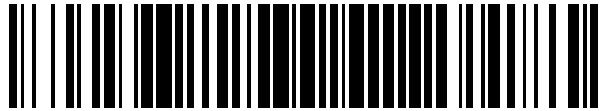


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 917**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2010 PCT/EP2010/068349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011 WO11064352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2010 E 10785054 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2504002**

54 Título: **Tratamiento de pacientes diabéticos genotipificados con inhibidores DPP-IV como la linagliptina**

30 Prioridad:

**27.11.2009 EP 09177418**

**21.06.2010 EP 10166714**

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

**18.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUGI, KLAUS;  
GRAEFE-MODY, EVA, ULRIKE;  
MARK, MICHAEL;  
WOERLE, HANS-JUERGEN y  
ZIMDAHL-GELLING, HEIKE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 760 917 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**

Tratamiento de pacientes diabéticos genotipificados con inhibidores DPP-IV como la linagliptina

5 La presente invención se refiere a un compuesto farmacéutico, composición o combinación que comprende

(a) inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,

10 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, e insulina o análogos de insulina, y, opcionalmente,

15 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, e insulina o análogos de insulina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, dicho uso comprende

pruebas de que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

25 administrar el compuesto farmacéutico, composición o combinación al paciente.

La presente invención se refiere además a un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

30 dicho método comprende

35 probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

40 administrar el inhibidor de DPP-4, y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define aquí anteriormente, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

La presente invención se refiere además a un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

45 dicho método comprende

50 probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

55 administrar el inhibidor de DPP-4, y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define aquí anteriormente, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

60 La presente invención se refiere además a un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir, retrasar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo consistentes en complicaciones de diabetes mellitus, en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

65 dicho método comprende

probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

5 administrar el inhibidor de DPP-4, y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define aquí anteriormente, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

10 La presente invención se refiere además a un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, para uso en la mejora del control glucémico y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene genotipo TCF7L2 rs7903146 CT o TT, opcionalmente en combinación con una o más otras sustancias activas.

Se hace referencia a las presentes reivindicaciones para otras realizaciones de la presente invención.

15 Campo técnico de la divulgación

La divulgación describe inhibidores de DPP-4, composiciones farmacéuticas o combinaciones que comprenden un inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento y opcionalmente una o más de otras sustancias activas, para uso en métodos de tratamiento o prevención como se describe en este documento, tales como por ejemplo, de una o más afecciones seleccionadas de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, alteración de la glucosa en sangre en ayunas e hiperglucemia, entre otros. En una realización particular, los métodos terapéuticos y/o preventivos de esta divulgación comprenden el paso de identificar a un paciente que es susceptible al tratamiento y/o prevención, dicha identificación comprende probar si el paciente tiene variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (por ejemplo, si el paciente es de un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí) o si el paciente es del genotipo de tipo salvaje respectivo (por ejemplo, si el paciente es del genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en este documento), y el paso adicional de administrar dicho inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación para el paciente determinado como susceptible.

30 Además, en una realización, la usabilidad de un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento cada uno como se describe aquí para un método terapéutico y/o preventivo o uso de acuerdo con esta divulgación en un paciente que tiene variación(s) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, un paciente con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí).

35 Los pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 de acuerdo con esta divulgación incluyen, sin limitación, pacientes (particularmente pacientes con diabetes tipo 2) que albergan variantes de riesgo genético en el gen TCF7L2 y que sufren a menudo las influencias patológicas del mismo, particularmente asociadas con el alelo T de riesgo de TCF7L2 rs7903146, como los pacientes que albergan el genotipo de riesgo heterocigótico TCF7L2 rs7903146 CT o los pacientes que albergan el genotipo homocigoto TCF7L2 rs7903146 TT de alto riesgo.

40 Además, en otra realización, la usabilidad de un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento cada uno como se describe aquí para un método terapéutico y/o preventivo o uso de acuerdo con esta divulgación en un paciente que porta el genotipo TCF7L2 salvaje, particularmente se contempla el genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC.

