

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 751**

51 Int. Cl.:

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2012** **PCT/EP2012/052108**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012** **WO2012107476**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012** **E 12702288 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2672966**

54 Título: **Composición farmacéutica, métodos para tratamiento y sus usos**

30 Prioridad:

09.02.2011 EP 11153789

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, THOMAS;
GREMPER, ROLF y
MARK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 613 751 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica, métodos para tratamiento y sus usos

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 como se describe a continuación que es adecuado en el tratamiento o prevención de una o más condiciones seleccionadas de diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a glucosa, hiperglucemia y otras condiciones.

Adicionalmente la invención se refiere a métodos

- para el tratamiento de la diabetes mellitus;
- 10 - para el tratamiento de la diabetes mellitus, donde se requiere tratamiento con insulina o un agonista del receptor de GLP-1;
- para prevenir, identificar la progresión, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
- para prevenir, identificar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
- 15 - para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
- para prevenir, identificar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia alterada en ayunas, la resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a la diabetes mellitus tipo 2;
- 20 - para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un incremento en peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal;
- para prevenir, identificar, retrasar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica;
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- 25 - para prevenir, identificar la progresión de, retrasar o tratar la nueva aparición de diabetes después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (PTMS);
- para prevenir, identificar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluyendo enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte;
- para el tratamiento de hiperuricemia y las condiciones asociadas a la hiperuricemia;
- 30 - para tratar o prevenir cálculos renales;
- para tratar hiponatremia;

en pacientes en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 en combinación o de forma alternada o secuencialmente.

- 35 Además, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de SGLT2 para la fabricación de un medicamento para uso en un método como se ha descrito aquí anteriormente y de aquí en adelante.

Además, la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor de GLP-1 para la fabricación de un medicamento para su uso en un método como se ha descrito aquí anteriormente y de aquí en adelante.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención para uso en un método como se ha descrito aquí anteriormente y más adelante.

- 40 La invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención para la fabricación de un medicamento para uso en un método como se ha descrito aquí anteriormente y de aquí en adelante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 45 La diabetes tipo 2 es una enfermedad crecientemente prevalente que debido a una alta frecuencia de complicaciones está asociada con una reducción en la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, la diabetes tipo 2 es actualmente la causa más frecuente de pérdida de

visión en el adulto, fallo renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de diabetes tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de una larga duración de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 eventualmente fallarán en la terapia oral y se convertirán en dependientes de la insulina con la necesidad de inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de glucosa.

El UKPDS (Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido) demostró que el tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina dio como resultado solamente una limitada mejora del control glucémico (diferencia de HbA1c ~ 0.9%) en comparación con el tratamiento convencional. Además, incluso en pacientes dentro del tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioró significativamente con el tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células beta. De importancia, sin embargo, a pesar de este deterioro de la función de las células beta, el tratamiento glucémico intensivo se asoció con beneficios microvasculares a corto plazo (6 años) y beneficios macrovasculares a largo plazo (15 años). También se ha demostrado similar fenómeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, por ejemplo en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) donde una diferencia en la mediana de HbA1c (~ 1.9%) entre la terapia convencional y el grupo de terapia intensiva durante 6.5 años de estudio, condujo a reducciones significativas del riesgo relativo para las complicaciones microvasculares, mientras que los beneficios macrovasculares se observaron 11 años después de la DCCT, por ejemplo como se informó en el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), donde una reducción relativa de HbA1c en un 10% en un paciente en comparación con otro se asoció con una relación de riesgo de 0.80 para las complicaciones cardiovasculares. A pesar de tales efectos convincentes a largo plazo de la gestión glucémica muchos pacientes con diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 siguen siendo tratados inadecuadamente, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, tolerabilidad y dosificación inconveniente de las terapias antihiper glucémicas existentes.

La alta incidencia del fracaso terapéutico podría ser un factor importante en la alta tasa de complicaciones asociadas a hiperglucemia a largo plazo o daños crónicos (incluyendo complicaciones micro y macrovasculares tales como por ejemplo nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con tipo 2.

Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia con respecto al control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular mientras que al mismo tiempo muestra un perfil de seguridad mejorado.

Adicionalmente, la diabetes (en particular la diabetes tipo 2) es frecuentemente coexistente e interrelacionada con la obesidad y estas dos condiciones imponen conjuntamente un reto terapéutico particularmente complejo. Debido a los efectos de la obesidad sobre la resistencia a la insulina, la pérdida de peso y su mantenimiento es un objetivo terapéutico importante en individuos con sobrepeso u obesidad con prediabetes, síndrome metabólico o diabetes. Los estudios han demostrado que la reducción de peso en sujetos con diabetes tipo 2 se asocia con disminución de la resistencia a la insulina, mejoría de las medidas de glucemia y lipemia, y la reducción de la presión arterial. Se considera que el mantenimiento de la reducción de peso a más largo plazo mejora el control glucémico y previene las complicaciones diabéticas (por ejemplo, la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares o eventos). Por lo tanto, la pérdida de peso se recomienda para todos los individuos con sobrepeso u obesos que tienen o están en riesgo de diabetes. Sin embargo, los pacientes obesos con diabetes tipo 2 tienen mucha mayor dificultad para perder peso y mantener el peso reducido que la población general no diabética.

Por lo tanto, sigue siendo una necesidad en la técnica proveer terapias antidiabéticas eficaces, seguras y tolerables, particularmente para pacientes con diabetes obesos o con sobrepeso. Dentro de la administración de la epidemia dual de diabetes tipo 2 y obesidad ("diabesidad"), es un objetivo encontrar terapias que sean seguras, tolerables y efectivas en el tratamiento o prevención de estas enfermedades en conjunto, particularmente en el logro de la reducción de peso a largo plazo y mejorar el control glucémico.

Los fármacos antidiabéticos orales convencionalmente usados en terapia (tales como, por ejemplo, terapia de combinación de primera o segunda línea y/o monoterapia o terapia de combinación inicial o complementaria) incluyen, sin limitarse a ello, metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas y α -glucosidasas. Un efecto colateral de algunos de tales antidiabéticos orales es un aumento no deseado del peso corporal.

Los fármacos antidiabéticos no orales (típicamente inyectados) convencionalmente utilizados en terapia (tales como, por ejemplo, terapia de primera o segunda línea, y/o mono- o de combinación (inicial o complementaria) incluyen, sin estar restringidos a ellos, GLP-1 o GLP -1, e insulina o análogos de insulina. Una terapia de insulina puede dar como resultado un incremento del peso corporal del paciente.

Péptido-1 como glucagon (GLP-1) es una hormona secretada de células L enteroendocrinas del intestino en respuesta a los alimentos. La acción de GLP-1 está mediada a través del receptor de GLP-1 (GLP-1R). La administración exógena de GLP-1 a dosis farmacológicas da como resultado efectos beneficiosos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Sin embargo, el GLP-1 nativo está sujeto a una rápida degradación enzimática. Por ejemplo, el medicamento exendina-4 es un análogo de GLP-1 fabricado biotecnológicamente con una degradación

más lenta que el GLP-1 nativo. Un efecto colateral positivo en el tratamiento con exendina-4 es una reducción del peso corporal. La suspensión de una terapia con exendina-4 conduce a un incremento del peso corporal de nuevo.

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

La filtración renal y la retoma de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a la concentración de glucosa en plasma en estado estacionario y por lo tanto pueden servir como objetivo antidiabético. La retoma de la glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón procede a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLTs) localizados en las membranas del borde del cepillo en los tubuli a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos 3 isoformas de SGLT que difieren en su patrón de expresión así como en sus propiedades fisicoquímicas. SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 se expresa adicionalmente en otros tejidos como intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Bajo normoglicemia, la glucosa es completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de retoma del riñón se satura a concentraciones de glucosa superiores a 10 mM, lo que da como resultado a glucosuria (de ahí la noción de "diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede ser disminuida por la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la retoma de glucosa a partir del filtrado glomerular en la sangre conduciendo a una disminución en las concentraciones de glucosa en sangre y a la glucosuria.

OBJETIVO DE LA PRESENTE INVENCION

El objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular de diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para tratar pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Un objetivo adicional de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para mejorar el control glucémico en un paciente en necesidad del mismo, en particular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para mejorar el control glucémico en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para prolongar la duración de la eficacia de un agonista del receptor de GLP-1 administrado a un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para reducir la dosis requerida de agonista del receptor de GLP-1 en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para prevenir, lentificar o retrasar la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa en ayunas alterada (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico a la diabetes mellitus tipo 2.

