

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 396**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2011 PCT/US2011/037752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11149945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2011 E 11787250 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2576524**

54 Título: **Uso de metformina en combinación con un activador de glucoquinasa y composiciones que comprenden metformina y un activador de glucoquinasa**

30 Prioridad:

26.05.2010 US 348554 P

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**VTV THERAPEUTICS LLC (100.0%)
4170 Mendenhall Oaks Parkway
High Point, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M.M. y
VALCARCE-LÓPEZ, MARIA CARMEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 396 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

Uso de metformina en combinación con un activador de glucoquinasa y composiciones que comprenden metformina y un activador de glucoquinasa

Antecedentes de la invención

5 La diabetes se caracteriza por un metabolismo alterado de la glucosa y se manifiesta, entre otras cosas, por niveles elevados de glucosa en sangre (BG) en pacientes diabéticos no tratados. La diabetes generalmente se conoce como uno de dos tipos: diabetes tipo 1 (o diabetes mellitus insulino dependiente), que surge cuando los pacientes carecen de células β productoras de insulina en sus glándulas pancreáticas; y diabetes tipo 2 (o diabetes mellitus no insulino dependiente), que surge cuando los pacientes tienen una función de las células β deteriorada, además de una variedad de otras anomalías.

10 El tratamiento de la diabetes tipo 2 puede incluir la administración de agentes comunes que estimulan la función de las células β o que mejoran la sensibilidad tisular de los pacientes hacia la insulina. Se conocen diversos agentes para estimular la función de las células β , que incluyen, por ejemplo, sulfonilureas, tales como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y repaglinida. Se sabe que otros agentes mejoran la sensibilidad del tejido hacia la insulina, como la metformina.

15 Aunque tales agentes comunes son ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la terapia a menudo conduce a resultados insatisfactorios. En muchos pacientes, dichos tratamientos no normalizan los niveles de GS hasta el grado deseado, lo que aumenta el riesgo de que los pacientes adquieran más complicaciones diabéticas. Además, se sabe que estos tratamientos causan efectos adversos en muchos pacientes. Por ejemplo, las sulfonilureas pueden inducir hipoglucemia cuando se toman solas o en combinación con otras drogas. Y si bien la metformina no induce la hipoglucemia en la misma medida que las sulfonilureas, tiene otros efectos adversos. Por ejemplo, la metformina puede causar malestar gastrointestinal, donde la incidencia de dicha malestar puede aumentar con dosis más altas. El uso a largo plazo de metformina también puede causar un aumento en los niveles de homocisteína y puede llevar a una malabsorción de vitamina B12. La metformina también puede inducir la producción de lactato, lo que puede contribuir a la acidosis láctica en algunas poblaciones de pacientes.

20 En los últimos años, la metformina ha sido aprobada para su uso en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. Por ejemplo, la metformina se ha combinado con ciertas sulfonilureas, que incluyen glipizida y glibenclamida. La metformina también se ha combinado con agentes que estimulan los receptores de PPAR- γ , tales como la pioglitazona y la rosiglitazona, y con agentes que estimulan la liberación de insulina desde el páncreas, tal como la repaglinida.

25 Pero en cualquier terapia de combinación, la metformina aún puede exhibir efectos adversos, incluidos los descritos anteriormente. Por lo tanto, existe la necesidad de descubrir agentes que, cuando se usan con metformina, puedan exhibir un efecto sinérgico en el control glucémico, permitiendo de este modo que los sujetos reduzcan su toma diaria de metformina.

30 La glucoquinasa (GK) es una enzima que, entre otras cosas, facilita la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato. En los vertebrados, la fosforilación de glucosa mediada por GK ocurre típicamente en las células del hígado, el páncreas, el intestino y el cerebro. En cada uno de estos órganos, la GK puede desempeñar un papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos actuando como un sensor de glucosa, desencadenando cambios en el metabolismo o la función celular en respuesta a niveles crecientes y/o decrecientes de GS.

35 Los activadores de GK de molécula pequeña son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 porque pueden activar la GK y, por lo tanto, reducen indirectamente la demanda del cuerpo de insulina. El documento WO 2005/066145 describe nuevos compuestos que son útiles como activadores de GK y, por lo tanto, son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Entre los compuestos descritos se encuentran el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético y sus sales farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente como "Derivados de urea 1" o "UD1"). El ácido libre, ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético, se denomina en este documento "UD1-FA". El documento US 2008/0319028 A1 se refiere a dicitioalquilcarbamoilureas, que son activadores de la glucoquinasa y, por lo tanto, pueden ser útiles para la gestión, el tratamiento, control o tratamiento complementario de enfermedades, donde el aumento de la actividad de la glucoquinasa es beneficioso. El documento US 2009/0118501 A1 se relaciona con nuevos activadores de dicitioalquil urea glucoquinasa y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades. El documento US 2009/0105482 A1 describe compuestos y el uso de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades, p. ej., para el tratamiento de la diabetes tipo 2. El documento US 2007/0054897 se refiere a compuestos que son activadores de la glucoquinasa y, por lo tanto, pueden ser útiles para la gestión, el tratamiento, control o tratamiento complementario de enfermedades, donde el aumento de la actividad de la glucoquinasa es beneficioso.

Campo de la invención

La invención proporciona un activador de glucoquinasa (GK) en combinación con una cantidad subóptima de metformina, para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otras afecciones.

Breve resumen de la invención

5 La invención proporciona un activador de glucoquinasa (GK) en combinación con una cantidad subóptima de metformina para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados.