45 Además, la presente divulgación proporciona un método de diagnóstico para identificar a un sujeto (particularmente un paciente con diabetes tipo 2) estadísticamente más propenso a tener una respuesta favorable (por ejemplo, para lograr el control glucémico, como el cambio en HbA1c) a la administración de un cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos), dicho método comprende determinar si el sujeto es del genotipo de riesgo TCF7L2 (particularmente TCF7L2 rs7903146 CT o genotipo de riesgo TT) o de TCF7L2 genotipo salvaje (particularmente TCF7L2 rs7903146 CC genotipo salvaje), en donde el sujeto es TCF7L2 rs7903146 CC genotipo homocigoto salvaje (y, en menor medida, el sujeto es TCF7L2 rs7903146 CT genotipo heterocigoto de riesgo) tiene una mayor probabilidad a una respuesta favorable al inhibidor de DPP-4 administrado en relación con un sujeto de genotipo de riesgo homocigoto TCF7L2 rs7903146 TT.

Además, la divulgación describe un método

- para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
- para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c;
- para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas, resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2;

- para prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
- 5 • para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal;
- para prevenir o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar o proteger la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- 10 • para prevenir, reducir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de hígado o grasa ectópica; o
- para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- 15 • para prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico posterior al trasplante (PTMS);
- para prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluidas las enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, el rechazo del injerto, la infección y la muerte;
- 20 • para tratar la hiperuricemia y las afecciones asociadas a la hiperuricemia;
- en pacientes que lo necesitan, por ejemplo, en aquellos pacientes (particularmente pacientes con diabetes mellitus tipo 2) que tienen variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, en un paciente con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí) o en aquellos pacientes que son del genotipo de tipo salvaje respectivo (como, por ejemplo, en un genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en el presente documento), en donde dicho método comprende
- 25 probar al paciente si él/ella tiene variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (por ejemplo, si él/ella es de un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí) o si el paciente es del genotipo de tipo salvaje respectivo (por ejemplo, si el paciente es del genotipo salvaje TCF7L2 como se describe aquí), y
- administrar un inhibidor de DPP-4 como se define más adelante (preferiblemente linagliptina), opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas.
- 35 Además, la presente divulgación describe el uso de un inhibidor de DPP-4 para la fabricación de un medicamento para uso en un método como se describe aquí anteriormente y más adelante.
- 40 Además, la presente divulgación describe un inhibidor de DPP-4 para uso en una terapia de un paciente (particularmente un paciente con diabetes tipo 2 humana) como se describe aquí anteriormente y más adelante.
- Además, la presente divulgación describe un inhibidor de DPP-4 para uso en un tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección (particularmente metabólica) (particularmente diabetes, especialmente diabetes tipo 2, y afecciones relacionadas con la misma, tales como, por ejemplo, complicaciones diabéticas) como se describe aquí anteriormente y más adelante.
- 45 La divulgación también describe el uso de una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación para la fabricación de un medicamento para uso en un método como se describe aquí anteriormente y más adelante.
- 50 La descripción también se refiere a los inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento para uso en un método como se describe anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo, comprendiendo dicho método administrar al paciente el inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas (por ejemplo, que puede seleccionarse de los mencionados aquí).
- 55 Antecedentes de la divulgación
- La diabetes tipo 2 es una enfermedad cada vez más frecuente que debido a una alta frecuencia de complicaciones conduce a una reducción significativa de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes tipo 2 es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión, insuficiencia renal y amputaciones en adultos en el mundo industrializado. Además, la presencia de diabetes tipo 2 se asocia con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.
- 60

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

5 El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demostró que el tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina dio como resultado solo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c -0.9%). Además, incluso en pacientes dentro del brazo de tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioró significativamente con el tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células  $\beta$ . Es importante destacar que el tratamiento intensivo no se asoció con una reducción significativa en las complicaciones macrovasculares, es decir, eventos cardiovasculares. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes tipo 2 permanecen inadecuadamente tratados, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y las molestias de dosificación de las terapias antihiper glucémicas existentes.