Aún otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno a partir grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus, en particular la diabetes mellitus tipo 2.

Un objetivo adicional de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para reducir el peso o prevenir un incremento del peso en un paciente en necesidad del mismo.

Un objetivo adicional de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para mantener el peso, prevenir un incremento del peso o reducir la cantidad y/o la tasa de aumento de peso en un paciente en necesidad del mismo después de la terminación, discontinuación o interrupción de n tratamiento con un agonista del receptor de GLP1.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una nueva composición farmacéutica con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa alterada en ayunas en la sangre (IFG) y/o hiperglucemia, que tiene buenas o muy buenas propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas.

Objetivos adicionales de la presente invención resultan evidentes para el experto en la técnica mediante la descripción aquí anteriormente y en lo que sigue y por los ejemplos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Dentro del alcance de la presente invención se ha descubierto ahora que una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 como se define aquí, así como combinaciones farmacéuticas, composiciones o usos combinados o secuenciales de acuerdo con esta invención de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 como se define aquí tienen propiedades inesperadas y particularmente ventajosas, que las hacen adecuadas para el propósito de esta invención y/o para satisfacer una o más de las necesidades anteriores. En particular, se ha encontrado sorprendentemente que una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 conduce a una disminución más alta de glucosa en sangre en comparación con un tratamiento usando el agonista del receptor de GLP-1 o el inhibidor de SGLT2, solos. Por lo tanto, con el fin de alcanzar un cierto nivel de glucosa en sangre de línea base, la dosis del agonista del receptor de GLP-1 puede reducirse utilizando una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1. Adicionalmente, una administración de un inhibidor de SGLT2 puede prolongar la disminución de la glucosa en sangre en comparación con una administración del agonista del receptor de GLP-1 solo.

Por lo tanto, una combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 puede utilizarse ventajosamente para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, las complicaciones de la diabetes mellitus y de los estados de enfermedad vecinos.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende

- (a) un inhibidor de SGLT2, y
- (b) un agonista del receptor de GLP-1.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar la diabetes mellitus en un paciente, caracterizado porque se administra un agonista de un receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía, la isquemia tisular, el pie diabético, la arteriosclerosis, el infarto de miocardio, el síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, la apoplejía, la enfermedad arterial oclusiva periférica, la cardiomiopatía, el fallo cardíaco, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular, en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran al paciente un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente. En particular uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como hiperperfusión, proteinuria y albuminuria pueden ser tratados, su progresión disminuida o su inicio retrasado o prevenido. El término "isquemia tisular" comprende particularmente la macroangiopatía diabética, la microangiopatía diabética, la curación deteriorada de heridas y la úlcera diabética. Los términos "enfermedades micro- y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se usan indistintamente en esta solicitud.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir, lentificar la progresión de, retardar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional y diabetes relacionadas con la fibrosis quística en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 se administran, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencial, al paciente.

La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o condiciones relacionadas con tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir, lentificar, retardar o revertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), resistencia a la insulina y/o desde síndrome metabólico a diabetes tipo 2 Mellitus en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra al paciente un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente.

Como por el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se puede obtener una mejora del control glucémico en pacientes en necesidad del mismo, también pueden tratarse aquellas condiciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un nivel de glucosa en sangre incrementado.

- 5 Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles excesivos de glucosa en sangre no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, como la grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. En modelos animales usando un inhibidor de SGLT2 se puede observar que la pérdida de grasa representa la mayor parte de la pérdida de peso observada, mientras que no se observan cambios significativos en el contenido de agua corporal o proteína. Por lo tanto, ninguna ganancia de peso o incluso una reducción en el peso corporal es el resultado.
- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para reducir el peso corporal y/o grasa corporal o prevenir un incremento en el peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o grasa corporal en un paciente en necesidad del mismo caracterizado porque se administran un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de manera alternativa o secuencialmente, al paciente.
- 15 Mediante la administración de una combinación o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se puede reducir o inhibir una acumulación anormal de grasa ectópica, en particular del hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para prevenir, lentificar, retrasar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica, en particular del hígado, en un paciente en necesidad del mismo caracterizado porque se administran un agonista del receptor de GLP-1 y un
- 20 inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente. Las enfermedades o condiciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática se seleccionan particularmente del grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, Hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.
- 25 Usualmente, una terapia con un agonista del receptor de GLP-1 se asocia con una pérdida de peso corporal. Tal reducción de peso es de particular ventaja para los pacientes diabéticos que tienen sobrepeso u obesidad. Después de la terminación o discontinuación de dicha terapia el peso corporal aumenta usualmente de nuevo. Dicho incremento se puede prevenir o atenuar mediante una terapia con un inhibidor de SGLT2 que sigue a la terapia con un agonista del receptor de GLP-1. Por lo tanto, otro aspecto de la invención provee un método para la reducción de
- 30 peso, un método para la reducción de grasa corporal, un método para prevenir un aumento de peso corporal o un método para atenuar un incremento de peso corporal que comprende una administración de un agonista del receptor de GLP-1 En un paciente en necesidad del mismo seguido de una administración de un inhibidor de SGLT2 en dicho paciente. El paciente puede ser diagnosticado de que tiene diabetes, en particular la diabetes mellitus tipo 2, y el paciente puede ser diagnosticado de sobrepeso u obesidad. Alternativamente, se diagnostica que el paciente tiene
- 35 sobrepeso u obesidad, pero no se le diagnostica diabetes.
- Adicionalmente, la presente invención provee un método para reducir y mantener el peso corporal en un paciente en necesidad del mismo (particularmente paciente de diabetes tipo 2 que es obeso o que tiene exceso de peso) que comprende administrar una o más cantidades efectivas de un agonista del receptor de GLP-1 al paciente en un
- 40 primer periodo de tiempo seguido por la administración de una o más cantidades efectivas de un inhibidor de SGLT2 al paciente en un segundo periodo de tiempo. En el primer periodo de tiempo, se puede lograr una pérdida de peso considerable con una terapia usando el agonista del receptor de GLP-1. La terapia con el inhibidor de SGLT2 en el segundo periodo de tiempo que sigue al primer periodo de tiempo puede reemplazar la terapia con un agonista del receptor de GLP-1. En el segundo periodo de tiempo, se logra el control glucémico y el control del peso con las propiedades ventajosas del inhibidor de SGLT2.
- 45 Además, la presente invención provee un inhibidor de SGLT2 para la reducción del peso corporal, para la reducción de grasa corporal, para prevenir un incremento de peso corporal o para atenuar un incremento de peso corporal, en el que la administración del inhibidor de SGLT2 sigue a la terminación o discontinuación de un tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.
- Adicionalmente, la presente invención provee un método para tratar un trastorno metabólico, en particular de
- 50 diabetes mellitus y/o complicaciones asociadas con diabetes mellitus, en un paciente al que se diagnostica sobrepeso u obesidad, caracterizado por una primera terapia que comprende la administración de un agonista del receptor de GLP-1 al paciente seguido por una segunda terapia que comprende la administración de un inhibidor de SGLT2 al paciente. La primera y/o segunda terapia puede incluir la administración de uno o más medicamentos adicionales, por ejemplo agentes antidiabéticos.
- 55 Otro aspecto de la invención provee un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 son administrados, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (PTMS) en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para prevenir, lentificar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS incluyendo enfermedades y acontecimientos micro y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte en un paciente en necesidad del mismo caracterizado porque se administran al paciente un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente.