En un aspecto, la invención proporciona un activador de GK en combinación con una cantidad subóptima de metformina para usar en métodos para tratar la diabetes de tipo 2. En algunas realizaciones, el activador de GK y la metformina se administran simultáneamente, en formas de dosificación separadas o en la misma forma de dosificación. Pero en otras realizaciones, el activador de GK y la metformina no se administran necesariamente de manera simultánea, sino que se administran de acuerdo con una secuencia. En otras realizaciones, el activador GK o la metformina se administran posteriormente al otro, de modo que una cantidad de ambos está presente simultáneamente en el sujeto (como se determina, por ejemplo, mediante análisis de la sangre o el plasma sanguíneo del sujeto).

15 En otro aspecto, la invención proporciona un activador de GK en combinación con una cantidad subóptima de metformina para usar en métodos para disminuir la glucosa en sangre en un sujeto. En algunas realizaciones, el activador de GK y la metformina se administran simultáneamente, en formas de dosificación separadas o en la misma forma de dosificación. Pero en otras realizaciones, el activador de GK y la metformina no se administran necesariamente de manera simultánea, sino que se administran de acuerdo con una secuencia. En otras realizaciones, el activador de GK o la metformina se administran posteriormente al otro, de modo que una cantidad de ambos está presente simultáneamente en el sujeto (como se determina, por ejemplo, mediante el análisis de la sangre o el plasma sanguíneo del sujeto).

En otro aspecto, la invención proporciona una sal de metformina de un activador de GK, y composiciones farmacéuticas que comprenden dicha sal. En un aspecto adicional, la invención proporciona cualquiera de los métodos mencionados anteriormente, de manera que el método comprende administrar una sal de metformina de un activador de GK a un sujeto.

Las características y aspectos adicionales de la presente invención se describen a continuación.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 muestra un difractograma de PXR para una muestra que contiene una sal de metformina cristalina 1:1 de UD1-FA.

Descripción detallada de la invención**I. General**

En las primeras etapas, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden exhibir una capacidad decreciente de su páncreas para secretar suficiente insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre posprandiales. Al principio, los diabéticos tipo 2 pueden controlar la progresión de la enfermedad siguiendo restricciones dietéticas, tales como consumir alimentos con un bajo índice glucémico. Pero a medida que la enfermedad progresa, la dieta sola es insuficiente para controlar los niveles de glucosa en la sangre. Por lo tanto, la intervención médica se vuelve necesaria. En esta etapa (o incluso antes de esta etapa), los médicos pueden recetar un agente antidiabético oral para ayudar en el control glucémico. Los agentes antidiabéticos orales comunes incluyen, por ejemplo, sulfonilureas, tales como glibenclamida y biguanidas, tales como metformina.

Estos antidiabéticos comunes pueden tener efectos secundarios indeseables en ciertas poblaciones de pacientes, y también pueden no proporcionar niveles deseables de control glucémico. Por lo tanto, los científicos han seguido buscando compuestos que puedan reemplazar o complementar el uso de estos antidiabéticos comunes. Los activadores de glucoquinasa (GK) representan una clase de compuestos de este tipo.

45 La GK es una enzima que, entre otras cosas, facilita la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato. En los vertebrados, la fosforilación mediada por GK ocurre generalmente en las células del hígado, el páncreas, el intestino y el cerebro. En cada uno de estos órganos, la GK puede desempeñar un papel en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono actuando como un sensor de glucosa, desencadenando cambios en el metabolismo o la función celular en respuesta al aumento y/o disminución de los niveles de glucosa en sangre.

50 Los activadores de GK de molécula pequeña son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 porque pueden aumentar la tasa de fosforilación de la glucosa y, por lo tanto, reducir la cantidad de glucosa en la sangre. Por lo tanto, los activadores de GK disminuyen la demanda del cuerpo de insulina, especialmente después de la ingesta de alimentos. De esta forma, los activadores de GK proporcionan una opción de tratamiento alternativa para los diabéticos tipo 2 que de otra manera pueden tener dificultades para lograr un control glucémico efectivo.

Se conocen varios activadores de GK. Por ejemplo, el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético es un activador de GK. La preparación y el uso farmacéutico de este compuesto y sus sales se describen en el documento WO 2005/066145.

- 5 Como se describe con más detalle a continuación, se descubrió que los activadores de GK pueden exhibir un efecto sinérgico en la reducción de los niveles de glucosa en sangre cuando se administran en combinación con metformina. Los diabéticos tipo 2 a menudo toman metformina en grandes cantidades, como 1000-2500 mg de metformina al día. Véase Remington's, 21^a edición, pp. 1454-55 (2006). No se espera que la metformina tenga muchos efectos sobre la disminución de la glucosa cuando se administra en dosis más pequeñas. Id. en 1455 (téngase en cuenta que no se observan ciertos beneficios terapéuticos generalmente hasta que a un sujeto se le administra al menos 1000 mg diarios de metformina). Debido a que un activador de GK y la metformina pueden tener un efecto sinérgico, se puede administrar a un sujeto una cantidad más pequeña de metformina (por ejemplo, una cantidad subóptima) y lograr beneficios terapéuticos, tal como la reducción de la glucosa en sangre, que de otro modo solo se hubieran observado cuando se administran dosis más altas (que incluyen dosis prohibitivamente más altas) de metformina.
- 10
- 15 Por lo tanto, en al menos un aspecto, la invención proporciona el uso de un activador de glucoquinasa (GK) en combinación con metformina, para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y otras afecciones relacionadas. Tales condiciones relacionadas incluyen, pero no están limitadas a: síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos en los que la activación de GK es beneficiosa y complicaciones resultantes de la diabetes o asociadas con ella, que incluyen, entre otras, neuropatía, retinopatía, nefropatía y deterioro de la cicatrización de heridas.
- 20