15 Los fármacos antidiabéticos orales y no orales utilizados convencionalmente en terapia (como, por ejemplo, terapia de combinación de primera o segunda línea, y/o mono o (inicial o complementaria)) incluyen, sin restricción, metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, glinidas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, y análogos de insulina o insulina.

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

25 Los estudios de asociación genética han identificado variaciones genéticas en varios genes que están asociadas con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Por ejemplo, las variaciones en los genes TCF7L2, KCNJ11 y PPARG aumentan de forma independiente e interactiva el riesgo de progresión de glucosa alterada en ayunas y tolerancia alterada de glucosa a diabetes manifiesta. Mientras que la variación en KCNJ11 puede alterar la secreción de insulina y la variación en PPARG puede alterar la acción de la insulina, TCF7L2 (factor de transcripción 7-como 2) es el principal gen de susceptibilidad identificado hasta la fecha para la diabetes tipo 2 en varios grupos étnicos (por ejemplo, europeos, indios y japoneses, mexicoamericanos y africanos occidentales). Polimorfismos (polimorfismos de un solo nucleótido, llamados SNP) en TCF7L2, como, por ejemplo, rs12255372 y, particularmente, rs7903146, están fuertemente asociados con la diabetes. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta aproximadamente un 45% (Relación de probabilidades 1.45) entre los portadores de un alelo T de TCF7L2 rs7903146 (CT heterocigotos) y al menos se duplica (Relación de probabilidades de 2.41) entre los homocigotos TT en comparación con CC homocigotos genotipos salvajes (Grant et al, Nature Genetics, Vol. 38, 2006, p320-323). Los genotipos de riesgo de TCF7L2 están asociados con una mayor expresión de TCF7L2 en células beta pancreáticas, secreción de insulina alterada (estimulada por glucosa), efectos incretinos y una mayor tasa de producción de glucosa hepática, así como predisposición y predicción de diabetes tipo 2 futura (cf. Lyssenko et al., The Journal of Clinical Investigation, Vol. 117, No 8, 2007, p. 2155-2163). Existe evidencia de que las variantes de riesgo TCF7L2 rs7903146 están asociadas con un menor efecto de incretina sobre la secreción de insulina, que puede basarse, al menos en partes, en una sensibilidad alterada de las células beta a incretinas.

45 Por lo tanto, se espera que los pacientes con diabetes que albergan variantes de riesgo TCF7L2, particularmente los portadores del alelo T en riesgo de TCF7L2 rs7903146, como los pacientes que albergan el genotipo TCF TC7L2 rs7903146 o, particularmente, los pacientes que albergan el genotipo TCF7L2 rs7903146 TT, se espera que sean difíciles de tratar en terapia antidiabética.

50 Por lo tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas o combinaciones con una buena eficacia con respecto al control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, al mismo tiempo que se muestra un perfil de seguridad mejorado.

Los inhibidores de DPP-4 representan otra clase novedosa de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

55 Por ejemplo, los inhibidores de DPP-4 y sus usos se describen en WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761, o WO 2009/121945.

Objetivo de la presente divulgación

65 El objetivo de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular de diabetes mellitus tipo 2.

Un objetivo adicional de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesite, en particular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por ejemplo, en aquellos pacientes que tienen variación(s) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, un paciente con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí) o en aquellos pacientes que son del genotipo de tipo salvaje respectivo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para mejorar el control glucémico en un paciente con control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con un fármaco antidiabético, por ejemplo metformina, o a pesar de la terapia combinada con dos o tres fármacos antidiabéticos, por ejemplo, en un paciente que tiene variación(es) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, un paciente con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en el presente documento) o en un paciente que es del genotipo de tipo salvaje respectivo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para prevenir, ralentizar o retrasar la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en sangre en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico de diabetes mellitus tipo 2.

Aún otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus.