10 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es capaz de facilitar la disminución de los niveles en suero de urato total en el paciente. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar condiciones hiperuricémicas y asociadas con hiperuricemia, tales como por ejemplo gota, hipertensión y fallo renal, en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque un agonista de un receptor de GLP-1 y el inhibidor de SGLT2 se administran, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

15 La administración de una composición farmacéutica incrementa la excreción de glucosa en la orina. Este incremento en la excreción osmótica y la liberación de agua y la disminución de los niveles de urato son beneficiosos como tratamiento o prevención de cálculos renales. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se provee un método para tratar o prevenir cálculos renales en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para tratar hiponatremia, retención de agua e intoxicación con agua en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente. Mediante la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede ser posible revertir los efectos de la hiponatremia, la retención de agua y la intoxicación con agua actuando sobre el riñón para revertir la retención de agua y los desequilibrios electrolíticos asociados con estas enfermedades y trastornos.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un inhibidor de SGLT2 para la fabricación de un medicamento para

- tratamiento de la diabetes mellitus;

- prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;

30 - prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglicemia postprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes gestacional; o

- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o

40 - prevenir, lentificar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), la resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a la diabetes mellitus tipo 2; o

- prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejido, arteriosclerosis, Infarto del miocardio, apoplejía y enfermedad arterial oclusiva periférica; o

45 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un incremento del peso corporal y/o de la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal; o

- prevenir, lentificar, retrasar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o

50 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

- prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (PTMS);

- prevenir, identificar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS incluyendo enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte;

- tratamiento de la diabetes asociada con la fibrosis quística

- tratamiento de hiperuricemia y de condiciones asociadas a hiperuricemia;

5 - tratamiento o prevención de cálculos renales;

- tratamiento de la hiponatremia;

en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque el inhibidor de SGLT2 se administra, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, con un agonista del receptor de GLP-1.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un agonista del receptor de GLP-1 para la fabricación de un medicamento para

- tratamiento de la diabetes mellitus;

- prevenir, identificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;

15 - prevenir, identificar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o

- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o

20 - prevenir, identificar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), la resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a la diabetes mellitus tipo 2; o

- prevenir, identificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejido, arteriosclerosis, infarto del miocardio, apoplejía y enfermedad arterial oclusiva periférica; o

25 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un incremento del peso corporal y/o de la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal; o

- prevenir, identificar, retrasar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o

30 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque la insulina se administra, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, con un inhibidor de SGLT2.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para un método terapéutico y preventivo como se describe aquí anteriormente y de aquí en adelante.

DEFINICIONES

El término "ingrediente activo" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención significa el inhibidor de SGLT2 y/o la insulina de acción prolongada de acuerdo con la presente invención.

40 El término "índice de masa corporal" o "BMI" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de manera que el BMI tiene unidades de kg/m^2 .

El término "sobrepeso" se define como la condición en la que el individuo tiene un BMI mayor que o 25 kg/m^2 e inferior a 30 kg/m^2 . Los términos "sobrepeso" y "pre-obesos" se utilizan indistintamente.

45 El término "obesidad" se define como la condición en la que el individuo tiene un BMI igual o superior a 30 kg/m^2 . De acuerdo con una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse de la siguiente manera: el término "obesidad de clase I" es la condición en la que el BMI es igual o superior a 30 kg/m^2 pero inferior a 35 kg/m^2 ; El término "obesidad de clase II" es la condición en la que el BMI es igual o superior a 35 kg/m^2 pero inferior a 40 kg/m^2 ; El término "obesidad de clase III" es la condición en la que el BMI es igual o superior a 40 kg/m^2 .

- El término "obesidad visceral" se define como la condición en la que se mide una relación cintura-cadera superior o igual a 1.0 en hombres y 0.8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de pre-diabetes.
- El término "obesidad abdominal" se define usualmente como la condición en la que la circunferencia de la cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en los hombres, y es > 35 pulgadas o 94 cm en las mujeres. Con respecto a una etnicidad japonesa o pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como circunferencia de cintura $\geq$ 85 cm en hombres y $\geq$ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, comité investigador para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).
- El término "euglucemia" se define como la condición en la cual un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del rango normal, mayor de 70 mg/dL (3.89 mmol/L) y menos de 100 mg/dL (5.6 mmol/L). La palabra "ayuno" tiene el significado habitual como término médico.
- El término "hiperglucemia" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del rango normal, superior a 100 mg/dL (5.6 mmol/L). La palabra "ayuno" tiene el significado habitual como término médico.
- El término "hipoglucemia" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del rango normal, en particular por debajo de 70 mg/dL (3.89 mmol/L) o incluso por debajo de 60 mg/dL.
- El término "hiperglucemia postprandial" se define como la condición en la que un sujeto tiene una glucosa en sangre postprandial de 2 horas o una concentración de glucosa en suero mayor que 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- El término "glucosa alterada en sangre en ayunas" o "IFG" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa en suero en ayunas en un rango de 100 a 125 mg/dL (es decir, de 5.6 a 6.9 mmol/L), en particular superior a 110 mg/dL e inferior a 126 mg/dL (7.00 mmol/L). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor de 100 mg/dL, es decir, menor de 5.6 mmol/L.
- El término "tolerancia alterada a la glucosa" o "IGT" se define como la condición en la cual un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero postprandial de 2 horas mayor que 140 mg/dL (7.8 mmol/L) y menos de 200 mg/dL (11.11 mmol/L). La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en sangre o la concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas se puede medir como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de tomar 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre o una concentración de glucosa en suero postprandial de 2 horas menor de 140 mg/dL (7.8 mmol/L).
- El término hiperinsulinemia se define como la condición en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o en plasma en ayunas o postprandial elevada por encima de la de individuos normales sin resistencia a la insulina, con una relación cintura-cadera <1.0 (para los hombres) o <0.8 (para las mujeres).
- Los términos "sensibilizante a la insulina", "que mejora la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimos y se utilizan de manera intercambiable.
- El término "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren niveles de insulina circulantes en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford ES, et al., JAMA (2002) 287: 356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es la prueba de abrazadera euglucémico-hiperinsulinémico. La relación de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se encuentra resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población de base investigada (definición de la OMS). Más bien menos laboriosos que la prueba de la abrazadera son los llamados modelos mínimos en los cuales, durante una prueba intravenosa de la tolerancia de la glucosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y de éstos se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre la resistencia a la insulina hepática y periférica.
- Adicionalmente, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia se pueden cuantificar mediante la evaluación de la calificación de la "evaluación del modelo de homeostasis a resistencia a la insulina (HOMAIR)", un indicador fiable de resistencia a la insulina (Katsuki A, et Al., Diabetes Care 2001, 24: 362-5). También se hace referencia a los métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), de la relación de proinsulina intacta a insulina (Forst et al., Diabetes 2003, 52 (Suppl.1): A459) y a un estudio de abrazadera euglucémico. Además, los niveles en plasma de adiponectina pueden monitorizarse como un potencial sustituto de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina por la calificación del modelo de evaluación de homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P, y col., Diabet Med 1992; 9: 921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/mL})] \times \text{glucosa en plasma en ayunas } (\text{mmol/L}) / 22.5$$

Por regla, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, la concentración de triglicéridos del paciente se utiliza, por ejemplo, a medida que los niveles de triglicéridos se incrementan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

- 5 Los pacientes con predisposición para el desarrollo de IGT o IFG o diabetes tipo 2 son aquellos que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y por definición son resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina usualmente tiene sobrepeso u obesidad, pero esto no siempre es el caso. Si la resistencia a la insulina puede ser detectada, esta es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. Por lo tanto, puede ser que con el fin de mantener la homeostasia de la glucosa una persona tenga por ejemplo 2-3 veces mayor producción de insulina endógena que una persona sana, sin que esto de como resultado ningún síntoma clínico.

- 15 Los métodos para investigar la función de las células beta pancreáticas son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, a la hiperinsulinemia o a la resistencia a la insulina: una mejora de la función de las células beta puede ser medida por ejemplo determinando un índice HOMA para la función de las células beta (Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412 - 19), la relación de proinsulina intacta a insulina (Forst et al., Diabetes 2003, 52 (Suppl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa o una prueba de tolerancia alimenticia o empleando un estudio de pinza hiperglucémica y/ o un modelado mínimo después de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuentemente muestreada (Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest. 2001, 31: 380-81).

- 20 El término "prediabetes" es la condición en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de la diabetes tipo 2. La prediabetes extiende la definición de tolerancia alterada a la glucosa para incluir individuos con glucosa en sangre en ayunas dentro del rango normal alto ≥ 100 mg/dL (JB Meigs et al., Diabetes 2003; 52: 1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración elevada de insulina en plasma). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una seria amenaza a la salud se presenta en una declaración de posición titulada "La prevención o el retraso de la Diabetes tipo 2" emitida conjuntamente por la American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

- 25 Los individuos que tienen resistencia a la insulina son aquellos que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) presión arterial alta, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT o IFG o diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos calculando la calificación de HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la condición clínica en la que un individuo tiene una calificación HOMA-IR > 4.0 o una calificación HOMA-IR por encima del límite superior de la normal como se define para el laboratorio que realiza los ensayos de glucosa e insulina.