II. Composiciones farmacéuticas

- 25 En algunas realizaciones de la invención, se puede incluir metformina y/o un activador de GK dentro de una composición farmacéutica. En algunas de tales realizaciones, una única composición farmacéutica comprende tanto metformina como un activador de GK. En algunas otras de tales realizaciones, se proporcionan dos o más composiciones farmacéuticas, donde al menos una composición farmacéutica comprende metformina y al menos otra composición farmacéutica comprende un activador de GK. Como se usa en este documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición sólida (por ejemplo, un polvo granulado) que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo (por ejemplo, metformina y/o un activador de GK) y al menos un vehículo, diluyente o excipiente, donde ninguno de los ingredientes es generalmente indeseable biológicamente en las cantidades administradas. En algunas realizaciones, la metformina y el activador de GK se incluyen en composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales también incluye un vehículo, diluyente, excipiente o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la metformina y el activador de GK están incluidos en la misma composición farmacéutica, que también incluye un vehículo, diluyente, excipiente o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable.
- 30
- 35

- Como se usa en este documento, la expresión "una mezcla de" o "una mezcla de los mismos" se refiere a cualquier mezcla de dos o más materiales y/o composiciones que estarían abarcadas dentro de la lista que sigue o precede a la frase, respectivamente. La frase no se refiere a ningún tipo particular de mezcla. Por lo tanto, la "mezcla" no es necesariamente una mezcla íntima, una mezcla homogénea, etc. Además, la "mezcla" no necesita contener un representante de cada elemento en la lista. Por ejemplo, si una composición comprende "A, B, C, o una mezcla de los mismos", el término contempla mezclas de A y B (sin presencia de C), mezclas de B y C (sin presencia de A), mezclas de A y C (sin presencia de B), así como mezclas de A, B y C. Como ilustración adicional, supongamos que A, B o C definen categorías genéricas (por ejemplo, un polisorbato), donde, por ejemplo, A¹ y A² son especies o subgéneros abarcados por el género A. En ese caso, si una composición comprende "A, B, C o una mezcla de los mismos", el término también contempla mezclas de A¹ y A² (donde no están presentes B ni C en la mezcla).
- 40
- 45

Metformina

- La diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica a menudo se denomina metformina o 1,1-dimetilbiguanida. La metformina puede existir como una base libre, o puede formar sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tales como una sal de hidrocioruro (por ejemplo, una sal de monohidrocioruro). Véase Remington's, 21^a edición, pp. 1454-55 (2006). Como se usa en este documento, el término "metformina" no está limitado a la base libre, sino que también incluye sales de metformina, tales como sales farmacéuticamente aceptables de metformina, sales de hidrocioruro de metformina y una sal de monohidrocioruro. Como se usa en el presente documento, el término "1,1-dimetilbiguanida" se refiere únicamente a la base libre a menos que el texto indique expresamente que también se contemplan las formas saladas.
- 50
- 55

La metformina puede incluirse en cualquier forma de dosificación adecuada. Por ejemplo, la metformina puede existir en un polvo, una tableta, una cápsula y similares. Dichas formas de dosificación pueden, en algunas realizaciones, también incluir recubrimientos especializados, matrices y similares para dar efecto a una liberación

sostenida, una liberación entérica de liberación controlada, etc. En algunas realizaciones, la metformina puede existir en una forma de dosificación con el activador de GK selectivo de hígado, UD1.

5 Como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un ácido libre o una base libre que no son biológicamente indeseables y generalmente se preparan
 10 haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. El término puede usarse en referencia a cualquier compuesto, incluyendo 1,1-dimetilbiguanida, y un activador de GK (que tiene una funcionalidad de ácido libre o base libre), etc. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: Acetato, Bencenosulfonato, Benzoato, Bicarbonato, Bisulfato, Bitartrato, Borato, Bromuro, Edetato de Calcio, Camsilato, Carbonato, Cloruro, Clavulanato, Citrato, Dihidrocloreuro,
 15 Edetato, Edisilato, Estolato, Esilato, Fumarato, Gluceptato, Gluconato, Glutamato, Glicilarsanilato, Hexilresorcinato, Hidrabamina, Hidrobromuro, Hidrocloruro, Hidroxinaftoato, Yoduro, Isetionato, Lactato, Lactobionato, Laurato, Malato, Maleato, Mandelato, Mesilato, Metilbromuro, Metilnitrato, Metilsulfato, Maleato de Monopotasio, Mucato, Napsilato, Nitrato, N-metilglucamina, Oxalato, Pamoato (Embonato), Palmitato, Pantotenato, Fosfato/Difosfato, Poligalacturonato, Potasio, Salicilato, Sodio, Estearato, Subacetato, Succinato, Tanato, Tartrato, Teoclato, Tosilato,
 20 Trietioduro, Trimetilamonio y Valerato. Cuando está presente un sustituyente ácido (por ejemplo, en un activador de GK), tal como -COOH, se pueden formar las sales de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio y similares, para usar como la forma de dosificación. Cuando un grupo básico está presente (por ejemplo, en un activador de GK o 1,1-dimetilbiguanida), tal como amino o un radical heteroarilo básico, tal como piridilo, una sal ácida, tal como hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, pirovato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, e incluyen ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Stephen M. Berge, y col., Journal of Pharmaceutical Science, vol. 66 (1), pp. 1-19 (1977).

