en plasma (1 hora después de la dosificación) en el grupo dosificado con fructooligosacárido (6 g/kg) y compuesto A'.

50 En cada uno de los grupos dosificados con cada edulcorante mostrado en la Tabla 1 (6 g/kg, 3 g/kg o 1 g/kg) y compuesto A', se observaron aumentos en los niveles de GLP-1 activo, y se observó que esos aumentos eran mayores o iguales a los observados en el grupo dosificado con fructooligosacárido (6 g/kg) y compuesto A' (10 mg/kg).

Tabla 1

Inhibidor de DPP4	Edulcorante	Concentración de GLP-1 activo en plasma (valor relativo (*))
Compuesto A' (10 mg/kg)	Fructooligosacárido (6 g/kg)	100
	Cestosa (6 g/kg)= GF2	166
	Rafinsa (6 g/kg)	77
	Melibiosa (6 g/kg)	454
	Xilooligosacárido (6 g/kg)	178
	Xilosa (6 g/kg)	597
	Xilitol (3 g/kg)	272
	(6 g/kg)	774
	Sorbitol (3 g/kg)	286
	(6 g/kg)	863
	D-manitol (3 g/kg)	160
	(6 g/kg)	742
	Eritritol (3 g/kg)	147
	(6 g/kg)	461
	Maltitol (6 g/kg)	422
Sucralosa (6 g/kg)	166	
Acesulfamo K (1 g/kg)	149	
(3 g/kg)	377	

*: Valor relativo basado en un valor de 100 para la concentración de GLP-1 activo en plasma (1 hora después de la dosificación) obtenido mediante la administración de compuesto A' y fructooligosacárido (6 g/kg)

5 Ejemplo 5- Acción estimulante de la secreción de GLP-1 por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre) (3)

(1) Procedimiento de ensayo:

10 Se llevó a cabo el ensayo de la misma manera que en (1) del ejemplo 4 anterior. Se llevaron a cabo las medidas de las concentraciones de GLP-1 activo en plasma y los análisis y ensayos de los resultados de medida de la misma manera que en (1) del ejemplo 1 anterior.

15 (2) Resultados de ensayo:

20 Se usaron sitagliptina (MK-0413) 10 mg/kg, alogliptina (SYR-322) 1 mg/kg, vildagliptina (LAF237) 10 mg/kg, saxagliptina (BMS-477118) 3 mg/kg, compuesto A' 10 mg/kg o compuesto B ((2S)-2-ciano-1-[terc-4-(4-propionil-1-piperazinil)-1-metil-r-1-ciclohexilamino]acetilpirrolidina) 10 mg/kg como inhibidor de DPP4 y se administró por vía oral (10 ml/kg). Se administró por vía oral agua purificada (10 ml/kg) como control.

25 Se usaron D-manitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 3 g/kg, melibiosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 6 g/kg o acesulfamo K (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 3 g/kg como edulcorante y se administró por vía oral (10 ml/kg). Se administró por vía oral agua purificada (10 ml/kg) como control.

Se ensayó la acción aumentadora del nivel de GLP-1 activo en sangre para los casos de uso combinado de inhibidor de DPP4 y cada tipo de edulcorante de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente (n= 5 animales por grupo).

30 Se muestran los resultados en las FIG. 4a, 4b y 4c y en la Tabla 2. Como se muestra en las FIG. 4a, 4b y 4c, los niveles de GLP-1 activo en plasma en los grupos dosificados con cada tipo de edulcorante y cada tipo de inhibidor de DPP4 demostraron valores mayores en comparación con los grupos de control (grupos dosificados con cada edulcorante solo) a cada uno de los 30, 60, 180 y 360 minutos después de la dosificación.

35 Además, como se muestra en la Tabla 2, los aumentos en los niveles de GLP-1 activo en plasma (aumentos de AUC) en los grupos dosificados con cada tipo de edulcorante y cada inhibidor de DPP4 demostraron valores significativamente mayores en comparación con los grupos de control (grupos dosificados con cada edulcorante solo o grupo dosificado con inhibidor de DPP4 solo).

