

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 083**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014 PCT/US2014/011394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14113357**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014 E 14702159 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2945618**

54 Título: **Combinaciones de un agonista del GLPR1 y metformina y el uso de estos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otros trastornos**

30 Prioridad:

17.01.2013 US 201361753567 P

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

23.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M.M.;
CLARK, BRADLEY ALAN;
POLISETTI, DHARMA RAO;
QUADA, JR., JAMES C.;
VALCARCE LOPEZ, MARIA CARMEN;
ANDREWS, ROBERT CARL;
DAVIS, STEPHEN THOMAS y
YOKUM, THOMAS SCOTT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 083 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de un agonista del GLP1R y metformina y el uso de estos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otros trastornos

Campo de la invención

- 5 La invención proporciona combinaciones de metformina y un agonista del receptor de la proteína similar al glucagón tipo 1 (GLP1R). La invención además proporciona el uso de un agonista del GLP1R en combinación con metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y trastornos relacionados. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista del GLP1R y metformina.

Descripción del arte relacionado

- 10 La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico en el que la progresión de la enfermedad puede caracterizarse por uno o más de los siguientes: resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, hiperglucemia, compensación de las células b de los islotes, hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento de la gluconeogénesis hepática, o pérdida definitiva de masa y función de las células beta. La consecuencia patofisiológica del metabolismo aberrante de la glucosa y los lípidos es toxicidad hacia órganos como el riñón, ojos, neuronas periféricas, vasos sanguíneos y el corazón.

- 15 El tratamiento de la diabetes tipo 2 puede incluir la administración de agentes comunes que estimulan la función de las células β o que aumentan la sensibilidad tisular de los sujetos hacia la insulina. Se sabe que distintos agentes estimulan la función de las células β , que incluyen, por ejemplo, las sulfonilureas como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, clorpropamida, gliclazida y repaglinida. Se sabe que otros agentes refuerzan la sensibilidad tisular hacia la insulina, como la metformina.

- 20 Si bien dichos agentes comunes se utilizan ampliamente en el tratamiento de la diabetes tipo 2, a menudo la terapia conduce a resultados insatisfactorios. En muchos sujetos, estos tratamientos no normalizan los niveles de glucemia (BG, por sus siglas en inglés) en el grado deseado, lo cual expone a los sujetos a un mayor riesgo de sufrir más complicaciones de la diabetes. Además, se sabe que estos tratamientos producen efectos adversos en muchos sujetos. Por ejemplo, las sulfonilureas pueden inducir hipoglucemia si se toman solas o en combinación con otros fármacos. Si bien la metformina no induce hipoglucemia al mismo grado que las sulfonilureas, presenta otros efectos adversos. Por ejemplo, la metformina puede producir malestar gastrointestinal, y la incidencia de dicho malestar puede incrementarse con dosis más altas.

- 25 El uso a largo plazo de la metformina también puede producir un aumento de los niveles de homocisteína y puede conducir a la malabsorción de la vitamina B12. La metformina también puede inducir la producción de lactato, lo cual puede contribuir a la acidosis láctica en algunas poblaciones de pacientes.

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

- 35 Pero en cualquier terapia combinatoria, la metformina aun puede presentar efectos adversos, que incluyen los descritos anteriormente. Por lo tanto, existe la necesidad de descubrir agentes que, al usarse conjuntamente con la metformina, pueden presentar efectos benéficos en relación con el control glucémico.

- 40 El péptido similar al glucagón-1 (GLP1) es un miembro de la familia de incretinas de las hormonas peptídicas neuroendócrinas que segregan las células L del intestino en respuesta a la ingestión de alimentos. El GLP1 produce múltiples efectos metabólicos que resultan atractivos para un agente antidiabético. Una función clave del GLP 1 es activar su receptor, el GLP1R, en la célula beta pancreática para promover la secreción de insulina dependiente de glucosa. Los beneficios metabólicos positivos del GLP 1 pueden incluir sin limitación: supresión de la producción excesiva de glucagón, reducción de la ingesta de alimentos, vaciamiento gástrico retardado, y un mejoramiento de la masa y la función de las células beta. Los efectos positivos del GLP 1 sobre la masa y la función de las células beta ofrecen la perspectiva de que las terapias basadas en el GLP 1 puedan retrasar la progresión de la enfermedad en sus fases tempranas. Además, un agonista del GLP1R puede ser útil en terapias combinatorias, como por ejemplo en la insulina de sujetos con diabetes tipo 1. Lamentablemente, la rápida proteólisis del GLP1 en un metabolito inactivo limita su uso como agente terapéutico.

- 50 La validación de los agonistas del GLP1R como modalidad terapéutica se alcanzó a través de la exendina-4 (BYETTATM, Amylin Pharmaceuticals, Inc.), un agonista del receptor del péptido GLP1 recientemente aprobado en algunos países para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La dosificación de la exendina-4 por administración subcutánea disminuye el azúcar en sangre y reduce los niveles de HbA1 c, que son importantes medidas de biomarcadores para el control de la enfermedad. De este modo, un agonista oral del receptor GLP 1 debe proporcionar un control glucémico al tiempo que ofrece la conveniencia de una dosificación oral.

- 55 El receptor GLP1 (GLP1R) pertenece a la superfamilia de receptores de clase B, subclase de los receptores

acoplados a proteínas G (GPCR) que regula importantes procesos fisiológicos y patofisiológicos. Además de los siete dominios transmembrana característicos de todos los miembros de la familia GPCR, los GPCR de clase B contienen un dominio N-terminal relativamente grande. Se cree que el enlace y activación de estos receptores por ligandos peptídicos naturales de gran tamaño requieren tanto el dominio N-terminal como el dominio transmembrana del receptor. Se ha comprobado que la identificación de moléculas no peptídicas de bajo peso molecular que se enlazan y activan los GPCR de clase B resulta difícil.

Debido a que los péptidos, como el GLP1, pueden carecer de suficiente biodisponibilidad oral como para considerarse medicamentos orales, se desean moduladores del GLP1R de molécula pequeña con biodisponibilidad oral. Los documentos WO 2009/111700 y WO 2010/114824 describen distintos agonistas del GLP1R de molécula pequeña.