Activadores de GK

25 Como se usa en el presente documento, un "activador de GK" es un compuesto que activa la actividad de GK en un sujeto mamífero, tal como un ser humano, en respuesta directa o indirecta a la presencia del compuesto, o un metabolito del mismo, en el sujeto. El documento WO 2005/066145 proporciona una lista no limitativa de compuestos que son activadores de GK. El activador de GK es una molécula pequeña, tal como una molécula que tiene un peso molecular entre 200 amu y 2000 amu, o entre 200 amu y 1200 amu, o entre 200 amu y 800 amu. Además, los activadores de GK pueden activar GK siempre que esté presente GK, pero algunos pueden ser
 30 selectivos para cierta actividad de GK en ciertos sistemas u órganos. Para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y trastornos relacionados, generalmente se está preocupado con la activación de GK en el páncreas y/o el hígado. En la presente invención, el activador de GK es un activador de GK selectivo del hígado, lo que significa que el activador de GK aumenta directa o indirectamente la utilización de glucosa en el hígado a dosis que no inducen un aumento sustancial en la secreción de insulina por el páncreas en respuesta a glucosa (p. ej., menos de un 25% de aumento, o menos de un 15% de aumento, o menos de un 10% de aumento, o menos de un 5% de aumento, o
 35 menos de un 3% de aumento en la secreción de insulina por el páncreas en respuesta a la glucosa). El activador de GK es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapia de combinación

40 En la invención, la metformina se administra en combinación con el activador de GK selectivo del hígado, UD1. La administración es típicamente para un sujeto, tal como un ser humano, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

45 Como se usa en el presente documento, "administrar" o "administración" significa introducir, tal como para introducir en un sujeto un compuesto o composición. El término no se limita a ningún modo específico de administración, y puede incluir, por ejemplo, la administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intracisternal, administración mediante técnicas de infusión, administración transdérmica, administración oral, administración nasal y administración rectal. Además, dependiendo del modo de administración, la administración puede ser llevada a cabo por varias personas, que incluyen, por ejemplo, un profesional de la salud (por ejemplo, un médico, una enfermera, etc.), un farmacéutico o el sujeto (es decir, la auto-administración).

50 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratando" o "tratamiento" puede referirse a uno o más de: retrasar el progreso de una enfermedad, trastorno o afección; controlar una enfermedad, trastorno o condición; retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno o condición; mejorar uno o más síntomas característicos de una enfermedad, trastorno o condición; o retrasar la recurrencia de una enfermedad, trastorno o afección, o sus síntomas característicos, según la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección y sus síntomas característicos.

55 Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a cualquier mamífero tal como, pero no limitado a, seres humanos, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, ratas, perros, gatos y primates tales como chimpancés, gorilas y monos rhesus. En una realización, el "sujeto" es un ser humano. En otra realización, el "sujeto" es un ser humano que exhibe uno o más síntomas característicos de una enfermedad, trastorno o afección. En otra realización, el "sujeto" es un ser humano que tiene una enfermedad, trastorno o afección en la que está implicado GK. El término

"sujeto" no requiere que se tenga un estado particular con respecto a un hospital, clínica o centro de investigación (por ejemplo, como paciente ingresado, participante en el estudio o similar).

Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con", cuando se usa, por ejemplo, en el contexto de administrar un compuesto en combinación con otro compuesto, no pone límite al método, modo, forma, etc. de la administración, siempre que la administración dé como resultado que ambos compuestos estén simultáneamente biológicamente disponibles para un sujeto (por ejemplo, presentes en el plasma sanguíneo) en un punto común en el tiempo.

Como se indicó anteriormente, la metformina se administra en combinación con el activador de GK selectivo del hígado, UD1. En algunas de tales realizaciones, la metformina y UD1 se administran simultáneamente, por ejemplo, por administración oral. Por ejemplo, metformina y UD1 se administran en una forma de dosificación común, donde la forma de dosificación comprende tanto metformina como UD1. En otro ejemplo, la metformina y UD1 se administran en dos o más formas de dosificación que se administran aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, en menos de 30 minutos, o en menos de 15 minutos, o en menos de 10 minutos, o en menos de 5 minutos, o en menos de 2 minutos entre sí), donde al menos una forma de dosificación comprende metformina y otra forma de dosificación comprende UD1. En tales realizaciones adicionales, la metformina y UD1 se administran de forma secuencial, preferiblemente por administración oral. Por ejemplo, la metformina o UD1 pueden administrarse con una separación de 30 minutos, o con una separación de aproximadamente 1 hora, o con 2 horas de diferencia, o con 4 horas de diferencia, o con aproximadamente 8 horas de diferencia, o con aproximadamente 12 horas de diferencia, cuando se administra una metformina antes que UD1, o viceversa. Incluso en tales realizaciones adicionales, la metformina o UD1 se administran subsecuentemente entre sí, siempre que la administración dé como resultado que ambos compuestos estén biológicamente disponibles simultáneamente para un sujeto (por ejemplo, presentes en el plasma sanguíneo) en un punto común en el tiempo. Por ejemplo, uno puede administrarse aproximadamente 30 minutos después, o aproximadamente 1 hora después, o aproximadamente 2 horas después, o aproximadamente 4 horas después, o aproximadamente 8 horas después, o aproximadamente 12 horas después de la administración del otro.

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas, descritas en este documento, pueden envasarse en una forma para administración oral como unidades discretas (es decir, formas de dosificación), tales como cápsulas, tabletas, bolsitas y similares. La preparación de las composiciones sólidas en formas destinadas a administración oral está dentro de la capacidad de cualquier experto en la técnica, incluida la selección de ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables de los grupos enumerados anteriormente con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica, por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

En algunas realizaciones, la administración de metformina en combinación con UD1 puede incluir la administración de una forma de dosificación que comprende metformina y UD1. En algunas realizaciones adicionales, la administración de metformina en combinación con UD1 puede incluir la administración de dos o más formas de dosificación, donde al menos una forma de dosificación comprende metformina y otra forma de dosificación comprende UD1.