40

Tabla 2

Edulcorante	Inhibidor de DPP4	Aumento de AUC del GLP-1 activo en plasma (pM·Hr) ^{a)}
(Agua purificada)	Sitagliptina (MK-0413) (10 mg/kg)	79 ± 1
D-manitol (3 g/kg)	Agua purificada	85 ± 1
	Sitagliptina (MK-0413) (10 mg/kg)	166 ± 9**
	Alogliptina (SYR-322) (1 mg/kg)	136 ± 7
	Compuesto A' (10 mg/kg)	170 ± 27**
Melibiosa (6 g/kg)	(Agua purificada)	95 ± 2
	Sitagliptina (MK-0413) (10 mg/kg)	218 ± 18**
	Alogliptina (SYR-322) (1 mg/kg)	172 ± 10*
	Compuesto A' (10 mg/kg)	228 ± 32**
Acesulfamo K (3 g/kg)	(Agua purificada)	51 ± 1
	Sitagliptina (MK-0413) (10 mg/kg)	148 ± 13**
	Vildagliptina (LAF237) (10 mg/kg)	199 ± 18**
	Saxagliptina (BMS-477118) (3 mg/kg)	174 ± 10**
	Compuesto A' (10 mg/kg)	142 ± 11**
	Compuesto B (10 mg/kg)	153 ± 14**

^{a)} Media ± error estándar (SEM), n=5, *p<0,05, **p<0,01 (diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiple de Dunnett).

5

Ejemplo 6- Efecto reductor del peso corporal por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (2)

(1) Procedimiento de ensayo:

10 [Ensayo reductor del peso corporal usando ratones DIO (con obesidad inducida por dieta):

Se llevó a cabo el ensayo de la misma manera que en (1) del ejemplo 3 anterior. Se usaron en el ensayo ratones C57BL/6J macho alimentados con dieta rica en grasas hasta la edad de 14 a 22 semanas.

15 Se usaron los animales de estudio en el ensayo después de agrupar primero según el peso corporal y el nivel de azúcar en sangre. Se administraron a los animales inhibidor de DPP4 de ensayo y edulcorante de ensayo con la alimentación durante hasta 15 días.

20 Se midieron los pesos corporales y la ingesta de alimento con el tiempo después del inicio de la administración de las sustancias de ensayo. Se llevaron a cabo los ensayos y análisis de los resultados de medida de la misma manera que en (1) del ejemplo 3 anterior. Además, en caso de observar un efecto reductor del peso corporal, se midió la composición corporal de la misma manera que en (1) del ejemplo 3 anterior.

(2) Resultados de ensayo:

25

Se usaron D-manitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), melibiosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) o acesulfamo K (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como edulcorante y se administró cada uno con la alimentación al 5 % p/p. Además, se administró compuesto A' como inhibidor de DPP4 con la alimentación a 10 mg/100 g. Se ensayó el efecto reductor del peso corporal para los casos de uso combinado de cada uno de estos edulcorantes e inhibidor de DPP4 de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente (n= 9 animales por grupo).

30

Se muestran los resultados en las FIG. 5a, 5b y 5c y en las Tablas 3-a, 3-b y 3-c. Como se muestra en las FIG. 5a, 5b y 5c, en los grupos dosificados tanto con inhibidor de DPP4 como con cada edulcorante (D-manitol, melibiosa o acesulfamo K), los pesos corporales se redujeron significativamente en comparación con el grupo de control en cada uno de los días 2 a 13 (o el día 12) después de la dosificación, y se observó un efecto reductor del peso corporal.

35

Por otro lado, no había cambios en el peso corporal en comparación con el grupo de control en el grupo dosificado con compuesto A' solo. Además, no había diferencias significativas en comparación con el grupo de control en los grupos dosificados con solo cada tipo de edulcorante (D-manitol, melibiosa o acesulfamo K).

40

Los datos obtenidos a los 13 días (o 12 días) después de la dosificación son como se muestran en las Tablas 3(a), 3(b) y 3(c).

45 Basándose en estos resultados, se pensó que los efectos sinérgicos reductores del peso corporal se obtenían por el uso combinado de cada tipo de edulcorante (D-manitol, melibiosa o acesulfamo K) e inhibidor de DPP4.