Breve compendio de la invención

La invención proporciona combinaciones de metformina y un agonista del receptor de la proteína similar al glucagón de tipo 1 (GLP1R) que pueden resultar útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otros trastornos. En una realización, el agonista del GLP1R está biodisponible oralmente.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista oral del GLP1R y metformina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la composición farmacéutica además puede comprender una o más sustancias adicionales, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes, y similares. En algunas realizaciones la composición farmacéutica es una composición en estado sólido. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es una composición líquida. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica oral.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la diabetes tipo 2 mediante la administración aun sujeto de un agonista del GLP1R en combinación con metformina. En una realización, el agonista del GLP1R está biodisponible oralmente. En algunas realizaciones, el agonista del GLP1R y la metformina se administran de forma simultánea, ya sea con formas de dosificación independientes o con la misma forma de dosificación. En otras realizaciones, el agonista del GLP1R y la metformina no se administran de forma simultánea, sino que se administran conforme a una secuencia. En otras realizaciones, el agonista del GLP1R o la metformina se administran de forma consecutiva, de modo que una cantidad de ambos esté presente de forma simultánea en el sujeto (según lo determina, por ejemplo, un análisis de la sangre o plasma del sujeto).

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para reducir la glucemia del sujeto mediante la administración a un sujeto de un agonista del GLP1R en combinación con metformina. En una realización, el agonista del GLP1R está biodisponible oralmente. En algunas realizaciones, el agonista del GLP1R y la metformina se administran de forma simultánea, ya sea con formas de dosificación independientes o con la misma forma de dosificación. En otras realizaciones, el agonista oral del GLP1R y la metformina no se administran de forma simultánea, sino que se administran conforme a una secuencia. En otras realizaciones, el agonista del GLP1R o la metformina se administran de forma consecutiva, de modo que una cantidad de ambos esté presente de forma simultánea en el sujeto (según lo determina, por ejemplo, un análisis de la sangre o plasma del sujeto).

A continuación, se describen las características y aspectos adicionales de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

No aplica.

Descripción detallada

Como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, el término "OAD1" se refiere a ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil-amino]-propiónico.

Como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, el término "OAD2" se refiere a ácido -(S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico.

En fases tempranas, los sujetos que padecen diabetes tipo 2 pueden exhibir una menor capacidad pancreática para segregar suficiente insulina para controlar los niveles de glucemia postprandial. Inicialmente, las personas con diabetes tipo 2 pueden ser capaces de controlar la progresión de la enfermedad a partir de seguir ciertas restricciones alimentarias, como consumir alimentos con bajo índice glucémico. Pero a medida que avanza la enfermedad, la dieta por sí sola resulta insuficiente para controlar los niveles de glucemia. Entonces, 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, las sulfonilureas, como glibenclamida, y las biguanidas, como metformina.

Eventualmente, estos antidiabéticos comunes pueden producir efectos colaterales indeseables en ciertas poblaciones de pacientes, y eventualmente pueden no proporcionar los niveles deseables de control glucémico. Entonces, los científicos han seguido buscando compuestos que puedan reemplazar o complementar el uso de estos antidiabéticos comunes. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (agonistas del GLP1R) representan una de estas clases de compuestos.

Se conocen distintos agonistas del GLP1R. Por ejemplo, la preparación y uso farmacéutico de OAD1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en el documento WO 2009/111700.

El OAD1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede presentar una solubilidad acuosa deficiente. Por ejemplo, la solubilidad acuosa de la sal clorhídrica de OAD1 aumenta a niveles de pH superiores a 7, pero es inferior a 0,01 mg/mL a pH 7 o a un pH menor a 7. Esta solubilidad acuosa deficiente a un pH de entre 6 y 7 puede corresponder a una absorción o una a farmacocinética deficientes del hidrocloreuro de OAD1 cuando se administra por vía oral. Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar una composición de dosificación oral de OAD1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con disolución y/o absorción mejorada del OAD1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo cual conduce a una mejor biodisponibilidad oral. El uso de sales metálicas de un ácido que demuestre tener propiedades básicas (como carbonatos de metal alcalino) para aumentar la biodisponibilidad de una composición de dosis oral de un agonista del GLP1R distinto a OAD1 se describe en la Publicación de Patente Estadounidense No. 2011/0064806. No obstante, estas sales metálicas, como el carbonato de sodio y/o bicarbonato de sodio, en algunas instancias se utilizaron en una relación peso-peso de 2:1 relativa al agonista del GLP1R. Consultar el ejemplo 19 en la Pub. Estadounidense No. 2011/0064806.

De este modo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista del GLP1R y metformina, así como métodos que comprenden administrar a un sujeto un agonista del GLP1R en combinación con metformina. Las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que comprenden un agonista del GLP1R y metformina pueden presentar perfiles mejorados de disolución, absorción, exposición oral y/o biodisponibilidad en el sujeto para el agonista del GLP1R en comparación con las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que no incluyen metformina.

De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas y/o métodos de tratamiento que comprenden un agonista del GLP1R y metformina pueden mejorar la eficacia terapéutica de la metformina o el agonista del GLP1R en el sujeto en comparación con las mismas dosis de metformina o agonista del GLP1R como monoterapia.

Metformina

La diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidica se suele denominar metformina o 1,1-dimetilbiguanida. La metformina puede existir como base libre o puede formar sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, como la sal de hidrocloreuro (p.ej.: una sal de mono-hidrocloreuro). Consultar Remington's, 21^o edición, pp. 1454-55 (2006). Tal como se utiliza en este documento, el término "metformina" no se limita a la base libre, sino que también incluye sales de metformina, como las sales farmacéuticamente aceptables de metformina, sales de hidrocloreuro de metformina, y sales de mono-hidrocloreuro. En una realización, la metformina puede ser una sal de hidrocloreuro de metformina. Tal como se utiliza en el presente, el término "1,1-dimetilbiguanida" se refiere solamente a la base libre, a menos que el texto indique expresamente que también se contemplan las formas de sal.