Cantidades de dosificación

En realizaciones de la invención, se administra una cantidad de UD1 a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con metformina. La cantidad de UD1 administrada puede variar dependiendo de varios factores, incluidos, entre otros, el peso del sujeto, la naturaleza y/o el alcance de la enfermedad del sujeto, etc. En algunas realizaciones, UD1, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en combinación con metformina, en una cantidad que varía de 10 mg/día a 1000 mg/día, o de 25 mg/día a 800 mg/día, o de 37 mg/día a 750 mg/día, o de 75 mg/día a 700 mg/día, o de 100 mg/día a 600 mg/día, o de 150 mg/día a 500 mg/día, o de 200 mg/día a 400 mg/día. En algunas realizaciones adicionales, UD1, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en combinación con metformina, en una cantidad de aproximadamente 100 mg/día, o aproximadamente 200 mg/día, o aproximadamente 300 mg/día, o aproximadamente 400 mg/día, o aproximadamente 500 mg/día. Incluso en algunas realizaciones adicionales, UD1, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en combinación con metformina, en una cantidad terapéuticamente efectiva. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de UD1 que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico, paciente u otro clínico, que incluye la reducción o el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

Como monoterapia, la metformina se puede administrar a sujetos humanos en cantidades entre 1000 mg/día y 2500 mg/día. Véase Remington's, 21ª edición, pp. 1454-55 (2006). En dosis más pequeñas, la metformina puede ofrecer beneficios terapéuticos insignificantes cuando se administra como monoterapia. Id. en 1455. En realizaciones de la invención, UD1, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con una cantidad de metformina. En algunas realizaciones, la cantidad de metformina administrada a un sujeto (por ejemplo, un ser

humano) varía de 350 mg/día a 850 mg/día, o de 400 mg/día a 750 mg/día. En algunas realizaciones adicionales, la cantidad de metformina administrada a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) es aproximadamente 250 mg/día, o aproximadamente 350 mg/día, o aproximadamente 500 mg/día, o aproximadamente 600 mg/día, o aproximadamente 700 mg/día, o aproximadamente 750 mg/día, o aproximadamente 850 mg/día.

- 5 En la invención, el activador de GK selectivo del hígado, UD1, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con una cantidad subóptima de metformina. Como se usa en el presente documento en referencia a la metformina, una "cantidad subóptima" es una cantidad que es menor que una cantidad terapéuticamente eficaz como monoterapia en un sujeto típico (por ejemplo, un sujeto humano, o un sujeto humano que padece diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1, o un sujeto humano que necesita control glucémico). En algunas de
10 tales realizaciones, la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de 10 mg/día a aproximadamente 850 mg/día, o de 37 mg/día a 750 mg/día, o de 50 mg/día a 700 mg/día, o de 75 mg/día a 600 mg/día, o de 100 mg/día a 500 mg/día.

III. Uso en tratamiento

- 15 En otro aspecto, la descripción proporciona el activador de GK selectivo de hígado, UD1, en combinación con metformina, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

- 20 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un activador de glucoquinasa en combinación con una cantidad subóptima de metformina para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. El activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran al sujeto simultáneamente. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran, de modo que uno se administra subsecuentemente al otro.

- 25 En otro aspecto, la descripción proporciona el activador de GK selectivo del hígado, UD1, en combinación con metformina, para su uso en la reducción de la glucosa en sangre en un sujeto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

- 30 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un activador de glucoquinasa en combinación con una cantidad subóptima de metformina para su uso en la reducción de la glucosa en sangre en un sujeto. El activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran al sujeto simultáneamente. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran, de modo que uno se administra subsecuentemente al otro.

- 35 En otro aspecto, la descripción proporciona el activador de GK selectivo de hígado, UD1, en combinación con metformina, para su uso en aumentar o potenciar la eficacia terapéutica (en términos de efecto reductor de glucosa potenciado) de metformina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

- 40 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso en potenciar la eficacia terapéutica de la metformina. El activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran al sujeto simultáneamente. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la cantidad subóptima de metformina se administran, de modo que uno se administra subsecuentemente al otro. En algunas realizaciones, la metformina se administra como una cantidad subóptima de metformina.

- 45 En otro aspecto, la descripción proporciona el activador de GK selectivo del hígado, UD1, en combinación con metformina, para su uso en el tratamiento de una afección de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores, en donde la condición se selecciona del síndrome metabólico, la intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación de GK es beneficiosa o complicaciones derivadas o asociadas con la diabetes, que incluyen, entre otras, neuropatía, retinopatía, nefropatía y deterioro de la cicatrización de heridas.
50

IV. Composiciones farmacéuticas que contienen metformina y un activador de GK

- 55 En un aspecto adicional de la descripción, el activador de GK selectivo de hígado, UD1, se puede incluir en una composición farmacéutica con una cantidad subóptima de metformina. En algunas realizaciones, la UD1 y la metformina están entremezcladas, opcionalmente en presencia de al menos otro vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, de modo que la UD1 y la metformina están distribuidas homogéneamente por toda la composición. En otras realizaciones, una composición farmacéutica comprende tanto UD1 como metformina, y

opcionalmente al menos otro vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el UD1 y la metformina no se distribuyen homogéneamente por toda la composición.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona una composición farmacéutica de un activador de glucoquinasa, una cantidad subóptima de metformina y al menos un vehículo, excipiente, diluyente o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos. El activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la metformina se distribuyen homogéneamente a través de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el activador de glucoquinasa y la metformina no se distribuyen homogéneamente a través de la composición farmacéutica.