Tabla 3-a

Edulcorante	Inhibidor de DPP4	Ganancia de peso corporal después de 13 días (g) ^{a)}
-	-	2,2 ± 0,5
-	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	2,0 ± 0,3
D-manitol (administrado con la alimentación al 5 % p/p)	-	1,1 ± 0,5
D-manitol (Administrado con la alimentación al 5 % p/p)	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	0,2 ± 0,7*

^{a)} Media ± error estándar (SEM), n= 9, *p<0,05, **p<0,01 (diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiple de Dunnett)

5

Tabla 3-b

Edulcorante	Inhibidor de DPP4	Ganancia de peso corporal después de 13 días (g) ^{a)}
-	-	2,2 ± 0,5
-	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	2,0 ± 0,3
Melibiosa (administrada con la alimentación al 5 % p/p)	-	2,2 ± 0,2
Melibiosa (administrada con la alimentación al 5 % p/p)	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	0,9 ± 0,4*

^{a)} Media ± error estándar (SEM), n= 9, *p<0,05, **p<0,01 (diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiple de Dunnett)

Tabla 3-c

Edulcorante	Inhibidor de DPP4	Ganancia de peso corporal después de 12 días (g) ^{a)}
-	-	0,0 ± 0,2
-	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	0,6 ± 0,1
Acesulfamo K (administrado con la alimentación al 5 % p/p)	-	-0,5 ± 0,3
Acesulfamo K (administrado con la alimentación al 5 % p/p)	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	-1,0 ± 0,4*

10 ^{a)} Media ± error estándar (SEM), n= 9, *p<0,05, **p<0,01 (diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiple de Dunnett)

15 Además, como resultado de la medida de la composición corporal 15 días después de la dosificación en los grupos en que se usó D-manitol y acesulfamo K como edulcorantes, en el grupo dosificado tanto con compuesto A' como con D-manitol o el grupo dosificado tanto con compuesto A' como con acesulfamo K, no había cambios en la masa magra (g) en comparación con el grupo de control, mientras que solo la masa grasa (g) se reducía significativamente en comparación con el grupo de control.

20 Ejemplo 7- Efecto reductor del peso corporal por el uso combinado de inhibidor de DPP4 y edulcorante (3)

(1) Procedimiento de ensayo:

[Ensayo del efecto reductor del peso corporal usando ratones DIO (con obesidad inducida por dieta)]:

25 Se llevó a cabo el ensayo de la misma manera que en (1) del ejemplo 3 anterior. Se usaron en el ensayo ratones C57BL/6J macho alimentados con dieta rica en grasas alojados hasta las 16 semanas de edad. Se usaron los animales de estudio en el ensayo después de agrupar primero según el peso corporal. Se administraron a los animales inhibidor de DPP4 y edulcorante de ensayo con la alimentación durante hasta 15 días. Se midieron los pesos corporales y la ingesta de alimento con el tiempo después del inicio de la administración de las sustancias de ensayo.

(2) Resultados de ensayo:

35 Se usaron sorbitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) o eritritol (Wake Pure Chemical Industries, Ltd.) como edulcorante y se administró cada uno con la alimentación al 5 % p/p. Además, se administró el compuesto A' como inhibidor de DPP4 con la alimentación a 10 mg/100 g. Se ensayó el efecto reductor del peso corporal para los casos de uso combinado de cada uno de estos edulcorantes e inhibidor de DPP4 de acuerdo con el procedimiento descrito en (1) anteriormente (n = 7 animales por grupo).

5 Se muestran los resultados en la Tabla 4. Como se muestra en la Tabla 4, en los grupos dosificados tanto con inhibidor de DPP4 como con cada uno de los edulcorantes (sorbitol o eritritol), se observaron reducciones del peso corporal en comparación con el grupo de control. Además, no se observaron reducciones del peso corporal en comparación con el grupo de control en ensayos separados que implican el caso de administración de cada edulcorante (sorbitol o eritritol) solo.

Tabla 4

Edulcorante	Inhibidor de DPP4	Ganancia de peso corporal (g) ^{a)}	
		Después de 8 días	Después de 15 días
-	-	0,8 ± 0,3	1,9 ± 0,3
Sorbitol (administrado con la alimentación al 5 % p/p)	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	-0,7 ± 0,4*	0,8 ± 0,3
Eritritol (administrado con la alimentación al 5 % p/p)	Compuesto A' (administrado con la alimentación a 10 mg/100 g)	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,3

10 ^{a)} Media ± error estándar (SEM), n= 7, *p<0,05, **p<0,01 (diferencias significativas frente al grupo de control basadas en el procedimiento de comparaciones múltiple de Dunnett)