La metformina puede incluirse en cualquier forma de dosificación adecuada. Por ejemplo, la metformina puede existir como polvo, una tableta, una cápsula, y similares. Dichas formas de dosificación pueden, en algunas realizaciones, incluir recubrimientos especializados, matrices y similares, para ofrecer una liberación sostenida, liberación controlada, liberación entérica, etc. En algunas realizaciones, la metformina puede existir en una forma de dosificación con un agonista oral del GLP1R. En algunas realizaciones, el agonista oral del GLP1R es OAD 1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tal como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de un ácido libre o una base libre que no resultan biológicamente indeseables y que generalmente se preparan 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 emplearse en referencia a cualquier compuesto, incluyendo 1,1-dimetilbiguanida, y al agonista del GLP1R (con 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, Edetato, Edisilato, Estolato, Esilato, Fumarato, Gluceptato, Gluconato, Glutamato, Glicilarsanilato, Hexilresorcinato, Hidrabamina, Hidrobromuro, Hidrocloreuro, Hidroxinaftoato, Yoduro, Isetionato, Lactato, Lactobionato, Laurato, Malato, Maleato, Mandelato, Mesilato, Metilbromuro, Metilnitrato, Metilsulfato, Maleato Monopotásico, Mucato, Napsilato, Nitrato, N-metilglucamina, Oxalato, Pamoato (Embonato), Palmitato, Pantotenato, Fosfato/difosfato, Poligalacturonato, Potasio, Salicilato, Sodio, Estearato, Subacetato, Succinato, Tannato, Tartrato, Teoclato, Tosilato, Trietioduro, Trimetilamonio y Valerato. Cuando hay un sustituyente ácido presente (p.ej.: en un agonista del GLP1R), como -COOH, se puede formar la sal de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio, y similares, para su uso según la forma de dosificación. Cuando hay un grupo básico presente (p.ej.: en un agonista del GLP1R o 1,1-dimetilbiguanida), como amino o un radical heteroarilo básico, como piridilo, se puede formar una

sal ácida, tales como hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartarato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, e incluir ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables que se enumeran en Stephen M. Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 66, pp. 1-19 (1977).

5 Agonistas del GLP1R

Tal como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, un "agonista del GLP1R" es un compuesto que se enlaza a un receptor celular de GLP 1 y provoca la estimulación de la vía del adenilato ciclasa, lo cual genera un aumento en la síntesis de AMP cíclico y la liberación de insulina si la célula es una célula beta pancreática de mamíferos. Los documentos WO 2009/111700 y WO 2010/114824 proporcionan una lista no limitante de compuestos que son agonistas del GLP1R. En algunas realizaciones, el agonista del GLP1R es una molécula pequeña, como una molécula con peso molecular de entre 200 uma y 2000 uma, o entre 200 uma y 1200 uma, o entre 500 uma y 1000 uma. En algunas realizaciones, el agonista del GLP1R está biodisponible oralmente (se lo denomina "agonista oral del GLP1R"). En algunas realizaciones, el agonista oral del GLP1R presenta una biodisponibilidad absoluta después de su administración oral a un sujeto de al menos 1%, o al menos 2%, o al menos 3%, o al menos 4%, o al menos 5%, o al menos 6%, o al menos 7%, o al menos 8%, o al menos 9%, o al menos 10%, o al menos 11%, o al menos 12%, o al menos 13%, o al menos 14%, o al menos 15%, o al menos 16%, o al menos 17%, o al menos 18%, o al menos 19%.

Tal como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, la conjunción "o," cuando se emplea para definir un grupo, define el grupo de tal forma que uno o más miembros del grupo se encuentra presente. De este modo, la frase "A, B, o C" incluye las siguientes realizaciones, no limitantes: A está presente, pero B y C no lo están; A y B están presentes, pero C no lo está; A, B, y C están presentes. Entonces, la presencia de un miembro del grupo no implica necesariamente la ausencia del resto. En contraste, la conjunción "y," cuando se emplea para definir un grupo, implica que al menos cada uno de los miembros del grupo enumerados se encuentra presente.

Las composiciones farmacéuticas y/o los métodos de tratamiento de la invención pueden presentar disolución, absorción, exposición oral, y/o biodisponibilidad mejoradas del agonista del GLP1R (tales como OAD1, OAD2, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) al administrarse al sujeto en relación con las composiciones farmacéuticas y/o los métodos de tratamiento que no incluyen metformina. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas y/o métodos de tratamiento que comprenden un agonista del GLP1R y metformina pueden mejorar la eficacia terapéutica de la metformina o el agonista del GLP1R en el sujeto en comparación con las mismas dosis de metformina o agonista del GLP1R como monoterapia.

Tal como se utiliza en el presente, el término "biodisponibilidad mejorada" significa que la biodisponibilidad del agonista del GLP1R aumenta en relación con la biodisponibilidad del agonista del GLP1R en ausencia de metformina. Por ejemplo, la mejor biodisponibilidad del agonista del GLP1R puede ser de al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cinco veces, o al menos diez veces la del agonista del GLP1R en ausencia de metformina. Corresponde a una persona experta en la materia determinar la biodisponibilidad de un compuesto o composición mediante métodos generalmente aceptados en la técnica. Por ejemplo, la concentración máxima (C_{max}) de OAD1, OAD2, o de una sal farmacéuticamente aceptable de estos en plasma o la cantidad total de OAD1, OAD2, o de una sal farmacéuticamente aceptable de estos en plasma después de administrar una dosis, p.ej.: el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), se pueden emplear para hacer la comparación. Estas mediciones farmacocinéticas se pueden determinar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, en distintas realizaciones, la concentración en plasma se determina mediante un ensayo LC-MS/MS seguido por un paso de precipitación de proteínas con acetonitrilo. En realizaciones adicionales, el análisis farmacocinético puede realizarse utilizando el programa de software WinNonlin™, disponible en Pharsight, Inc. de Mountain View, California, EE.UU. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t}) se puede calcular desde el primer punto de tiempo (0 min) hasta el último punto de tiempo con concentración mensurable de medicamento. La AUC_{0-inf} se puede calcular como la suma de AUC_{0-t} y C_{pred}/λ_z , donde C_{pred} es la concentración prevista al momento de la última concentración cuantificable.

Terapia combinatoria

En algunas realizaciones de la invención, la metformina se administra en combinación con un agonista del GLP1R, como por ejemplo en combinación con OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una realización, el agonista del GLP1R está biodisponible oralmente. Por lo general, la administración se realiza a un sujeto, como un ser humano, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

Tal como se utilizan en el presente, los términos "administrar" o "administración" significan introducir, como introducir un compuesto o composición a un sujeto. El término no se limita a ningún modo específico de administración, y puede incluir, por ejemplo, administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intracisternal, administración por técnicas de infusión, administración transdermal, administración oral, administración nasal, y administración rectal. Además, según el modo de administración, esta puede llevarse a cabo por distintas personas, que incluyen, por ejemplo, a un profesional de la salud (p.ej.: médico, enfermero, etc.), un farmacéutico, o el sujeto (esto es, la autoadministración).