Como un ejemplo no limitante, la composición puede ser una composición sólida que comprende un gránulo de dos capas, donde una capa en el gránulo está enriquecida en UD1 y la otra capa en el gránulo está enriquecida en metformina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye gránulos que incluyen UD1 y metformina. Dichos gránulos se pueden preparar mediante cualquier método de granulación adecuado conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a, diversas técnicas de granulación en seco y granulación en húmedo. Además, el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula de los gránulos se pueden ajustar de acuerdo con técnicas conocidas para lograr perfiles de liberación, disolución y similares. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden cada uno UD1 y metformina. En algunas de tales realizaciones, al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 1 mm. Además, en algunas de tales realizaciones, al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90%, o al menos el 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 1 μm y 500 μm .

Los gránulos pueden ser homogéneos o heterogéneos. Los gránulos homogéneos pueden tener una distribución igual de uno o ambos de UD1 y metformina, a lo largo de cada gránulo. Alternativamente, los gránulos pueden ser heterogéneos, de modo que algunas porciones de cada gránulo tengan una concentración de UD1 más alta que otras porciones. La mayor concentración de UD1 y/o metformina se puede lograr en una variedad de métodos, tales como, por ejemplo, a través de capas. Los gránulos pueden incluir una o más capas, donde cada capa puede incluir el UD1 o la metformina, o una combinación de los dos. Por ejemplo, una capa puede incluir el UD1 y otra capa, la metformina. Alternativamente, una capa puede incluir el UD1 en combinación con la metformina a una concentración, y una segunda capa tanto del UD1 como la metformina en una segunda concentración.

En algunas realizaciones, al menos una parte de los gránulos tiene una composición tal que el UD1 y la metformina se distribuyen homogéneamente a lo largo de cada gránulo con esa porción. En algunas realizaciones, al menos una porción de los gránulos tiene una composición tal que cada gránulo en esa porción tiene al menos dos capas, en donde una capa está enriquecida en el UD1 y la otra capa está enriquecida en metformina.

En cualquier realización en la que se incluyen metformina y/o UD1 en una composición farmacéutica, tales composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar recubiertos por las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. Nos. 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Sales de metformina

En otro aspecto, la invención proporciona una sal entre un activador de GK y metformina, donde el activador de GK tiene al menos un grupo ácido, tal como, por ejemplo, un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$. El activador de GK es UD1. En general, la relación estequiométrica entre la metformina y el UD1 es de 1:1. La invención no requiere que esté presente ninguna cantidad particular de la sal; un solo emparejamiento entre un ion UD1 y un contraion de metformina es suficiente. Cantidades más grandes de la sal pueden estar presentes, sin embargo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, al menos 5%, o al menos 10%, o al menos 20%, o al menos 40%, o al menos 60%, o al menos 80%, o al menos 90%, o al menos 95% de UD1 está presente en una composición como una sal con metformina (basado en el número total de moles de UD1 presentes en la composición). En algunas realizaciones adicionales, al menos 5%, o al menos 10%, o al menos 20%, o al menos 40%, o al menos 60%, o al menos 80%, o al menos 90%, o al menos 95 % de la

metformina está presente en una composición como una sal con UD1 (basado en el número total de moles de metformina presentes en la composición). Las sales entre UD1 y metformina no necesitan tener ninguna estructura cristalina particular o grado de cristalinidad. La preparación de tales sales se describe en los ejemplos a continuación.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de metformina del activador de GK selectivo de hígado, UD1, y que comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. En algunas de tales realizaciones, la composición farmacéutica también puede comprender cantidades adicionales de metformina y/o UD1.

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona una sal de un catión molecular y un anión molecular, donde el catión molecular es un catión de 1,1-dimetilbiguanida y el anión molecular es un anión de un activador de glucoquinasa. El activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica de la sal descrita anteriormente y al menos un vehículo, excipiente, diluyente o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En cualquiera de los métodos de tratamiento anteriormente mencionados, la administración de metformina y UD1 puede llevarse a cabo, en todo o en parte, administrando una sal de metformina de UD1.

V. EJEMPLOS

Ejemplo 1: Tratamiento de ratones ob/ob diabéticos con UD1 y metformina

20 Antes del tratamiento, los ratones se asignaron a cuatro grupos en función de los niveles de glucosa basales y el peso corporal (n = 10 para cada grupo). Cada grupo de ratones se dosificó con uno de los siguientes: (1) una sustancia de control; (2) 75 mg/kg de UD1; (3) 100 mg/kg de metformina (Met); o (4) 75 mg/kg de UD1 y 100 mg/kg de metformina (Met). La glucosa post-prandial se midió en puntos de tiempo de 1, 3, 5, 7 y 9 horas después de la dosificación. La Tabla 1 muestra los niveles medios de glucosa (en mg/dL) para cada grupo en los puntos de tiempo recitados. (Las desviaciones estándar para las 10 mediciones fueron en general inferiores al 10-15% del nivel medio medido de GS.) La última fila de la Tabla 1 muestra el cambio en los niveles de glucosa (en términos de reducción de glucosa) para cada grupo (relativo al control) en el transcurso de las 9 horas, medido como AUC durante 0-9 horas (en horas-mg/dL).

Tabla 1

Tiempo (horas)	Control (mg/dL)	UD1 (mg/dL)	Met (mg/dL)	Met + UD1 (mg/dL)
0	388	391	389	393
1	433	321	357	213
3	366	254	334	115
5	461	376	459	171
7	447	382	501	222
9	452	394	484	285
AUC 0-9 h				
	Control (h-mg/dL)	UD1 (h-mg/dL)	Met (h-mg/dL)	Met + UD1 (h-mg/dL)
	0	-748	-39	-2027

30 Como es evidente a partir del AUC durante 0-9 horas, la terapia de combinación del activador de GK (UD1) con una cantidad subóptima de metformina condujo a un efecto reductor de la glucosa que excede un efecto simplemente aditivo de reducción de la glucosa. Por lo tanto, los resultados muestran un beneficio sinérgico en ratones ob/ob en términos de reducción de glucosa para la combinación de UD1 y una cantidad subóptima de metformina.