Aplicabilidad industrial

15 La composición farmacéutica, procedimiento terapéutico o preventivo o uso del mismo según la presente divulgación es útil para reducir el peso corporal y/o reducir la masa de grasa corporal en pacientes que padecen síntomas de obesidad, y es también útil para el tratamiento o la prevención de la obesidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la obesidad, que comprende la combinación de un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1, en la que el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 es un edulcorante seleccionado de los siguientes (1), (2), (3), (4) y (5):
- 10 (1) un sacárido seleccionado de fructooligosacárido y cestosa;
(2) xilosa;
(3) un oligosacárido seleccionado de melibiosa, rafinosa y xilooligosacárido;
(4) un alcohol de azúcar seleccionado de manitol, sorbitol, eritritol, maltitol y xilitol; y
(5) un edulcorante no sacárido seleccionado de acesulfamo K y sucralosa.
- 15 2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 es un edulcorante seleccionado de melibiosa, manitol, sorbitol, eritritol y acesulfamo K.
- 20 3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 es un edulcorante seleccionado de melibiosa, manitol y acesulfamo K.
- 25 4. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable además del inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y el edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1.
- 30 5. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una preparación combinada para uso simultáneo, separado, secuencial o continuo.
- 35 6. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en un procedimiento para el tratamiento de la obesidad mediante la reducción del peso corporal o la reducción de la masa de grasa corporal.
- 40 7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, en la que el procedimiento es para el tratamiento de la obesidad mediante la reducción del peso corporal o la reducción de la masa de grasa corporal en un paciente que padece síntomas de diabetes de tipo 2 y obesidad.
8. La composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 6 o 7, en la que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de (a) un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 y (b) un edulcorante que tiene una acción estimulante de la secreción de GLP-1 a un paciente, en la que la administración de (a) se lleva a cabo simultáneamente a la administración de (b), antes de la administración de (b) o después de la administración de (b).