Tal como se utilizan en el presente, los términos "tratar" o "tratando" o "tratamiento" pueden referirse a una o más de: retrasar la progresión de una enfermedad, trastorno o afección; controlar una enfermedad, trastorno o afección; retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno o afección; mitigar uno o más síntomas característicos de una enfermedad, trastorno o afección; o retrasar la recurrencia de una enfermedad, trastorno o afección o sus síntomas característicos, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección y sus síntomas característicos.

Tal como se utiliza en el presente, el término "sujeto" se refiere a cualquier mamífero, tal como, pero sin limitarse a ellos: 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 padece una enfermedad, trastorno o afección que involucra al receptor del GLP1. El término "sujeto" no requiere de un estado particular con respecto a un hospital, clínica, o centro de investigación (p.ej.: como paciente internado, participante de un estudio, o similares).

Tal como se utiliza en el presente, el término "en combinación con", al emplearse, por ejemplo, en el contexto de administrar un compuesto en combinación con otro compuesto, no limita el método, modo, forma, etc. de la administración, siempre que la administración implique que ambos compuestos estén biológicamente disponibles de forma simultánea para el sujeto (p.ej.: presentes en el plasma sanguíneo) en un punto común en el tiempo.

Como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones, la metformina se administra en combinación con un agonista del GLP1R, tal como en combinación con OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas de dichas realizaciones, la metformina y un agonista del GLP1R se administran simultáneamente, por ejemplo, mediante administración oral. Por ejemplo, la metformina y un agonista del GLP1R se administran según una forma de dosificación común, donde la forma de dosificación comprende tanto metformina como un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En otro ejemplo, la metformina y un agonista del GLP1R se administran en dos o más formas de dosificación independientes que se administran aproximadamente al mismo tiempo (p.ej.: 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 ambas), donde una primera forma de dosificación comprende metformina y una segunda forma de dosificación comprende un agonista del GLP1R, como OAD1 o OAD2. En algunas realizaciones adicionales, la metformina y un agonista del GLP1R se administran de forma secuencial, preferiblemente, mediante administración oral. Por ejemplo, la metformina o el agonista del GLP1R se pueden administrar con una diferencia de alrededor de 30 minutos, o con una diferencia de alrededor de 1 hora, o con alrededor de 2 horas, o alrededor de 4 horas, o alrededor de 8 horas, o alrededor de 12 horas, donde la metformina se administra antes que el agonista del GLP1R o viceversa. En otras realizaciones adicionales, la metformina o el agonista del GLP1R se administran de forma consecutiva entre sí, siempre que la administración implique que ambos compuestos estén biológicamente disponibles simultáneamente para un sujeto (p.ej.: presentes en el plasma sanguíneo) en un punto común en el tiempo. Por ejemplo, uno se puede administrar alrededor de 30 minutos después, o alrededor de 1 hora después, o alrededor de 2 horas después, o alrededor de 4 horas después, o alrededor de 8 horas después, o alrededor de 12 horas después de la administración del otro.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones de la invención, la metformina y/o el agonista del GLP1R se pueden incluir dentro de una composición farmacéutica. En algunas de dichas realizaciones, una única composición farmacéutica comprende tanto metformina como un agonista del GLP1R. En una realización adicional, una única composición farmacéutica que comprende tanto metformina como un agonista del GLP1R puede ser una composición farmacéutica oral. En algunas otras realizaciones adicionales, se proporcionan dos o más composiciones farmacéuticas, donde al menos una composición farmacéutica comprende metformina y al menos otra composición farmacéutica comprende un agonista del GLP1R.

Tal como se utiliza en el presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición (p.ej.: un polvo granulado o un líquido) que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo (p.ej.: metformina y/o un agonista del GLP1R) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en el presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que por lo general no resulta biológicamente indeseable en las cantidades administradas. En algunas realizaciones, la metformina y el agonista del GLP1R se incluyen en composiciones farmacéuticas independientes, cada una de las cuales también incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la metformina y el agonista del GLP1R se incluyen en la misma composición farmacéutica, que también incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, una única composición farmacéutica que comprende tanto metformina como un agonista del GLP1R puede ser una composición farmacéutica oral, y el agonista del GLP1R puede tener un peso molecular de entre 200 y 2000 uma.

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden envasarse en una forma que permita su administración oral como unidades discretas (es decir: formas de dosificación), tales como cápsulas, tabletas, bolsitas, o similares. La preparación de las composiciones sólidas en las formas destinadas a administración oral corresponde a un experto

en la técnica, e incluye la selección de ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales de los grupos anteriormente enumerados para ofrecer preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar con métodos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica, por ejemplo, consultar Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

En algunas realizaciones, la administración de metformina en combinación con un agonista del GLP1R puede incluir la administración de una forma de dosificación que comprenda metformina y un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Dichas formas de dosificación pueden contener cualquier cantidad adecuada de OAD1, OAD2, o de una sal farmacéuticamente aceptable de estos y metformina, siempre que el resultado pueda administrarse fácilmente de forma oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación puede comprender de 1 mg a 1000 mg, o de 25 mg a 800 mg, o de 50 mg a 750 mg, o de 75 mg a 600 mg, o de 100 mg a 400 mg, o de 150 mg a 300 mg, o de 1 mg a 200 mg, o de 1 mg a 150 mg, o de 1 mg a 100 mg, o de 1 mg a 50 mg, o de 10 mg a 50 mg, o de 25 mg a 75 mg, o de 50 mg a 100 mg, o de 75 mg a 125 mg, o de 100 mg a 150 mg, o de 125 mg a 175 mg, o de 150 mg a 200 mg, o de 175 mg a 225 mg de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En cualquiera de estas realizaciones, la forma de dosificación también puede comprender de 10 mg a 1000 mg, o de 100 mg a 1000 mg, o de 200 mg a 800 mg, o de 400 mg a 800 mg de metformina. En una realización adicional, la forma de dosificación puede comprender hidrocloreuro de metformina. En una realización adicional, la forma de dosificación puede comprender 250 mg, 500 mg, 850 mg, o 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