- 35 El término "diabetes de tipo 1" se define como la condición en la que un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o insulina, una concentración de glucosa en sangre en ayunas o glucosa en suero mayor que 125 mg/dL (6.94 mmol/L). Si se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en la sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11.1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o la insulina. En una prueba de tolerancia a la glucosa, se administran por vía oral 75 g de glucosa al paciente que se examina después de 10-12 horas de ayuno y se registra el nivel de azúcar en sangre inmediatamente antes de tomar la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla. La presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática puede observarse mediante la detección de autoanticuerpos de células de islotes circulantes ["diabetes mellitus tipo 1A"], es decir, al menos uno de: GAD65 [ácido glutámico descarboxilasa-65], ICA [célula de islote citoplasma], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína de tipo tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [zinc-transportador-8] o antiinsulina; u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos circulantes típicos [diabetes tipo 1 B], es decir, detectados a través de una biopsia pancreática o formación de imágenes). Típicamente existe una predisposición genética (por ejemplo, HLA, INS VNTR y PTPN22), pero esto no es siempre el caso.

- 40 El término "diabetes tipo 2" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dL (6.94 mmol/l). La medición de los valores de glucosa en sangre es un procedimiento estándar en el análisis médico de rutina. Si se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en la sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11.1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En una prueba de tolerancia a la glucosa, se administran por vía oral 75 g de glucosa al paciente que se examina después de 10-12 horas de ayuno y se registra el nivel de azúcar en sangre inmediatamente antes de tomar la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla.
- 50 En un sujeto sano, el nivel de azúcar en sangre antes de tomar la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dL de plasma, menos de 200 mg por dL 1 hora después de tomar la glucosa y menos de 140 mg por dL después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera como tolerancia anormal a la glucosa.

El término "diabetes mellitus de tipo 2 de etapa tardía" incluye pacientes con un fracaso secundario de fármaco, indicación de terapia con insulina y progresión a complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo nefropatía diabética, o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término "HbA1c" se refiere al producto de una glucosación no enzimática de cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por un experto en la técnica. En la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus el valor de HbA1c es de importancia excepcional. Como su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en la sangre y la vida de los eritrocitos, la HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en la sangre" refleja los niveles de azúcar en la sangre promedio de las 4-6 semanas precedentes. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está consistentemente bien ajustado por tratamiento intensivo de diabetes (es decir, < 6.5% de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí sola consigue una mejora promedio en el valor de HbA1c en el diabético del orden de 1.0 – 1.5%. Esta reducción del valor de HbA1c no es suficiente en todos los diabéticos para alcanzar el rango objetivo deseado de < 6.5% y preferiblemente < 6% de HbA1c.

El término "control glucémico insuficiente" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención significa un estado en el que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima del 6.5%, en particular por encima del 7.0%, incluso más preferiblemente por encima del 7.5%, especialmente por encima del 8%.

El "síndrome metabólico", también llamado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico", es un complejo de síndrome siendo la resistencia a la insulina la característica cardinal (Laaksonen DE, et al. J Epidemiol 2002; 156: 1070-7). De acuerdo con las directrices del ATP III/NCEP (Resumen Ejecutivo del Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) sobre Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto en la Sangre en Adultos (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497), el diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando tres o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

1. Obesidad abdominal, definida como circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres, y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres; o con respecto a una etnia japonesa o pacientes japoneses definidos como circunferencia de cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres;

2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL

3. colesterol HDL <40 mg/dL en los hombres

4. Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg (PAS ≥ 130 o DBP ≥ 85)

5. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 100 mg/dL

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

De acuerdo con una definición comúnmente utilizada, la hipertensión se diagnostica si la presión arterial sistólica (SBP) excede un valor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica (DBP) excede un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre de diabetes manifiesta se recomienda actualmente que la presión arterial sistólica se reduzca a un nivel por debajo de 130 mm Hg y la presión arterial diastólica se reduzca a menos de 80 mm Hg.

Las definiciones de NODAT (diabetes de nueva aparición después del trasplante) y PTMS (síndrome metabólico post-trasplante) siguen de cerca la de los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association para la diabetes tipo 2 y la de la International Diabetes Federation (IDF) y la de la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute para el síndrome metabólico. NODAT y/o PTMS se asocian con un mayor riesgo de enfermedades micro y macrovasculares y eventos, rechazo de injertos, infección y muerte. Se ha identificado una serie de factores predictores como factores de riesgo potenciales relacionados con NODAT y/o PTMS, incluyendo una edad superior al trasplante, sexo masculino, índice de masa corporal previo al trasplante, diabetes pretrasplante e inmunosupresión.

El término "diabetes gestacional" (diabetes del embarazo) denota una forma de la diabetes que se desarrolla durante el embarazo y usualmente cede de nuevo inmediatamente después del nacimiento. La diabetes gestacional se diagnostica mediante una prueba de detección que se lleva a cabo entre las semanas 24 y 28 del embarazo. Usualmente es una prueba simple en la que el nivel de azúcar en la sangre se mide una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este nivel de 1 h es superior a 140 mg/dL, se sospecha diabetes gestacional. La confirmación final puede obtenerse mediante una prueba estándar de tolerancia a la glucosa, por ejemplo con 75 g de glucosa.

El término "hiperuricemia" denota una condición de altos niveles séricos de urato total. En la sangre humana, la American Medical Association considera normales las concentraciones de ácido úrico entre 3.6 mg/dL (ca. 214 mmol/L) y 8,3 mg/dL (ca. 494 mmol/L). Los altos niveles séricos de urato total, o hiperuricemia, frecuentemente se

asocian con varias enfermedades. Por ejemplo, los altos niveles séricos de urato total pueden conducir a un tipo de artritis en las articulaciones conocidas como gota. La gota es una condición creada por una acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartilago articular de las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes debido a las concentraciones elevadas de los niveles de urato total en el torrente sanguíneo. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación de ácido úrico en la orina pueden dar como resultado la formación de cálculos renales cuando el ácido úrico o urato cristaliza en el riñón. Adicionalmente, los altos niveles séricos totales de urato se asocian frecuentemente con el llamado síndrome metabólico, incluyendo enfermedades cardiovasculares e hipertensión.

El término "hiponatremia" denota una condición de un balance positivo de agua con o sin déficit de sodio, que se reconoce cuando el sodio plasmático cae por debajo del nivel de 135 mml/L. La hiponatremia es una condición que puede ocurrir aisladamente en individuos que consumen demasiada agua; sin embargo, más frecuentemente la hiponatremia es una complicación de la medicación u otra condición médica subyacente que conduce a una disminución de la excreción de agua. La hiponatremia puede conducir a la intoxicación por agua, que ocurre cuando la tonicidad normal del fluido extracelular cae por debajo del límite seguro, debido a la retención del exceso de agua. La intoxicación por agua es un trastorno potencialmente fatal en la función cerebral. Los síntomas típicos de la intoxicación por agua incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza y malestar.

El término "inhibidor de SGLT2" en el ámbito de la presente invención se refiere a un compuesto, en particular a un derivado de glucopiranosilo, es decir, compuesto que tiene una unidad estructural de glucopiranosilo, que muestra un efecto inhibidor sobre el transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), en particular el SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 medido como IC₅₀ es preferiblemente inferior a 1000 nM, aún más preferiblemente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. Los valores de IC₅₀ de los inhibidores de SGLT2 están usualmente por encima de 0.01 nM, o incluso iguales o por encima de 0.1 nM. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 puede determinarse por métodos conocidos en la literatura, en particular como se describe en la solicitud WO 2005/092877 o WO 2007/093610 (páginas 23/24), que se incorporan aquí como referencia en su totalidad. El término "inhibidor de SGLT2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las respectivas formas cristalinas.

El término "insulina" en el alcance de la presente invención se refiere a la insulina y a los análogos de insulina que se utilizan en la terapia de pacientes, en particular humanos, que incluye insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulinas de zinc y análogos de insulina, incluyendo formulaciones de la misma, con perfiles de liberación modificados. En particular como se usa en la terapia de humanos. El término "insulina" en el alcance de la presente invención cubre los siguientes tipos de insulinas:

- insulinas de acción rápida,

- insulinas de acción corta,

- insulinas de acción intermedia,

- insulinas de acción prolongada, y mezclas de las mismas, por ejemplo mezclas de insulinas de acción rápida o de acción corta o rápida con insulinas de acción prolongada. El término "insulina" en el alcance de la presente invención cubre insulinas que se administran al paciente mediante inyección, vía infusión, incluyendo bombas, vía inhalación, vía oral, vía transdérmica u otras rutas de administración.