Fig.1

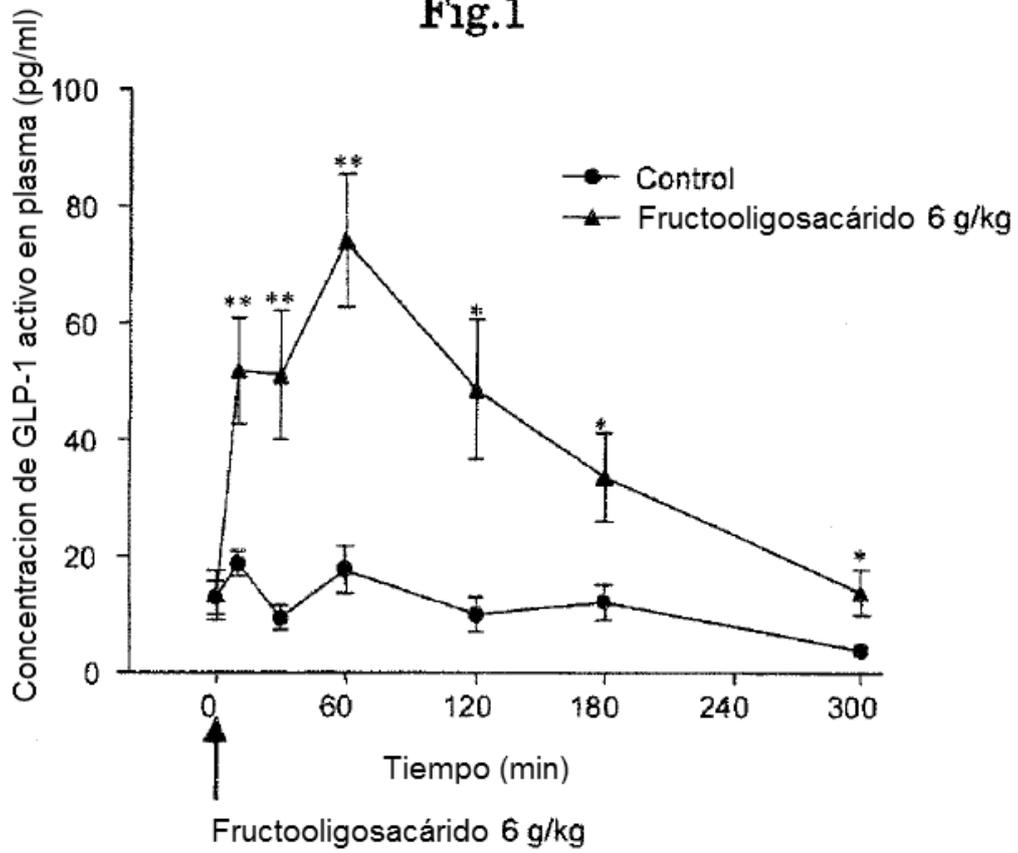


Fig.2

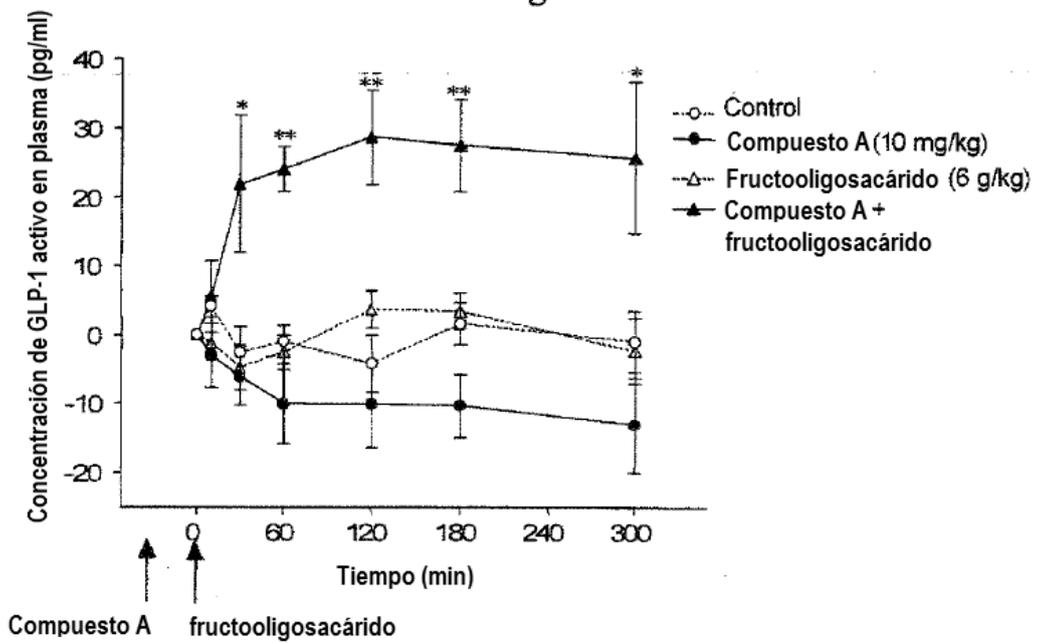