Un objetivo adicional de la presente divulgación es proporcionar un medicamento y/o método para reducir el peso o prevenir un aumento del peso en un paciente que lo necesite, por ejemplo, en un paciente que tiene variación(es) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (tales como, por ejemplo, un paciente con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en el presente documento) o en un paciente de genotipo respectivo de tipo salvaje.

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

Los objetivos adicionales de la presente divulgación se hacen evidentes para el experto en la materia mediante la descripción anterior y mediante los siguientes ejemplos.

#### Resumen de la divulgación

Dentro del alcance de la presente divulgación, ahora se ha encontrado que un inhibidor de DPP-4, preferiblemente linagliptina, así como una composición farmacéutica o combinación que comprende el inhibidor de DPP-4 y opcionalmente una o más sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos), es terapéuticamente eficaz para mejorar el control glucémico y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con genotipo TCF7L2 rs7903146 CT o TT de genotipo de riesgo y en pacientes con genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC. El tratamiento de este último grupo de pacientes no es parte de la presente invención.

En particular, se ha encontrado que todos los pacientes de genotipo TCF7L2 investigados (pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 rs7903146 CT o TT o con genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC) tienen una respuesta clínicamente significativa al inhibidor de DPP-4 administrado, preferiblemente linagliptina.

Por lo tanto, dentro del alcance de la presente divulgación, ciertos subgrupos de pacientes con diabetes susceptibles de terapia antidiabética de acuerdo con esta divulgación (que comprende usar preferiblemente linagliptina, opcionalmente en combinación con una o más otras sustancias activas tales como, por ejemplo, otros antidiabéticos como se describe aquí), por ejemplo, entre otros, aquellos pacientes que albergan el genotipo TCF7L2 rs7903146 CC o CT o TT, respectivamente.

Dentro del alcance de la presente divulgación, se ha encontrado además que los inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas o combinaciones que comprenden un inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento y opcionalmente se pueden usar una o más de otras sustancias activas. en un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar (por ejemplo, retrasar el inicio de) o tratar un trastorno metabólico (particularmente diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y afecciones relacionadas con el mismo, por ejemplo, complicaciones diabéticas), en particular un método para mejorar el control glucémico en un paciente, como en un paciente que tiene variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, en pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí).

Dentro del alcance de la presente divulgación, se ha encontrado además que los inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas o combinaciones que comprenden un inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento y opcionalmente se pueden usar una o más de otras sustancias activas en un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar (por ejemplo, retrasar el inicio de) o tratar un trastorno metabólico (particularmente diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y afecciones relacionadas con

el mismo), en particular un método para mejorar el control glucémico en un paciente, tal como en un paciente que es del genotipo salvaje TCF7L2, particularmente del genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC.

5 En un aspecto de la presente divulgación, el método comprende la etapa de identificar a un paciente susceptible al método que se está utilizando, por ejemplo, que comprende probar si el paciente tiene variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (por ejemplo, si el paciente tiene un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí) o si el paciente es de genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en este documento, y el paso de administrar dicho inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación al paciente determinado como susceptible.

10 Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y los estados patológicos vecinos, incluidos aquellos pacientes que tienen variaciones en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, en pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en el presente documento) y aquellos pacientes que son del genotipo de tipo salvaje respectivo (como, por ejemplo, pacientes con genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en este documento).

15 Además, la presente divulgación proporciona un método para determinar una probabilidad de la posibilidad de una respuesta favorable (por ejemplo, al proporcionar control glucémico) o la magnitud de un cambio favorable en la HbA1c de un individuo resultante del tratamiento del individuo con un DPP-4 inhibidor, preferiblemente linagliptina, o el inhibidor DPP-4 en combinación con una o más sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos), dicho método comprende determinar si el sujeto es del genotipo de riesgo TCF7L2 (particularmente el genotipo de riesgo TCF7L2 rs7903146 TT) o de genotipo salvaje TCF7L2 (particularmente genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC), en donde la probabilidad de una respuesta favorable o la magnitud significativamente alta de un cambio favorable en la respuesta HbA1c a la administración del inhibidor DPP-4, preferiblemente linagliptina, o el DPP-4 El inhibidor en combinación con una o más sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos) es mayor en un ser individual de TCF7L2 rs7903146 CC genotipo homocigótico salvaje, y más bajo en un individuo de TCF7L2 rs7903146 genotipo de riesgo homocigoto TT (por ejemplo pero aun clínicamente significativo o significante).