El término agonista del receptor de GLP-1 en el alcance de la presente invención incluye, sin limitarse, GLP-1 exógeno (natural o sintético), análogos de GLP-1 y otras sustancias (ya sean peptídicas o no peptídicas, por ejemplo, moléculas pequeñas) que promueven la señalización a través del receptor de GLP-1. El GLP-1 exógeno incluye GLP-1 natural y sintético, en particular GLP-1 humano. Los análogos de GLP-1 incluyen análogos de acción más larga que también son resistentes a o tienen una susceptibilidad reducida a la degradación enzimática, por ejemplo por DPP-4 y/o NEP 24.11.

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

Los términos "tratamiento profiláctico", "tratamiento preventivo" y "prevención" se usan indistintamente y comprenden un tratamiento de pacientes en riesgo para desarrollar una condición mencionada aquí anteriormente, reduciendo así dicho riesgo.

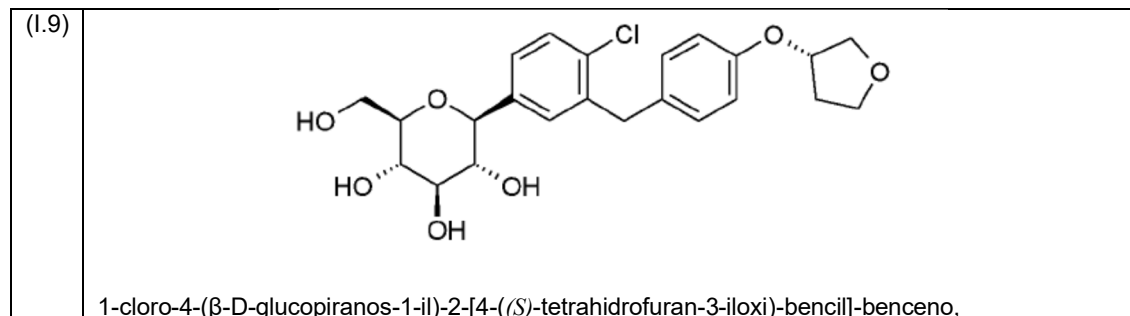
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la excursión de glucosa en ratas ZDF después de la administración de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1.

El inhibidor de SGLT2 es



5

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a un agonista del receptor de GLP-1, que incluye GLP-1 exógeno (natural o sintético), análogos de GLP-1 y otras sustancias (ya sean peptídicas o no peptídicas, por ejemplo moléculas pequeñas) que promueven la señalización a través del receptor de GLP-1.

- 10 Ejemplos de análogos de GLP-1 se seleccionan del grupo G2 que consiste en exenatida (exendina-4); exenatida LAR (formulación de liberación de acción prolongada de exenatida); liraglutida; taspoglutida; semaglutida; albiglutida; lixisenatida; dulaglutida; y el compuesto GLP-1 PEGilado que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la reivindicación 1 del documento WO 2006/124529 (cuya divulgación se incorpora aquí) y el derivado de GLP-1
- 15 que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 21 como se divulga en el documento WO 2009/020802 (cuya divulgación se incorpora aquí).

Ejemplos preferidos de agonistas del receptor de GLP-1 (análogos de GLP-1) de esta invención son exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, semaglutida, albiglutida, lixisenatida y dulaglutida, en particular exenatida (exendina-4).

- 20 Los análogos de GLP-1 tienen una identidad de secuencia típicamente significativa para GLP-1 (por ejemplo mayor que 50%, 75%, 90% o 95%) y pueden derivarse, por ejemplo por conjunción con otras proteínas (por ejemplo, albúmina o proteína de fusión IgG-Fc) o a través de modificación química.

- 25 A menos que se indique otra cosa, de acuerdo con esta invención se debe entender que las definiciones de los agentes activos (incluyendo los inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1) mencionados aquí anteriormente y de aquí en adelante también pueden contemplar sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, hidratos, solvatos y sus formas polimórficas. Particularmente, los términos de los agentes terapéuticos dados aquí se refieren a los fármacos activos respectivos. Con respecto a sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se hace referencia en particular a aquéllos a los que se hace referencia aquí.

- 30 En una realización, las combinaciones, composiciones, métodos y usos de acuerdo con esta invención se refieren a combinaciones en las que el inhibidor de SGLT2 y el agonista del receptor de GLP-1 se seleccionan preferiblemente de acuerdo con las entradas de la Tabla 1:

Tabla 1

compuesto (I.9)	Seleccionado del grupo G2
compuesto (I.9)	Exenatida
compuesto (I.9)	exenatida LAR
compuesto (I.9)	Liraglutida
compuesto (I.9)	Taspoglutida
compuesto (I.9)	Semaglutida
compuesto (I.9)	Albiglutida
compuesto (I.9)	Lixisenatida
compuesto (I.9)	Dulaglutida

En una realización particular (realización E), las combinaciones, composiciones, métodos y usos de acuerdo con esta invención se refieren a combinaciones en las que el inhibidor de SGLT2 es el compuesto de la fórmula (I.9).

La combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con esta invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como se describe aquí más adelante, en comparación con una monoterapia usando un inhibidor de SGLT2 o un agonista del receptor de GLP-1 solos. Adicionalmente, la combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con esta invención puede permitir una reducción de la dosis del agonista del receptor de GLP-1 en comparación con una monoterapia de dicho agonista del receptor de GLP-1. Con una reducción de la dosis del agonista del receptor de GLP-1 se pueden prevenir o atenuar cualquier efecto colateral asociado con la terapia usando dicho agonista del receptor de GLP-1. Una reducción de la dosis es beneficiosa para pacientes que de otro modo podrían sufrir potencialmente de efectos colaterales en una terapia usando una dosis más alta de uno o más de los ingredientes activos, en particular con respecto al efecto colateral causado por el agonista del receptor de GLP-1. Por lo tanto, la composición farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente invención, pueden mostrar menos efectos colaterales, haciendo de este modo la terapia más tolerable y mejorando el cumplimiento de los pacientes con el tratamiento. Además, la eficacia del agonista del receptor de GLP-1 puede prolongarse mediante un tratamiento combinado con un inhibidor de SGLT2. Por lo tanto, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones, por ejemplo, inyecciones subcutáneas o infusiones a través de una bomba, del agonista del receptor de GLP-1 puede prolongarse. Por ejemplo, en una terapia de combinación que emplea un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la invención, la dosis del agonista del receptor de GLP-1, la dosis del inhibidor de SGLT2, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones del agonista del receptor de GLP-1 y el intervalo de tiempo entre la aplicación del agonista del receptor de GLP-1 y el inhibidor de SGLT2 se eligen de tal manera que se provea un buen control glucémico al paciente durante un periodo de tiempo determinado, en particular durante 24 horas.

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y prevención en humanos, pero la composición farmacéutica también se puede usar en medicina veterinaria en mamíferos. En el alcance de esta invención, el término "paciente" abarca a los humanos adultos (edad de 18 años o más), adolescentes (de 10 a 17 años de edad) y niños (de 6 a 9 años de edad).

Como se ha descrito aquí anteriormente mediante la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular en vista del efecto del agonista del receptor de GLP-1 y de los inhibidores de SGLT2 en la misma, no puede resultar una ganancia en peso o incluso una reducción en el peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en necesidad de tal tratamiento o profilaxis que son diagnosticados de una o más de las condiciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad clase I, obesidad clase II, obesidad clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en los que un aumento de peso está contraindicado. Cualquier efecto de aumento de peso en la terapia, por ejemplo debido a la administración del tercer agente antidiabético, puede ser atenuado o incluso evitado de esta manera.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se provee un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma postprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente en necesidad de la misma que se diagnostica con tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG) con resistencia a la insulina, con síndrome metabólico y/o con diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2 caracterizada porque un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 como se ha definido aquí anteriormente y de aquí en adelante se administran, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se provee un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a dieta y ejercicio caracterizado por una administración de un agonista del receptor de GLP-1 y un inhibidor de SGLT2 como se define aquí anteriormente y de aquí en adelante, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, al paciente.

Se puede encontrar que usando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, se puede lograr una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1, por ejemplo a pesar de la máxima dosis recomendada o tolerada de monoterapia con el agonista del receptor de GLP-1.