Fig.3

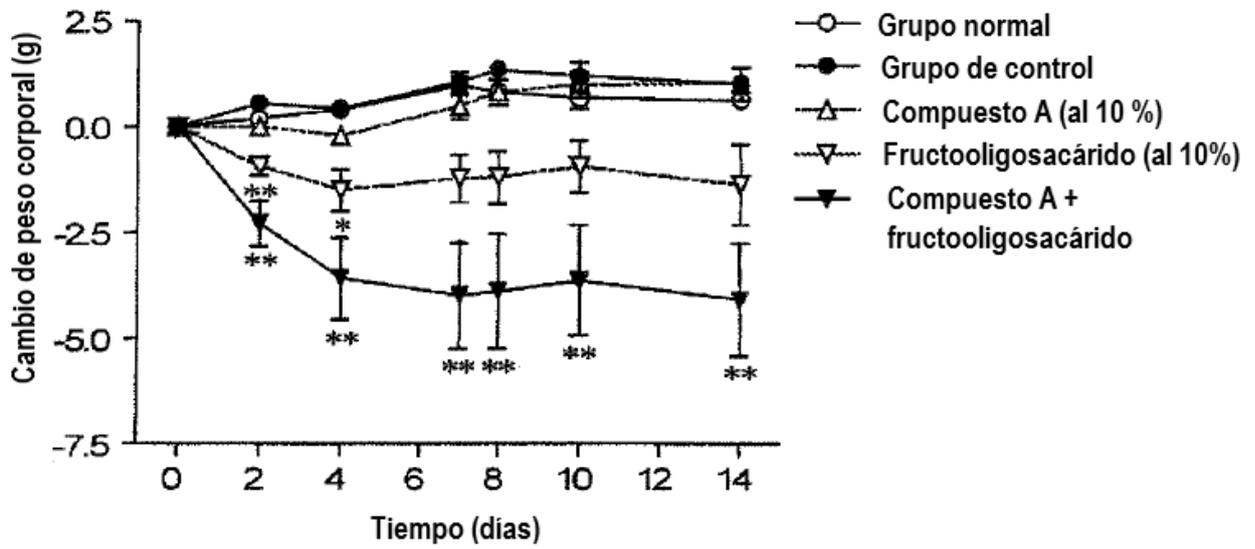


Fig.4a

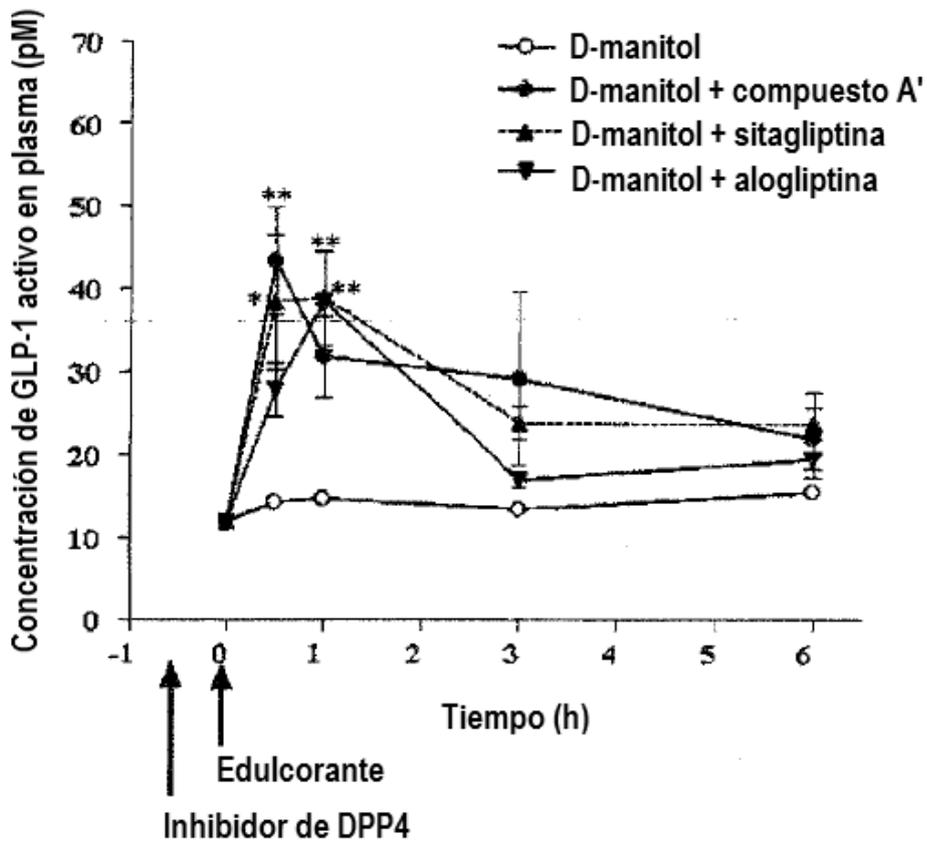


Fig.4b