En algunas realizaciones adicionales, la administración de metformina en combinación con un agonista del GLP1R puede incluir la administración de dos o más formas de dosificación, donde una primera forma de dosificación comprende metformina y una segunda forma de dosificación comprende un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, la segunda forma de dosificación puede comprender de 1 mg a 1000 mg, o de 25 mg a 800 mg, o de 50 mg a 750 mg, o de 75 mg a 600 mg, o de 100 mg a 400 mg, o de 150 mg a 300 mg, o de 1 mg a 200 mg, o de 1 mg a 150 mg, o de 1 mg a 100 mg, o de 1 mg a 50 mg, o de 10 mg a 50 mg, o de 25 mg a 75 mg, o de 50 mg a 100 mg, o de 75 mg a 125 mg, o de 100 mg a 150 mg, o de 125 mg a 175 mg, o de 150 mg a 200 mg, o de 175 mg a 225 mg de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En cualquiera de estas realizaciones, la primera forma de dosificación puede comprender de 10 mg a 1000 mg, o de 100 mg a 1000 mg, o de 200 mg a 800 mg, o de 400 mg a 800 mg de metformina. En una realización adicional, la forma de dosificación puede comprender hidrocloreuro de metformina. En una realización adicional, la forma de dosificación puede comprender 250 mg, 500 mg, 850 mg, o 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

Cantidades de dosificación

En realizaciones de la invención, una cantidad de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej.: un ser humano) en combinación con metformina. La cantidad del agonista del GLP1R administrada puede variar según distintos factores, que incluyen sin limitación, el peso del sujeto, la naturaleza y/o el alcance de la enfermedad del sujeto, etc. En algunas realizaciones, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej.: un ser humano), en combinación con metformina, en una cantidad que va de 1 mg/día a 1000 mg/día, o de 25 mg/día a 800 mg/día, o de 50 mg/día a 750 mg/día, o de 75 mg/día a 600 mg/día, o de 100 mg/día a 400 mg/día, o de 1 mg a 200 mg/día, o de 1 mg a 150 mg/día, o de 1 mg a 100 mg/día, o de 1 mg a 50 mg/día, o de 10 mg a 50 mg/día, o de 25 mg a 75 mg/día, o de 50 mg a 100 mg/día, o de 75 mg a 125 mg/día, o de 100 mg a 150 mg/día, o de 125 mg a 175 mg/día, o de 150 mg a 200 mg/día, o de 175 mg a 225 mg/día de un agonista del GLP1R. En otras realizaciones adicionales, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra a un sujeto (p.ej.: 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 250 mg/día, o aproximadamente 400 mg/día, o aproximadamente 500 mg/día, o aproximadamente 600 mg/día, o aproximadamente 700 mg/día, o aproximadamente 800 mg/día, o aproximadamente 850 mg/día, o aproximadamente 1000 mg/día de metformina, o entre 100 mg y 3000 mg/día. Incluso en algunas realizaciones adicionales, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej.: un ser humano), en combinación con metformina. En cada una de estas realizaciones, el agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede administrarse de forma oral.

Tal como se utiliza en el presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un ingrediente activo (p.ej.: metformina o agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos) que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema o sujeto buscada por un investigador, veterinario, médico, paciente u otro clínico, lo cual incluye la reducción o alivio de los síntomas de la enfermedad bajo tratamiento.

Como monoterapia, la metformina puede administrarse a sujetos humanos en cantidades de entre 1000 mg/día y 2500 mg/día. Consultar Remington's, 21ª edición, pp.1454-55 (2006). En dosis más pequeñas, la metformina puede ofrecer beneficios terapéuticos insignificantes cuando se administran como monoterapia. Id. en 1455.

5 En realizaciones de la invención, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej.: un ser humano) en combinación con una cantidad de metformina. En algunas realizaciones, la cantidad de metformina administrada a un sujeto (p.ej.: un ser humano) varía de entre 250 mg/día a 2500 mg/día, o de 350 mg/día a 2000 mg/día, o de 400 mg/día a 1500 mg/día, o de 1000 mg/día a 2500 mg/día. En algunas realizaciones más, la cantidad de metformina administrada a un sujeto (p.ej.: un ser humano) es de aproximadamente 1000 mg/día, o aproximadamente 1250 mg/día, o aproximadamente 1500 mg/día, o aproximadamente 1750 mg/día, o aproximadamente 2000 mg/día, o aproximadamente 2250 mg/día, o aproximadamente 2500 mg/día.

10 En algunas realizaciones de la invención, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej. un ser humano) en combinación con una cantidad subóptima de metformina. Tal como se utiliza en el presente en referencia a la metformina, una "cantidad subóptima" es una cantidad inferior a una cantidad terapéuticamente eficaz como monoterapia en un sujeto típico (p.ej.: un sujeto humano, o un sujeto humano que padece diabetes tipo 2, o un sujeto humano que necesita control glucémico). En algunas de dichas realizaciones, la cantidad subóptima de metformina es una cantidad que varía de entre 0,01 mg/día a 1000 mg/día, o de 10 mg/día a 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. En algunas realizaciones de la invención, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra a un sujeto (p.ej.: un ser humano) en combinación con metformina, donde la cantidad del agonista del GLP1R es subóptima. Tal como se utiliza en el presente en referencia al agonista del GLP1R, "una cantidad subóptima" es una cantidad inferior a una cantidad terapéuticamente eficaz como monoterapia en un sujeto típico (p.ej.: un sujeto humano, o un sujeto humano que padece diabetes tipo 2, o un sujeto humano que necesita control glucémico). En algunas de dichas realizaciones, la cantidad subóptima del agonista del GLP1R es una cantidad inferior a 250 mg/día, inferior a 200 mg/día, inferior a 150 mg/día, inferior a 100 mg/día, inferior a 50 mg/día, inferior a 25 mg/día, inferior a 10 mg/día de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En otra realización, la cantidad subóptima del agonista del GLP1R es una cantidad de entre 1 mg/día y 250 mg/día, o entre 5 mg/día y 200 mg/día, o entre 10 mg/día y 150 mg/día, o entre 15 mg/día y 100 mg/día, o entre 20 mg/día y 50 mg/día, o entre 1 mg/día y 200 mg/día, o entre 1 mg/día y 150 mg/día, o entre 1 mg/día y 100 mg/día, o entre 1 mg/día y 50 mg/día, o entre 10 mg/día y 50 mg/día, o entre 25 mg/día y 75 mg/día, o entre 50 mg/día y 100 mg/día, o entre 75 mg/día y 125 mg/día, o entre 100 mg/día y 150 mg/día, o entre 125 mg/día y 175 mg/día, o entre 150 mg/día y 200 mg/día, o entre 175 mg/día y 225 mg/día de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Composiciones farmacéuticas que contienen metformina y un agonista del GLP1R

35 En un aspecto adicional de la invención, un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se puede incluir en una composición farmacéutica con metformina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un sólido. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es un líquido. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es una suspensión.