20 Por lo tanto, en un aspecto se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

25 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1 y análogos de insulina o insulina, y, opcionalmente,

30 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1 e insulina o análogos de insulina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En un aspecto secundario, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

40 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1 y análogos de insulina o insulina, y, opcionalmente,

45 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, GLP-1 o un análogo de GLP-1 e insulina o un análogo de insulina

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otro aspecto secundario, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

60 (a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

(b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, GLP-1 o un análogo de GLP-1 e insulina o un análogo de insulina, y, opcionalmente

65

## ES 2 760 917 T3

(c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1 e insulina o análogos de insulina,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

10 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona, y, opcionalmente,

15 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, GLP-1 o análogo de GLP-1 e insulina o análogo de insulina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

25 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, análogo de GLP-1 o GLP-1 y análogo de insulina o insulina, y, opcionalmente,

(c) un tercer agente antidiabético que es diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

35 (a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

(b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina y pioglitazona, y, opcionalmente,

40 (c) un tercer agente antidiabético que es diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica o combinación que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente,

50 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona, y, opcionalmente,

(c) un tercer agente antidiabético que es diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina y pioglitazona,

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando, además del segundo agente antidiabético, se elige un tercer agente antidiabético, dicho tercer agente antidiabético se elige preferiblemente de otra clase que el segundo agente antidiabético. Por lo tanto, debe entenderse que el segundo y el tercer agente antidiabético son diferentes, y preferiblemente son de diferentes clases (por ejemplo, cuando el segundo agente antidiabético se elige de la clase de biguanida, el tercer agente antidiabético se elige preferiblemente de otra clase). Las clases de agentes antidiabéticos se mencionan anteriormente, por ejemplo, clase de biguanida, clase de tiazolidindiona, clase de sulfonilurea, clase de glinida, clase de inhibidor de alfa-glucosidasa, clase de análogo de GLP-1, clase de insulina, etc.

65 Una realización particular de esta descripción se refiere a la monoterapia con un inhibidor de DPP-4 como se define aquí y/o a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de DPP-4 como único ingrediente activo.



En las combinaciones y/o la terapia de combinación de esta divulgación, una realización particular se refiere a combinaciones duales y/o terapia dual; otra realización se refiere a combinaciones triples y/o terapia triple.

5 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración glucosa en sangre en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí  
10 anteriormente y en lo sucesivo se administran, por ejemplo en combinación, al paciente.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertensión, inflamación sistémica crónica, retinopatía, neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, disfunción endotelial, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y osteoporosis en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo se administran, por ejemplo en  
15 combinación, al paciente.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un DPP-4 se administran al paciente un inhibidor y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en  
20 combinación.

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

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en sangre en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en combinación.  
25

Como mediante el uso de una composición farmacéutica o una combinación de esta divulgación, se puede obtener una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden ser tratadas aquellas condiciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un nivel elevado de glucosa en sangre.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, deterioro del aprendizaje y la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, arteriosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo del corazón, restenosis vascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, accidente cerebrovascular, isquemia tisular o pie diabético o úlcera, en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético definidos aquí anteriormente y de aquí en adelante se administran, por ejemplo en combinación, a los pacientes. En particular, se pueden tratar uno o más aspectos de la nefropatía diabética como la hiperperforación, proteinuria y albuminuria (incluida la micro o macroalbuminuria), su progresión se ralentiza o su inicio se retrasa o previene. El término "isquemia tisular" comprende particularmente macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, cicatrización de heridas deteriorada y úlcera diabética. Los términos "enfermedades micro y macrovasculares" y "complicaciones micro y macrovasculares" se usan indistintamente en esta solicitud.  
35  
40  
45  
50