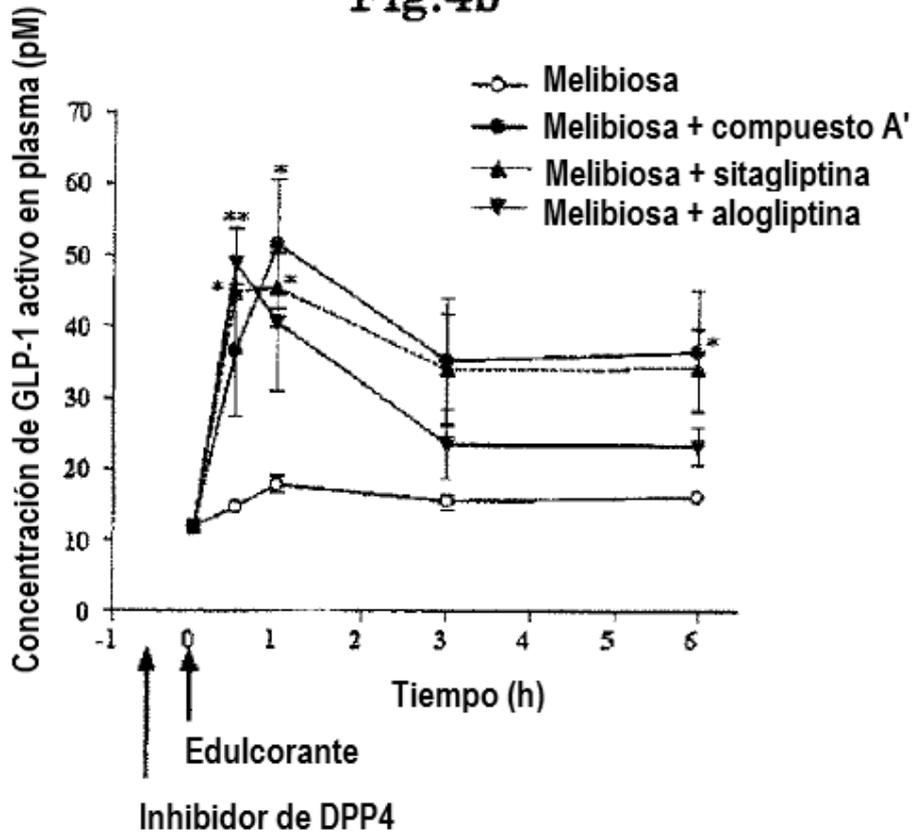


Fig.4c

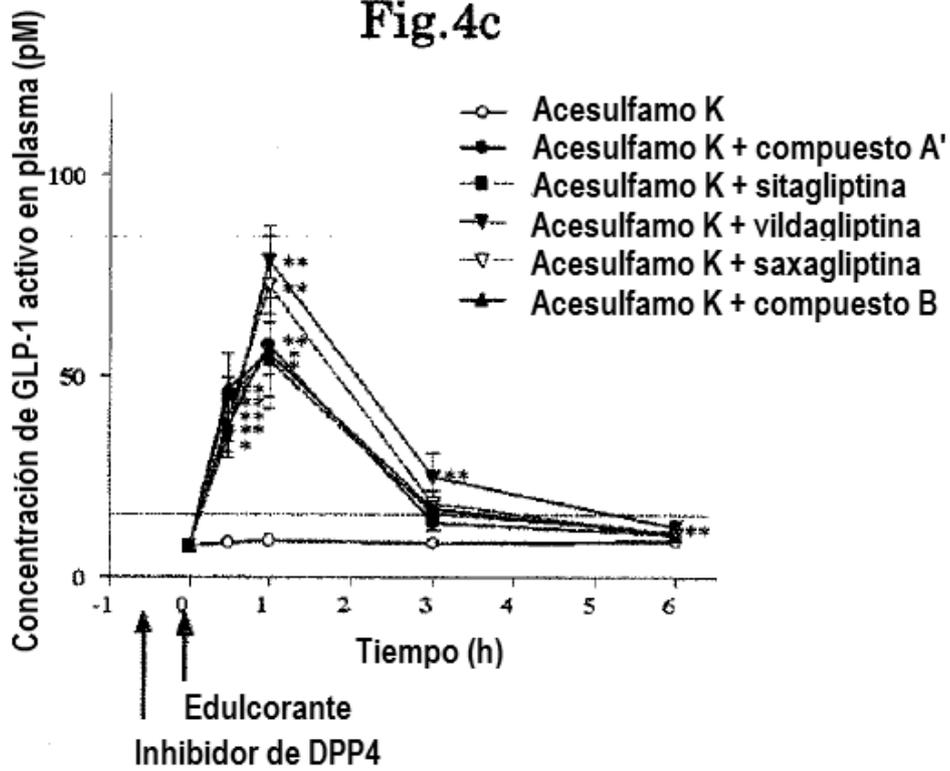


Fig.5a