Adicionalmente, la composición farmacéutica, los métodos y usos de acuerdo con esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes que son diagnosticados con una o más de las siguientes condiciones

(a) Obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal,

(b) nivel sanguíneo de triglicéridos ≥ 150 mg/dL,

(c) nivel de colesterol HDL en sangre <40 mg/dL en pacientes de sexo femenino y <50 mg/dL en pacientes de sexo masculino,

(d) una presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg y una presión arterial diastólica de 85 mm Hg,

(e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 100 mg/dL.

5 Se supone que los pacientes con diagnóstico de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre en ayunas alterada (IFG), con resistencia a la insulina y/o con síndrome metabólico sufren un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, como por ejemplo infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención puede dar como resultado una reducción de los riesgos cardiovasculares.

10 Adicionalmente, la composición farmacéutica, los métodos y usos de acuerdo con esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes después del trasplante de órganos, en particular aquellos pacientes que son diagnosticados con una o más de las siguientes condiciones

(a) una edad mayor, en particular superior a 50 años,

(b) género masculino;

15 (c) sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal,

(d) diabetes pretrasplante,

(e) terapia de inmunosupresión

Adicionalmente, la composición farmacéutica, los métodos y los usos de acuerdo con esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes que son diagnosticados con una o más de las siguientes condiciones:

20

(a) hiponatremia, en particular hiponatremia crónica;

(b) intoxicación por agua;

(c) retención de agua;

(d) concentración de sodio en plasma por debajo de 135 mmol/L.

25 Adicionalmente, la composición farmacéutica, los métodos y usos de acuerdo con esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes que son diagnosticados con una o más de las siguientes condiciones:

(a) niveles séricos elevados de ácido úrico, en particular superiores a 6.0 mg/dL (357 mmol/l);

(b) antecedentes de artritis gotosa, en particular artritis gotosa recurrente;

30 (c) cálculos renales, en particular cálculos renales recurrentes;

(d) una alta propensión a la formación de cálculos renales.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, en particular debido al inhibidor de SGLT2, presenta un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, un tratamiento de acuerdo con esta invención es ventajoso en aquellos pacientes para los que se recomienda una reducción de la dosis del agonista del receptor de GLP-1.

35 Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento a largo plazo o profilaxis de las enfermedades y/o condiciones como se describen aquí anteriormente y de aquí en adelante, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El término "a largo plazo" tal como se utiliza aquí anteriormente y de aquí en adelante, indica un tratamiento de o administración en un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor de 12 semanas, preferiblemente mayor de 25 semanas, incluso más preferiblemente mayor de 1 año.

40

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención provee un método para la terapia, preferiblemente terapia oral, para mejorar, especialmente la mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de etapa tardía, en particular en pacientes diagnosticados adicionalmente con sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal.

45

A menos que se indique otra cosa, la terapia de combinación de acuerdo con la invención puede referirse a terapia de primera línea, segunda línea o tercera línea, terapia de combinación inicial o de adición o terapia de reemplazo.

De acuerdo con una realización, el agonista del receptor de GLP-1 y el inhibidor de SGLT2 se administran en combinación, es decir, simultáneamente, por ejemplo en una única formulación o en dos formulaciones separadas o formas de dosificación, o de forma alternada o secuencialmente, por ejemplo sucesivamente en dos formulaciones separadas o formas de dosificación. Por lo tanto, la administración de un asociado de combinación, es decir, el inhibidor de SGLT2 o el agonista del receptor de GLP-1, puede ser anterior a, concurrente con, o subsecuente a la administración del otro asociado de combinación. En una realización, para la terapia de combinación de acuerdo con esta invención, el agonista del receptor de GLP-1 y el inhibidor de SGLT2 se administran en formulaciones diferentes o formas de dosificación diferentes. En otra realización, para la terapia de combinación de acuerdo con esta invención, el inhibidor de SGLT2 y el agonista del receptor de GLP-1 se administran en la misma formulación o en la misma forma de dosificación.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la presente invención, se provee una composición farmacéutica o combinación de dosis fija que comprende

a) un inhibidor de SGLT2 como se define aquí, y

b) un agonista del receptor de GLP-1 como se define aquí, y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Dentro del alcance de la presente invención, el inhibidor de SGLT2 se administra preferiblemente oralmente o mediante inyección, preferiblemente oralmente. El agonista del receptor de GLP-1 se administra preferiblemente por inyección, preferiblemente por vía subcutánea, o por infusión. Otras formas de administración son posibles y se describen de aquí en adelante.

Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención provee una composición farmacéutica, sistema o dispositivo de suministro para uso sistémico, en particular para administración por inyección o infusión, por ejemplo inyección subcutánea, que comprende

a) un inhibidor de SGLT2 como se define aquí, y, opcionalmente,

b) un agonista del receptor de GLP-1 como se define aquí,

y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la cantidad de inhibidor de SGLT2 y el agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con esta invención que se administrará al paciente y requerido para su uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará con la ruta de administración, la naturaleza y la gravedad de la condición para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y condición del paciente, medicación concomitante y será en última instancia a discreción del médico tratante. En general, sin embargo, el inhibidor de SGLT2 y el agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con esta invención se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que por su administración en combinación y/o alternación o secuencialmente, se mejore el control glucémico en el paciente que se va a tratar.

Para el tratamiento de hiperuricemia o las condiciones asociadas con hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiperuricemia sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento o la prevención de cálculos renales, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que sea suficiente para tratar o prevenir cálculos renales sin alterar la homeostasis de la glucosa plasmática del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento de la hiponatremia y condiciones asociadas, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que sea suficiente para tratar la hiponatremia o las condiciones asociadas sin alterar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia

En lo que sigue se describen el rango $\geq$ preferido de la cantidad del inhibidor de SGLT2, y el agonista del receptor de GLP-1 que se va a emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con esta invención. Estos rangos $\geq$ se refieren a las cantidades que se deben administrar por día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y pueden adaptarse en consecuencia con respecto a una administración 1 o 2 veces al día y con respecto a otras rutas de administración y con respecto a la edad del paciente. El rango $\geq$ de la dosificación y las cantidades se calculan para la unidad estructural activa individual. De manera ventajosa, la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención utiliza dosificaciones más bajas del inhibidor de SGLT2 individual y del agonista del receptor de GLP-1 individual usado en monoterapia o usado en terapéutica convencional, evitando así los posibles efectos colaterales adversos incurridos cuando dichos agentes se usan como monoterapias

En general, la cantidad de inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica, métodos y usos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el rango de 1/5 a 1/1 de la cantidad usualmente recomendada para una monoterapia usando dicho inhibidor de SGLT2.

El rango de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 está en el rango de 0.5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferiblemente de 1 a 50 mg por día. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas aquí anteriormente, en particular de 1 a 50 mg o de 1 a 25 mg. Las concentraciones particulares de dosificación (por ejemplo, por tableta o cápsula) son, por ejemplo, 1,2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25 o 50 mg del compuesto de fórmula (I), en particular del compuesto (I.9). La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir una, dos o tres veces al día, preferiblemente una vez al día.

En general, la cantidad del agonista del receptor de GLP-1 en la composición farmacéutica, métodos y usos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el rango de 1/5 a 1/1 de la cantidad usualmente recomendada para una monoterapia usando dicho agonista del receptor de GLP-1.

El agonista del receptor de GLP-1 se administra típicamente por inyección subcutánea, por ejemplo que varían desde una, dos, tres o más veces al día. Por ejemplo, el agonista del receptor de GLP-1 se administra por vía subcutánea a través de la inyección de aproximadamente 30 a 60 minutos antes de una comida. Las dosis y formas de dosificación adecuadas del agonista del receptor de GLP-1 pueden determinarse por una persona experta en la técnica.

La exenatida se administra usualmente una vez, dos veces o más veces, preferiblemente dos veces al día mediante inyección subcutánea con una dosis en el rango de 5 a 30 µg, particularmente de 5 a 20 µg, preferiblemente de 5 a 10 µg. Las concentraciones de dosificación específicas son por ejemplo 5 o 10 µg por administración. Un nombre comercial de exenatida es Byetta. Por ejemplo, la exenatida se administra dos veces al día mediante inyección subcutánea cada una de 5 µg. La terapia se continúa durante al menos un mes. La dosis puede aumentarse hasta 10 µg dos veces al día. El tiempo de cada inyección es preferiblemente de 60 minutos antes de una comida, por ejemplo antes de una comida por la mañana y antes de una comida en la noche.