40 En algunas realizaciones, el agonista del GLP1R y la metformina se entremezclan, opcionalmente en presencia del vehículo farmacéuticamente aceptable, de modo que el agonista del GLP1R y la metformina se distribuyan de forma homogénea a través de la composición. En otras realizaciones, una composición farmacéutica comprende tanto un agonista del GLP1R y metformina, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el agonista del GLP1R y la metformina no se distribuyan de forma homogénea a través de la composición. Como ejemplo no limitativo, la composición puede ser una composición sólida que comprenda un gránulo con doble capa, donde una capa del gránulo está enriquecida en un agonista del GLP1R y la otra capa del gránulo está enriquecida con metformina.

45 Dichos gránulos pueden prepararse mediante cualquier método de granulación conocido en la técnica que incluyen, sin limitación, distintas técnicas de granulación en seco y húmedo. Además, el tamaño de partícula y la distribución de los tamaños de partícula de los gránulos se pueden ajustar conforme a técnicas conocidas para alcanzar perfiles de liberación, disolución, y similares. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende gránulos que a su vez cada uno comprende un agonista del GLP1R y metformina. En algunas de dichas realizaciones, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90%, o al menos 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que se encuentra entre 1 μ m y 1 mm. Además, en algunas de dichas realizaciones, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90%, o al menos 95% (en peso) de dichos gránulos tienen un tamaño de partícula que se encuentra entre 1 μ m y 500 μ m.

55 En una realización, la metformina puede encontrarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la metformina puede encontrarse en la forma de una sal de hidrocloreuro. En una realización independiente, la metformina puede encontrarse en la forma de 1,1-dimetilbiguanida (esto es, la base libre).

60 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y metformina; la cantidad del agonista del GLP1R es una cantidad subóptima. En una realización, la cantidad subóptima del agonista del GLP1R es inferior a 250 mg, inferior a 200 mg, inferior a 150 mg, inferior a 100 mg, inferior a 50 mg, inferior a 25 mg, o inferior a 10 mg.

En otra realización, la cantidad subóptima del agonista del GLP1R es de entre 1 mg y 250 mg, o entre 5 mg y 200 mg, o entre 10 mg y 150 mg, o entre 15 mg y 100 mg, o entre 20 mg y 50 mg, o entre 1 mg y 200 mg, o entre 1 mg y 150 mg, o entre 1 mg y 100 mg, o entre 1 mg y 50 mg, o entre 10 mg y 50 mg, o entre 25 mg y 75 mg, o entre 50 mg y 100 mg, o entre 75 mg y 125 mg, o entre 100 mg y 150 mg, o entre 125 mg y 175 mg, o entre 150 mg y 200 mg, o entre 175 mg y 225 mg de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una realización adicional, la cantidad de metformina en la composición farmacéutica es de entre 100 mg y 1000 mg, o entre 100 mg y 900 mg, o entre 100 mg y 800 mg, o entre 100 mg y 700 mg, o entre 100 mg y 600 mg, o entre 100 mg y 500 mg, o entre 100 mg y 400 mg, o entre 50 mg y 150 mg, o entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg, o entre 200 mg y 300 mg, o entre 250 mg y 350 mg, o entre 300 mg y 400 mg, o entre 350 mg y 450 mg, o entre 400 mg y 500 mg, o entre 450 mg y 550 mg, o entre 500 mg y 600 mg, o entre 550 mg y 650 mg, o entre 600 mg y 700 mg, o entre 650 mg y 750 mg, o entre 700 mg y 800 mg, o entre 750 mg y 850 mg, o entre 800 mg y 900 mg, o entre 850 mg y 950 mg, o entre 900 mg y 1000 mg. En una realización adicional, la relación peso/peso entre la cantidad subóptima del agonista del GLP1 y la metformina es de 1:2 o superior, por ejemplo entre 1:2 y 1:100, o entre 1:2 y 1:50, o entre 1:2 y 1:25, o entre 1:2 y 1:20, o entre 1:2 y 1:10, o entre 1:3 y 1:50, o entre 1:3 y 1:25, o entre 1:3 y 1:10, o entre 1:4 y 1:50, o entre 1:4 y 1:25, o entre 1:4 y 1:10, o entre 1:5 y 1:50, o entre 1:5 y 1:25, o entre 1:5 y 1:10, o entre 1:3 y 1:6. Así, por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y metformina, donde el OAD1, OAD2, o la sal farmacéuticamente aceptable de estos se encuentra en una cantidad inferior a 250 mg, donde la cantidad de metformina es de entre 100 mg y 1000 mg, y donde la relación peso/peso entre el OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y la metformina es de entre 1:2 y 1:100, así como todas las subcombinaciones posibles que se proporcionan en este párrafo o en cualquiera de las realizaciones allí contenidas. En una realización adicional, la relación molar entre la cantidad subóptima del agonista del GLP1 y la metformina es de aproximadamente 1:1, por ejemplo, entre 1:0,5 y 1:2, o entre 1:0,9 y 1:1,1. Así, por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y metformina, donde el OAD1, OAD2, o la sal farmacéuticamente aceptable de estos se encuentra en una cantidad inferior a 250 mg, donde la cantidad de metformina es de entre 100 mg y 1000 mg, y donde la relación molar entre el OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y la metformina es de entre 1:0,9 y 1:1,1. En una realización adicional, la metformina es hidrocloreuro de metformina. En una realización adicional, la metformina es 1,1-dimetilbiguanida.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y metformina, donde la cantidad de metformina es una cantidad subóptima.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y metformina, donde la cantidad del agonista del GLP1R y de la metformina son cantidades subóptimas.