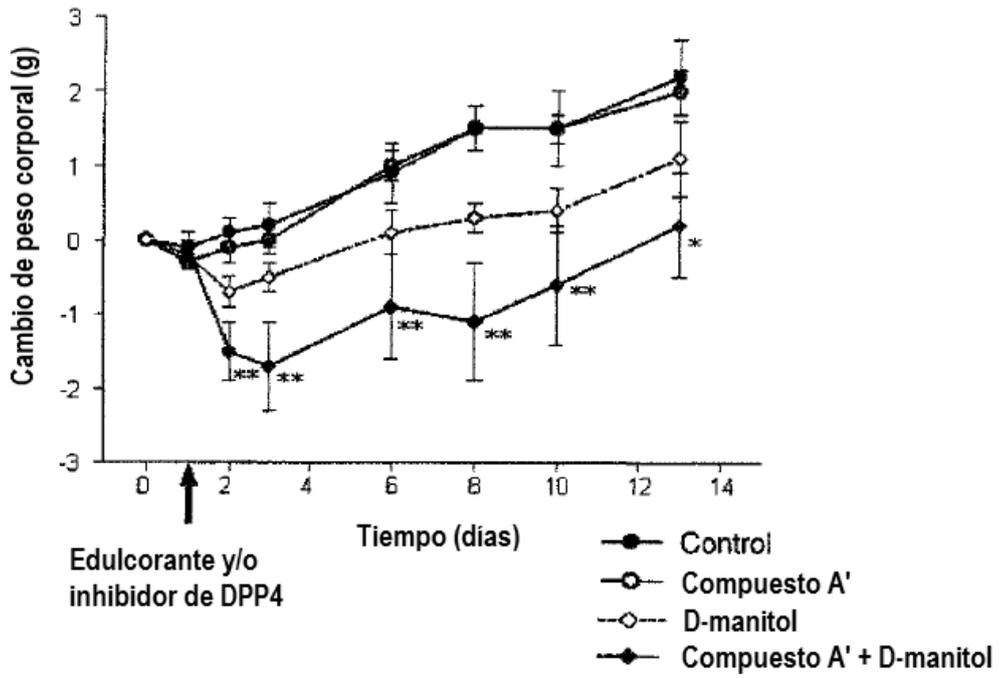


Fig.5b

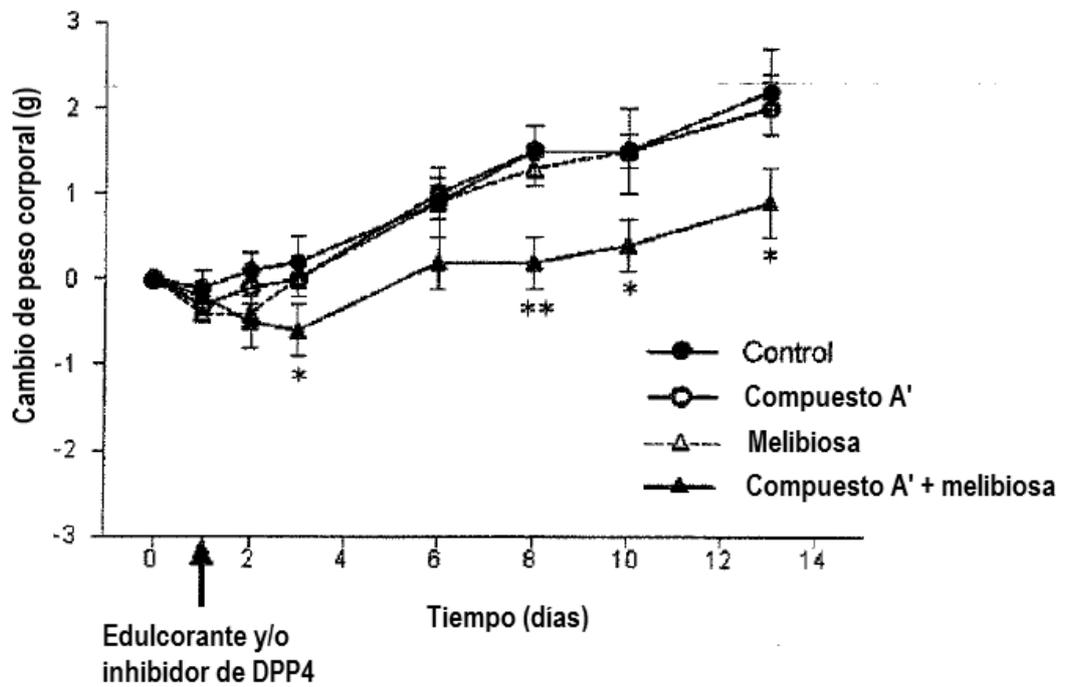


Fig.5c