Ejemplo 2. Preparación de una sal de metformina de UD1

Se disolvió NaOH (0,8 g) en agua (20 ml) y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadió hidrocloreto de 1,1-dimetilbiguanida (3,6 g) y se agitó para obtener una solución transparente. La solución resultante se añadió a una suspensión de ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético (UD1) (9,1 g) en etanol (80 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió transparente en 3-5 minutos. Los volátiles se evaporaron para obtener un jarabe, que se disolvió en etanol (100 ml) y luego se concentró. Se obtuvo precipitado blanco cuando se eliminaron aproximadamente 50 ml de compuestos volátiles por evaporación. Este precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener una sal de 1,1-dimetilbiguanida del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético. Los espectros de ¹H RMN registrados en DMSO-d₆ indicaron que el precipitado contenía el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético y 1,1-dimetilbiguanida en una proporción de 1:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,85 (t, 3 H), 1,05-2,15 (m, 20 H), 2,92 (s, 6 H), 3,18 (m, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 3,34 (t, 2 H), 3,45 (ancho, 1H), 7,1 (ancho, protones NH), 7,21 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3. PXRD de una sal de metformina de UD1

La Figura 1 muestra el difractograma de PXRD para una muestra que contiene una sal cristalina 1:1 de metformina y UD1-FA. Los datos se recogieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert Prop utilizando radiación incidente Cu-Kα usando una fuente Optix larga y de foco fino. Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el software X'Pert Pro Data Collector (v. 2.2b). Antes del análisis, la calibración se llevó a cabo utilizando la posición del pico Si 111. La muestra física se intercaló entre películas de 3 μm de espesor, se analizó en geometría de transmisión y se rotó para optimizar las estadísticas de orientación. Se utilizó una parada de rayo. El patrón de difracción se recogió usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra.

Ejemplo 4A

Se preparó una sal de metformina de UD1-FA, como se describió anteriormente, y se suspendió en agua. Para comparación, se prepararon dos formulaciones sólidas de UD1: una cápsula (Ejemplo 4B) y una tableta (Ejemplo 4C).

Ejemplo 4B

Se disolvieron 57,6 g de TWEEN 80 y 14,4 g de HPMC E3 LV en 1100 ml de agua. Se transfirieron 1600,0 g de UD1-FA, 280,0 g de AVICEL PH101, 299,2 g de lactosa monohidratada y 184,0 g de AC-DI-SOL a un granulador de alto cizallamiento. El polvo se mezcló durante 2 minutos a 250 rpm con el picador apagado. La solución HPMC/TWEEN 80 se bombeó luego al granulador mientras se mezclaba durante 1-2 minutos con una velocidad del impulsor de 250 rpm y una velocidad de corte de 1000 rpm. Se añadió agua adicional para completar la granulación. Los gránulos húmedos se transfirieron a un secador de lecho Vector FL-Multi-3 Fluid y se secaron los gránulos a LOD de <3,0% usando una temperatura de entrada de 50-60°C. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla n.º 30. Se mezclaron minuciosamente 2189,4 g de la granulación húmeda con 128,02 g de AVICEL PH101, 129,46 g de AC-DI-SOL, 129,46 g de almidón pregelatinizado (Starch 1500) y 12,95 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se rellenoó luego en cápsulas opacas de color naranja sueco usando un equipo encapsulador. Cada cápsula pesaba 360 mg y contenía 200 mg de UD1-FA.

Ejemplo 4C

Se disolvieron 12,14 g de UD1-FA, 1,08 g de TWEEN 80 y 0,08 g de HPMCAS en 485 ml de THF. La solución se secó por pulverización sobre una mezcla de 7,20 g de AVICEL PH101, 7,20 g de lactosa DT y 3,0 g de crospovidona usando un equipo de granulación en lecho fluidizado (Vector Laboratory Micro Fluid Bed). Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla n.º 60 para obtener una mezcla de polvo fino y pequeños gránulos. 2,55 g de este polvo se mezclaron a fondo con 0,23 g de AVICEL PH101, 0,16 g de crospovidona, 0,38 g de almidón de maíz, 0,05 g de CAB-O-SIL, 0,14 g de lauril sulfato de sodio, 1,50 g de carbonato de sodio anhidro, 0,50 g de bicarbonato de sodio anhidro, y 0,03 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando la prensa para tabletas de estación única SC-2 de Key International; cada tableta tenía una dureza de 8-12 Kp. Cada tableta pesaba 555 mg y contenía 100 mg de UD1-FA.

Ejemplo 4D

Las tres formas de dosificación (la sal en agua, la cápsula y la tableta) se administraron cada una a tres perros sabuesos machos. Para los nueve perros, se administraron 100 mg de UD1 por vía oral. Cada perro se dosificó en ayunas, donde se proporcionó alimento 4 horas después de la dosificación. Se tomaron muestras de sangre para la evaluación farmacocinética (PK) en los siguientes intervalos de tiempo después de la dosificación: 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 y 24,0 horas. La Tabla 2, a continuación, muestra los resultados medios para diversos parámetros PK para los tres grupos de perros.

55

Tabla 2

	Sal de metformina	Cápsula	Tableta
Dosis (mg/kg)	9,3	10,4	9,8
C _{máximo} (ng/mL)	6985	4127	6500
t _{1/2} (horas)	2,85	3,01	2,41
AUC _{0-∞} (h · ng/mL)	15802	11843	14820

La sal de metformina de UD1 mostró parámetros PK mejorados respecto a la cápsula e incluso respecto a la tableta que incluía carbonato y bicarbonato.