En cualquier realización en la que se incluya metformina y/o un agonista del GLP1R en una composición farmacéutica, dichas composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar conforme a cualquier método conocido, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes con el fin de ofrecer preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos que resulten adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser sin recubrimiento o recubiertas mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y así ofrecer una acción sostenida durante un tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante técnicas para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la diabetes tipo 2 al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

En otro aspecto, la invención ofrece métodos para disminuir la glucemia de un sujeto al administrar al sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para incrementar la eficacia terapéutica (en términos de un efecto mejorado de reducción de la glucosa) de la metformina al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como

OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

5 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para incrementar la eficacia terapéutica (en términos de un efecto mejorado de reducción de la glucosa) de un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, al administrar a un sujeto metformina en combinación con el agonista del GLP1R, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

10 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para aumentar la biodisponibilidad oral o la exposición oral de un agonista del GLP1R 1, como OAD 1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos al administrar a un sujeto metformina en combinación con el agonista del GLP1R, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

15 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para reducir la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos administrados a un sujeto al tiempo que se alcanza una eficacia terapéutica similar o mejorada, que comprende administrar a un sujeto un agonista del GLP1R 1, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina. La reducción de la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos puede relacionarse con cualquiera o ambos ingredientes farmacéuticos activos como monoterapia.

20 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una afección que comprenden administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores, donde la afección se selecciona entre síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde el agonismo del GLP1R resulte beneficioso, o complicaciones que resulten o se asocien a la diabetes, que incluyen sin limitación, neuropatías, retinopatía, nefropatía, y trastornos en la cicatrización de heridas.

25 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la diabetes tipo 1 al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

30 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la obesidad al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para retardar el vaciado gástrico al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

35 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para reducir el nivel de HbA1c al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores. En una realización, el método puede reducir la cantidad de HbA1C en un sujeto que lo necesite en por lo menos 0,1 de un punto porcentual, o 0,2 de un punto porcentual, o 0,3 de un punto porcentual, o 0,4 de un punto porcentual, o 0,5 de un punto porcentual, o 0,6 de un punto porcentual, o 0,7 de un punto porcentual, o 0,8 de un punto porcentual, o 0,9 de un punto porcentual, o un punto porcentual. En otras realizaciones, el método puede reducir el nivel de HbA1C en un sujeto que lo necesite a menos del 7%. En otras realizaciones, el nivel de HbA1C puede reducirse a un nivel de entre 5 y 6,5%.

45 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para suprimir la secreción de glucagón al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

50 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un trastorno alimenticio al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

55 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para modular un receptor GLP1 humano al administrar a un sujeto un agonista del GLP1R, como OAD1, OAD2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en combinación con metformina, conforme a cualquiera de las realizaciones descritas en las secciones anteriores.

Sales de metformina

En otro aspecto, la invención proporciona una sal entre un agonista del GLP1R, como OAD 1, OAD2 y metformina, donde el activador del agonista del GLP1R tiene al menos un grupo ácido como, por ejemplo, un grupo $-CO_2H$. En general, la relación estequiométrica entre la metformina y el agonista del GLP1R es de 1:1. La invención no requiere que ninguna cantidad particular de la sal esté presente; una única combinación entre un agonista del GLP1R y un contraión de metformina resulta suficiente. Sin embargo, puede haber mayores cantidades de la sal presentes. 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% del agonista del GLP1 (p.ej.: OAD1 o OAD2) está presente en una composición como sal con metformina (según el número total de moles de dicho agonista del GLP1R presente 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 sal con un agonista del GLP1R (p.ej.: OAD1 o OAD2) (según el número total de moles de metformina presente en la composición). Las sales entre un agonista del GLP1R y metformina no necesitan una estructura cristalina o un grado de cristalinidad en particular.

En una realización, la invención proporciona una sal de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino]-propiónico y 1,1-dimetilbiguanida. De este modo, una realización es una sal que comprende un catión de 1,1-dimetilbiguanida y un anión de un agonista del GLP1R, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino]-propiónico.

En una realización, la invención proporciona una sal de ácido (S)-2-[[3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico y 1,1-dimetilbiguanida. De este modo, una realización es una sal que comprende un catión de 1,1-dimetilbiguanida y un anión de un agonista del GLP1R, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-2-[[3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolino-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de metformina de un agonista del GLP1R, o OAD 1 o OAD2, y que además comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los anteriores. En algunas de dichas realizaciones, la composición farmacéutica también puede comprender cantidades adicionales de metformina y/o un agonista del GLP1R.

En cualquiera de los referidos métodos de tratamiento, se puede administrar metformina y un agonista del GLP1R, en totalidad o en parte, al administrar una sal de metformina de un agonista del GLP1R.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la base libre de metformina

La base libre de metformina se prepara mediante una modificación de Bohuon, Patente estadounidense 4,080,472. Una columna de 200 mL de Dowex 1-X8 (forma Cl) se envasa como pasta en agua y se eluye con un volumen de columna de agua, un volumen de columna de NaOH 1N, y luego se eluye con agua hasta que el eluyente alcanza un pH~7. La sal HCl de metformina (33 g) se lleva a 100 mL de metanol: agua 4:1 con calor suave y se añade a la columna y se eluye con cuatro volúmenes de columna de agua. Las fracciones de eluyente que contienen metformina se combinan y se concentran al vacío en un aceite. El aceite se lleva a 100 mL de tolueno:metanol 1:1 y se filtra. El filtrado se concentra al vacío para conseguir 26 g de base libre de metformina como aceite que se solidifica luego de almacenarse en alto vacío.

Ejemplo 2: Formulación de hidrocloreto de OAD1 ("Compuesto 1")

El compuesto 1 (179 mg) se suspendió en 4 mL de polisorbato acuoso 80 al 10% (Tween 80, Fisher L#100938). La suspensión se sometió a ultrasonido durante cinco min, luego se homogeneizó durante un minuto a baja velocidad hasta que se obtuvo una suspensión uniforme.

Se añadió hidroxipropilmetilcelulosa E3 (HPMC E3, Dow Chemical L#YF290124L1) (160 mg) a la suspensión con un mezclador vortex. El volumen se ajustó a 80 mL con agua desionizada 20 y la mezcla se agitó magnéticamente durante 5 min.

Esta mezcla constituye 2 mg/mL de Compuesto 1 en HPMC E3 al 0,2%, Tween 80 al 0,5% en agua.

Ejemplo 2A: Diez mL de la mezcla anterior de 2 mg/mL de Compuesto 1 en HPMC E3 al 0,2%, Tween 80 al 0,5% en agua constituye el Ejemplo 2A.

Ejemplo 2B: Diez mL de la mezcla anterior de 2 mg/mL de Compuesto 1 en HPMC E3 al 0,2%, Tween 80 al 0,5% en

agua se trató con 80 mg de hidrocloreuro de metformina y se mezcló con un agitador magnético durante 5 minutos, para constituir el Ejemplo 2B.