La exenatida LAR se administra usualmente una vez por semana por inyección subcutánea (0.1-3 mg, particularmente de 0.5 mg a 2.0 mg, dosis específicas de 0.8 mg o 2.0 mg).

La liraglutida se administra usualmente una vez al día por inyección subcutánea (0.5-3 mg, particularmente de 0.5 mg a 2 mg, las concentraciones de dosificaciones específicas son de 0.6 mg, 0.9 mg, 1.2 mg o 1.8 mg).

La taspoglutida se administra usualmente una vez por semana por inyección subcutánea (1-30 mg, las concentraciones de dosificaciones específicas son de 1 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg o 30 mg).

La semaglutida se administra usualmente una vez por semana mediante inyección subcutánea (0.1-1.6 mg). La albiglutida se administra una vez por semana por inyección subcutánea (4-30 mg, las concentraciones de dosificaciones específicas son de 4 mg, 15 mg o 30 mg).

La lixisenatida se administra usualmente una vez al día por inyección subcutánea (10-20 µg, las concentraciones de dosificaciones específicas son de 10 µg, 15 µg o 20 µg).

La dulaglutida se administra usualmente una vez por semana por inyección subcutánea (0.25-3 mg, las concentraciones de dosificaciones específicas son de 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg o 3.0 mg).

En los métodos y usos de acuerdo con la presente invención, el agonista del receptor de GLP-1 y el inhibidor de SGLT2 se administran en combinación o de forma alternada o secuencialmente. El término "administración en combinación" significa que los ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o esencialmente al mismo tiempo. El término "administración en alternancia" significa que al principio se administra uno de los dos ingredientes activos, es decir, el inhibidor de SGLT2 o el agonista del receptor de GLP-1, y después de un período de tiempo el otro ingrediente activo, es decir, el agonista del receptor de GLP-1 o el inhibidor de SGLT2, por lo que este esquema de administración puede repetirse una o más veces. El período de tiempo entre la administración del primero y del segundo ingrediente activo puede estar en el rango de 1 minuto hasta 12 horas. La administración que está en combinación o en alternancia puede ser una, dos, tres o cuatro veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. El término "secuencialmente" significa que a un paciente el primer ingrediente activo, en particular el agonista del receptor de GLP-1, se administra al paciente una o más veces en un primer período de tiempo seguido por una administración del segundo ingrediente activo, en particular el inhibidor de SGLT2 que se administra al paciente una o más veces en un segundo período de tiempo. En otras palabras, el término "secuencialmente" incluye una primera terapia, en particular con el agonista del receptor de GLP-1, en un primer período de tiempo seguido por una segunda terapia, en particular con el inhibidor de SGLT2, en un segundo período de tiempo. Los períodos de tiempo pueden estar en un rango de uno a más días, una a más semanas o uno a más meses. De acuerdo con una realización, el primero y el segundo período de tiempo están en un rango de una a más semanas, en particular de uno a más meses. Una composición farmacéutica que está presente como una

forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente como un kit de partes, es útil en terapia de combinación para adaptarse de forma flexible a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

De acuerdo con una primera realización, un kit de partes preferido comprende

- 5 (a) un primer contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo contenedor que contiene una forma de dosificación que comprende el agonista del receptor de GLP-1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Un aspecto adicional de la presente invención es una fabricación que comprende la composición farmacéutica que está presente como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o inserto de empaque que comprende instrucciones de las formas de dosificación separadas que se van a administrar en combinación o de forma alternada o secuencialmente.

15 De acuerdo con una primera realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o inserto de empaque que comprende instrucciones de que el medicamento puede o va a ser administrado, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, con un medicamento que comprende un agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con la presente invención.

20 De acuerdo con una segunda realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o inserto de empaque que comprende instrucciones de que el medicamento puede o va a ser administrado, por ejemplo en combinación o de forma alternada o secuencialmente, con un medicamento que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención o con un medicamento que comprende tanto un inhibidor de SGLT2.

La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se puede presentar convenientemente en una dosis una vez al día o dividida administrada a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis por día.

25 La composición farmacéutica puede formularse para vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea) u otras rutas de administración en forma líquida o sólida. Se prefiere la administración oral del inhibidor de SGLT2. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente, en caso apropiado, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente
30 aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada. Ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto inhibidor de SGLT2 (1.9) se describen en el documento WO 2010/092126. Ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto inhibidor de SGLT2 (1.9) y linagliptina se describen en el documento WO 2010/092124.

35 Las formulaciones inyectables de los agonistas del receptor de GLP-1 de esta invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas de formulación conocidas, por ejemplo utilizando vehículos líquidos adecuados, que habitualmente comprenden agua estéril, y, opcionalmente, aditivos adicionales, por ejemplo para ayudar a la solubilidad o para la conservación o similares, para obtener soluciones o suspensiones inyectables.

40 La composición farmacéutica se puede formular en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, capsuletas, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, tabletas masticables, trocillos, tabletas efervescentes, gotas, tabletas de disolución rápida, tabletas orales de dispersión rápida, etc. Preferiblemente, la composición farmacéutica del inhibidor de SGLT2 está en forma de tabletas.

45 La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos preferidos deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la técnica.

50 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también se puede formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección en bolus o infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión en volumen pequeño o en envases de dosis múltiple con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo, obtenidos por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución, para su constitución
55 con un vehículo adecuado, por ejemplo estéril, agua libre de pirógenos, antes de su uso.

- Las formulaciones inyectables del agonista del receptor de GLP-1 y/o del inhibidor de SGLT2 de esta invención (particularmente para uso subcutáneo) pueden prepararse de acuerdo con técnicas de formulación conocidas, por ejemplo utilizando vehículos líquidos adecuados, que usualmente comprenden agua estéril, y, opcionalmente, aditivos adicionales tales como por ejemplo, conservantes, agentes de ajuste del pH, agentes reguladores, agentes isotónicos, auxiliares de solubilidad y/o surfactantes o similares, para obtener soluciones o suspensiones inyectables. Además, las formulaciones inyectables pueden comprender aditivos adicionales, por ejemplo sales, agentes modificadores de la solubilidad o agentes precipitantes que retardan la liberación de los fármacos. Además, las formulaciones del agonista del receptor de GLP-1 inyectables pueden comprender agentes estabilizantes. El componente agonista del receptor de GLP-1 de la combinación de acuerdo con la invención se administra preferiblemente por inyección (preferiblemente de manera subcutánea).
- Para detalles adicionales sobre formas de dosificación, formulaciones y administración de inhibidores de SGLT2 de esta invención y/o agonista del receptor de GLP-1 de esta invención, se hace referencia a la literatura científica y/o a documentos de patente publicados, particularmente a los citados aquí.
- Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) pueden empacarse en una variedad de maneras. Generalmente, un artículo para distribución incluye uno o más recipientes que contienen una o más composiciones farmacéuticas en una forma apropiada. Las tabletas se empaquetan típicamente en un empaque primario apropiado para una fácil manipulación, distribución y almacenamiento y para asegurar la estabilidad adecuada de la composición en contacto prolongado con el ambiente durante el almacenamiento. Los recipientes primarios para tabletas pueden ser botellas o empaques tipo blíster.
- Las soluciones para inyección pueden estar disponibles en formas de presentación adecuadas típicas tales como viales, cartuchos o plumas precargadas (desechables), que pueden ser empacadas adicionalmente.
- El artículo puede comprender además una etiqueta o inserto de empaque, que se refiere a instrucciones habitualmente incluidas en empaques comerciales de productos terapéuticos, que pueden contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o los insertos del empaque indican que la composición puede usarse para cualquiera de los propósitos descritos aquí anteriormente o de aquí en adelante.
- Las composiciones farmacéuticas y los métodos de acuerdo con esta invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y prevención de aquellas enfermedades y condiciones descritas aquí anteriormente en comparación con composiciones farmacéuticas y métodos que comprenden solamente uno de los dos ingredientes activos. Pueden observarse efectos ventajosos adicionales, por ejemplo con respecto a la eficacia, la concentración de dosificación, la frecuencia de dosificación, las propiedades farmacodinámicas, las propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, la conveniencia, el cumplimiento, etc.
- Los métodos para la fabricación de inhibidores de SGLT2 de acuerdo con esta invención y de sus profármacos son conocidos por los expertos en la técnica. Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con esta invención se pueden preparar usando métodos sintéticos como se describe en la literatura, incluyendo solicitudes de patente citadas aquí anteriormente. Métodos preferidos de fabricación se describen en los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548. Con respecto al compuesto preferido (1.9), se describe una forma cristalina ventajosa en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359, que se incorpora aquí en su totalidad.
- Con respecto a los agonistas del receptor de GLP-1, los métodos de síntesis son conocidos por el experto en la técnica y como se describe en la literatura científica y/o en documentos de patente publicados, particularmente en los citados aquí anteriormente.
- Los ingredientes activos, en particular el agonista del receptor de GLP-1, pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.
- Cualquiera de las combinaciones y métodos mencionados anteriormente dentro del alcance de la invención se puede probar mediante modelos animales conocidos en la técnica. A continuación, se describen experimentos in vivo que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente relevantes de composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención:
- Las composiciones farmacéuticas y los métodos de acuerdo con esta invención se pueden probar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Obesas Zucker (fa/fa) o ratas Obesas Diabéticas Zucker (ZDF). Además, se pueden probar en animales con diabetes inducida experimentalmente como las ratas HanWistar o las ratas Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.
- El efecto sobre el control glucémico de las combinaciones de acuerdo con esta invención se puede probar después de una dosificación individual del inhibidor de SGLT2 y del agonista del receptor de GLP-1 solo y en combinación en una prueba oral de tolerancia a la glucosa en los modelos animales descritos aquí anteriormente. El curso del tiempo de la glucosa en sangre se sigue después de un desafío de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones de acuerdo con la presente invención mejoran la excursión de glucosa en comparación con cada