- 5 Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo a efectos de claridad de comprensión, cualquier experto en la materia apreciará que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cuando exista un conflicto entre la aplicación instantánea y una referencia proporcionada en este documento, prevalecerá la aplicación instantánea.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un activador de la glucoquinasa en combinación con una cantidad subóptima de metformina para su uso en (i) un método para tratar la diabetes tipo 2 en un sujeto, o (ii) un método para reducir la glucosa sanguínea en un sujeto, en donde el activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en el que la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de 10 mg/día a 850 mg/día.
- 10 2. Producto que comprende un activador de glucoquinasa y una cantidad subóptima de metformina como preparación combinada para su uso simultáneo, aproximadamente simultáneo, secuencial o posterior en (i) un método para tratar la diabetes tipo 2 en un sujeto, o (ii) un método para disminuir la glucosa en sangre en un sujeto, en donde el activador de la glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en el que la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de 10 mg/día a 850 mg/día.
- 15 3. La combinación de la reivindicación 1 o el producto de la reivindicación 2, en donde la combinación se administra secuencialmente.
- 20 4. Una sal que comprende un catión molecular y un anión molecular, donde el catión molecular es un catión de 1,1-dimetilbiguanida y el anión molecular es un anión de un activador de glucoquinasa, en el que el activador de glucoquinasa es el ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético.
- 25 5. Una composición farmacéutica que comprende la sal de la reivindicación 4 y al menos un vehículo, excipiente, diluyente o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 6. El activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de 50 mg/día a 700 mg/día.
7. El activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de 100 mg/día a 500 mg/día.
8. El activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de activador de glucoquinasa administrada varía de 10 mg/día a 1000 mg/día.
9. El activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de activador de glucoquinasa administrada varía de 75 mg/día a 700 mg/día.
- 35 10. El activador de glucoquinasa en combinación con metformina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de activador de glucoquinasa administrada varía de 200 mg/día a 400 mg/día.

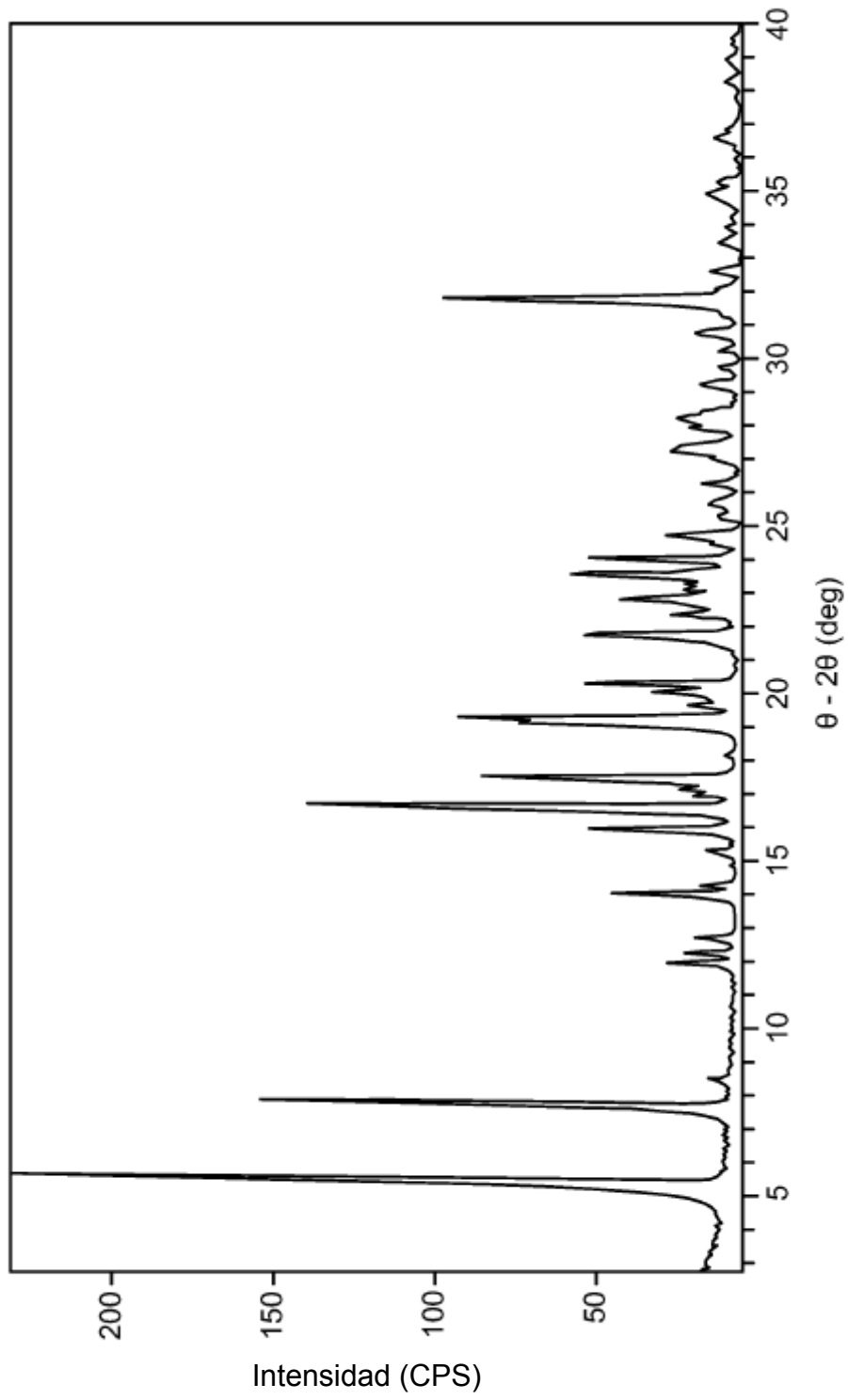


FIG. 1