Ejemplo 2C: Diez mL de la mezcla anterior de 2 mg/mL de Compuesto 1 en HPMC E3 al 0,2%, Tween 80 al 0,5% en agua se trató con 79 mg de base libre de metformina (del Ejemplo 1) 30 y se mezcló con un agitador magnético para constituir el Ejemplo 2C.

Ejemplo 3: Exposición oral en ratón

Las composiciones de los Ejemplos 2A, 2B y 2C se analizaron para biodisponibilidad in vivo con ratones hembra C57BL/6, n = 3, con un peso de 20-25 g. La dosis (5 mL/kg de cada uno de 2A, 2B, y 2C, que es el equivalente a 10 mg/kg del Compuesto 1) se administró de forma oral a los animales en estado postprandial. Las composiciones se administraron por sonda oral con una aguja de sonda calibre 22 fijada a una jeringa. Tras la dosificación se recolectaron muestras de sangre para evaluación farmacocinética mediante punción en la cola, por duplicado de cada animal a 0,5, 1, 1,5, 2, y 4 horas posteriores a la dosificación. Tras cada punto temporal, todas las muestras de sangre se recolectaron en tubos que contenían 100µL de acetonitrilo, procesado y enfriado en un refrigerador (2 a 8 °C).

Las concentraciones de Compuesto 1 en plasma de ratón se determinaron mediante un ensayo LC-MS/MS seguido de un paso de precipitación proteica con acetonitrilo. El análisis farmacocinético se llevó a cabo mediante el programa de software WINNONLIN (Pharsight, Inc. Mountain View, Calif.). El área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo (AUC_{0-t}) se calcula desde el primer punto temporal (0 min) hasta el último punto temporal, que fue de 4 horas. La C_{max} se calcula desde el máximo de la curva ajustada, y T_{max} es el tiempo en que se produce la C_{max} . Los resultados del análisis de las formulaciones de los Ejemplos 2A, 2B, y 2C se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 — Exposición oral en ratón

	Formulación del Ejemplo 2A	Formulación del Ejemplo 2B	Formulación del Ejemplo 2C
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)
T_{max} (h)	1,2 (0,3)	1,0 (0,0)	1,3 (0,3)
C_{max} (ng/mL)	55 (18)	208 (135)	310 (280)
AUC_{0-4} (h*ng/mL)	124 (22)	413 (170)	595 (500)

Se realizó una prueba exacta adecuada para pequeñas muestras sobre los parámetros calculados: C_{max} y AUC_{0-4} . La muestra 1 son los datos de la formulación del Ejemplo 2A y la muestra 2 comprende los datos agrupados de las formulaciones de los Ejemplos 2B y 2C. La prueba Mann-Whitney-Wilcoxon es una prueba de equivalencia de dos distribuciones, enfocada en detectar las diferencias de ubicación (valores promedio). La prueba exacta es válida para tamaños de muestra tan pequeños como 3 en cada grupo. La prueba es una prueba de rango, y se basa en el número de pares ordenados (un valor de la muestra 1 y un valor de la muestra 2). Bajo la hipótesis de ninguna diferencia, se espera que la mitad de los pares ordenados tengan el valor de la primera muestra inferior al valor de la segunda muestra. Para los parámetros C_{max} y AUC_{0-4} , se hizo la observación de que el valor más alto en la muestra 1 es inferior al valor más bajo de la muestra 2. En este caso, con tamaños de muestra de 3 y 6 (agrupando los datos de las formulaciones de los Ejemplos 2B y 2C), el valor p de la prueba exacta tenía una significación estadística nominal de $p < 0,05$ (exacto 2 lados $p = 0,02$).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un agonista del GLP1R en combinación con metformina para tratar la diabetes tipo 2, para disminuir la glucosa en sangre del sujeto, para aumentar la eficacia terapéutica de la metformina, para aumentar la eficacia terapéutica de un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 ("agonista del GLP1R"), para aumentar la biodisponibilidad oral de un agonista del GLP1R, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en: síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, desórdenes metabólicos en los que el agonismo del GLP1R resulte beneficioso, o complicaciones resultantes o asociadas a la diabetes, para tratar la diabetes tipo 1, para tratar la obesidad, para retardar el vaciado gástrico, para disminuir los niveles de HbA1 c, para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa, para suprimir la secreción de glucagón, para tratar desórdenes alimenticios, o para modular un receptor del GLP1R en humanos, donde el agonista del GLP1R se administra por vía oral y es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolino-8-carbonil]-amino}-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, donde la metformina es hidrocloruro de metformina o 1,1-dimetilbiguanida.
3. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agonista del GLP1R tiene una biodisponibilidad absoluta posterior a la administración oral a un sujeto de al menos 1%.
4. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
5. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolino-8-carbonil]-amino}-3-[4-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
6. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agonista del GLP1R y la metformina se administran al sujeto de forma simultánea, o donde el agonista del GLP1R y la metformina se administran de forma tal que uno se administra después del otro.
7. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agonista del GLP1R y la metformina se administran ambos por vía oral en la misma forma de dosificación.
8. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sujeto es un ser humano.
9. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de agonista del GLP1R es de entre 1 mg/día y 1000 mg/día, y donde la cantidad de metformina es de entre 250 mg/día y 2500 mg/día.
10. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el agonista del GLP1R se administra en una cantidad subóptima, o donde la metformina se administra en una cantidad subóptima, o donde el agonista del GLP1R y la metformina se administran ambos en cantidades subóptimas.
11. Una composición farmacéutica que comprende un receptor del péptido similar al glucagón 1 ("agonista del GLP1R"), metformina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolino-8-carbonil]-amino}-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolino-8-carbonil]amino]-3-[4-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 5 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde la metformina es hidrocloreuro de metformina o 1,1- dimetilbiguanida.
15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 13, donde el agonista del GLP1R tiene una biodisponibilidad oral absoluta superior al 1%.
- 10 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde el agonista del GLP1R es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde la cantidad del agonista del GLP1R es inferior a 250 mg;
- donde la cantidad de metformina es de entre 100 mg y 1000 mg;
- donde la relación peso/peso entre el agonista del GLP1 y la metformina es de entre 1:2 y 1:100,
- 15 opcionalmente donde el agonista del GLP1R es una sal hidrocloreuro del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benziloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino}-propiónico y
- opcionalmente donde la metformina es hidrocloreuro de metformina o 1,1-dimetilbiguanida, y
- opcionalmente donde la relación peso/peso del agonista del GLP1 y la metformina es de entre 1:2 y 1:20.