monoterapia según se mide mediante la reducción de las concentraciones pico de glucosa o la reducción de AUC de glucosa. Además, después de una dosificación múltiple del inhibidor de SGLT2 y del agonista del receptor de GLP-1 solo y en combinación en los modelos animales descritos aquí anteriormente, el efecto sobre el control glucémico se puede determinar midiendo el valor de HbA1c en la sangre. Las combinaciones de acuerdo con esta invención pueden reducir la HbA1c en comparación con cada monoterapia.

La posible reducción de la dosis de uno o ambos inhibidores de SGLT2 y el agonista del receptor de GLP-1 se puede probar por el efecto sobre el control glucémico de dosis menores de las combinaciones y monoterapias en los modelos animales descritos aquí anteriormente. Las combinaciones de acuerdo con esta invención a las dosis más bajas pueden mejorar el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo mientras que las monoterapias a dosis más bajas no.

Un efecto superior de la combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista del receptor de GLP-1 de acuerdo con la presente invención sobre la regeneración y neogénesis de células beta puede determinarse después de una dosificación múltiple en los modelos animales descritos aquí anteriormente midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática, o midiendo el aumento de la masa de células beta mediante análisis morfológico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina glucostimulada en islotes pancreáticos aislados.

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el agonista del receptor de GLP-1 exendina-4 (1-39) en comparación con las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales relativos al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité de Ética federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Se realizó una prueba oral de tolerancia a la glucosa en ratas obesas diabéticas Zucker (ZDF) (ZDF/CRL-Lepr^{fa}) de 12 semanas de edad en ayunas durante la noche. Se obtuvo una muestra de sangre predosis mediante sangrado de la cola. La glucosa en sangre se midió con un glucómetro, y los animales fueron asignados al azar para glucosa en sangre (n = 5/grupo). Subsecuentemente, los grupos recibieron una administración individual oral de cualquier vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0.5%) o este vehículo que contenía el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo. Quince minutos más tarde, los grupos recibieron una inyección subcutánea individual de cualquier vehículo solo (solución salina fisiológica) o este vehículo que contenía exendina-4. Los animales fueron dosificados oralmente con glucosa (2 g/kg) 30 min después de la inyección subcutánea. La glucosa en sangre se midió en sangre de la cola 15 min, 30 min, 60 min, 90 min y 120 min después. La excursión de glucosa se cuantificó calculando la AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media $\pm$ S.E.M. La prueba t de Student de dos caras no pareada se utilizó para la comparación estadística de los grupos. Se consideró que un valor de $p < 0.05$ mostró una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 1. En ella "Cpd A" denota el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (compuesto (1.9)) a una dosis de 3 mg/kg. La exendina-4 se dosificó a 0.01 mg/kg. El término "Combinación A + Exendina-4" denota la combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y la exendina-4 en las mismas dosis. Los valores de P versus al control se indican por símbolos por encima de las barras. Los valores de P de la combinación versus las monoterapias se indican debajo de la figura (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$). El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo redujo la excursión de glucosa en un 57%, y la exendina-4 redujo la excursión de glucosa en un 40%. La combinación disminuyó la excursión de glucosa en la prueba oral de tolerancia a la glucosa en un 83%, y esta reducción en el AUC de glucosa fue estadísticamente significativa versus cada monoterapia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) un inhibidor de SGLT2, y
 - (b) un agonista del receptor de GLP-1,
- 5 sin un tercer agente antidiabético,
en el que el inhibidor de SGLT2 es 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y en el que la cantidad del inhibidor de SGLT2 es de 1 a 25 mg.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, semaglutida, albiglutida, lixisenatida y dulaglutida.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agonista del receptor de GLP-1 es exenatida o exenatida LAR.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial del inhibidor de SGLT2 y del agonista del receptor de GLP-1.
- 15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método para tratar una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2 y una enfermedad o condición que requiere tratamiento con insulina o un agonista del receptor de GLP-1 en un paciente.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método para tratar una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en
 - para tratar la diabetes mellitus;
 - para el tratamiento de la diabetes mellitus, donde se requiere tratamiento con insulina o un agonista del receptor de GLP-1;
 - para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
 - 25 - para prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
 - prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa en sangre en ayunas alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional, diabetes relacionada con la fibrosis quística; o
 - 30 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma postprandial y/o de la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - prevenir, lentificar, retrasar o revertir la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a la diabetes mellitus tipo 2; o
 - 35 - prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad arterial oclusiva periférica, cardiomiopatía, fallo cardíaco, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular; o
 - 40 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un incremento del peso corporal y/o de la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o de la grasa corporal; o
 - prevenir, lentificar, retardar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
 - 45 - para prevenir, lentificar, retrasar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

- prevenir, lentificar la progresión de, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después de trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico post-trasplante (PTMS);

- prevenir, lentificar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS incluyendo enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte;

5 - tratar la hiperuricemia y condiciones asociadas a hiperuricemia;

- tratar o prevenir cálculos renales;

- tratar la hiponatremia.

10 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método terapéutico para la reducción de peso, para la reducción de grasa corporal, para prevenir un incremento de peso corporal o para atenuar un incremento de peso corporal que comprende una administración del agonista del receptor de GLP-1 en un paciente en necesidad del mismo seguido por una administración del inhibidor de SGLT2 en dicho paciente.

15 8. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método terapéutico para la reducción del peso corporal, para la reducción de grasa corporal, para prevenir un incremento de peso corporal o para atenuar un incremento de peso corporal, en donde la administración del Inhibidor de SGLT2 sigue una terminación o discontinuación de un tratamiento con el agonista del receptor de GLP-1.

20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método para tratar un trastorno metabólico, en particular de diabetes mellitus y/o complicaciones asociadas con diabetes mellitus, en un paciente que es diagnosticado de estar en sobrepeso u obesidad, caracterizado por una primera terapia que comprende la administración del agonista del receptor de GLP-1 al paciente seguida por una segunda terapia que comprende la administración del inhibidor de SGLT2 al paciente

25 10. El inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S))-tetrahidrofuran-3-ilo]-bencil]-benceno para uso en un método terapéutico para reducir el peso corporal, para reducir la grasa corporal, para prevenir un incremento del peso corporal o para atenuar un incremento de peso corporal, en el que la administración del inhibidor de SGLT2 sigue a la terminación o discontinuación de un tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1 y en el que el inhibidor de SGLT2 se aplica una vez al día en una cantidad de 1 a 25 mg.

30 11. El inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S))-tetrahidrofuran-3-ilo]-bencil]-benceno para uso en un método para tratar Un trastorno metabólico, en particular de diabetes mellitus y/o complicaciones asociadas con diabetes mellitus, en un paciente que es diagnosticado de estar en sobrepeso u obesidad, caracterizado por una primera terapia que comprende la administración de un agonista del receptor de GLP-1 al paciente seguida por una segunda terapia que comprende la administración del inhibidor de SGLT2 al paciente y en la que el inhibidor de SGLT2 se aplica una vez al día en una cantidad de 1 a 25 mg.

Figura 1