En una realización, mediante la administración de una composición farmacéutica o combinación de esta divulgación no se obtiene ganancia de peso o incluso una reducción en el peso corporal.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o la grasa corporal en un paciente necesitado del mismo caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en combinación.  
55  
60

En una realización, mediante la administración de una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación, se puede retrasar o prevenir una degeneración de las células beta y una disminución de la funcionalidad de las células beta, como por ejemplo apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, la funcionalidad  
65

de las células pancreáticas se puede mejorar o restaurar, y se puede aumentar el número y el tamaño de las células beta pancreáticas. Se puede demostrar que el estado de diferenciación y la hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia pueden normalizarse mediante el tratamiento con una composición farmacéutica o combinación de esta divulgación.

5 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o la restauración de la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y más adelante, por ejemplo en combinación.

10 En una realización, mediante la administración de una composición farmacéutica o combinación de la presente divulgación, se puede reducir o inhibir una acumulación anormal de grasa (ectópica), en particular en el hígado.

15 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de hígado o grasa ectópica en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, se administran al paciente un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en combinación. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de hígado o grasa ectópica se seleccionan particularmente del grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico, particularmente enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis hepática.

20 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un método para prevenir, retrasar la progresión, retrasar, atenuar, tratar o revertir la esteatosis hepática, inflamación (hepática) y/o una acumulación anormal de grasa hepática en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo en combinación.

25 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, se administran al paciente un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación.

30 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico posterior al trasplante (PTMS) en un paciente en necesidad del mismo caracterizada porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y de aquí en adelante se administran al paciente, por ejemplo, en combinación.

35 Según un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS que incluyen enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y de aquí en adelante se administran al paciente, por ejemplo, en combinación.

40 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la hiperuricemia y las afecciones asociadas a la hiperuricemia, tales como, por ejemplo, gota, hipertensión e insuficiencia renal, en un paciente que lo necesite, caracterizado porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, se administran al paciente un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en combinación.

45 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona el uso de un inhibidor de DPP-4 para la fabricación de un medicamento para uso en un método de

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

55 • mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c; o

60 • prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucemia en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2; o

## ES 2 760 917 T3

- 5 • prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus, como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
- 10 • prevenir, retardar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar o proteger la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de secreción de insulina pancreática; o
- 15 • prevenir, retardar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de hígado o grasa ectópica; o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina; o
- 20 • prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico posterior al trasplante (PTMS); o
- 25 • prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluidas las enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, el rechazo del injerto, la infección y la muerte; o
- tratar la hiperuricemia y las condiciones asociadas a la hiperuricemia;
- en un paciente que lo necesite, que comprende administrar el inhibidor de DPP-4 solo o, opcionalmente, en combinación con un segundo y, opcionalmente, con un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y de aquí en adelante, al paciente.
- 30 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona el uso de un segundo agente antidiabético como se define aquí anteriormente y más adelante para la fabricación de un medicamento para uso en un método de
- 35 • prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en sangre en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
- 40 • mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucemia en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo 2; o
- 45 • prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus, como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
- 50 • reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la insulina pancreática secreción; o
- 55 • prevenir, retardar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de hígado o grasa ectópica; o
- 60 • mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesite, que comprende administrar el segundo agente antidiabético en combinación con un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, con un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y de aquí en adelante, al paciente.
- 65

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

5 Los pacientes de un genotipo de riesgo TCF7L2 (también denominado en el presente documento pacientes de genotipo de riesgo TCF7L2) en el sentido de esta divulgación se refieren a aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente un SNP seleccionado de rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146; en particular, aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o el genotipo TT; especialmente aquellos  
10 que portan dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo TT, están en alto riesgo y se espera que sean difíciles de tratar (por ejemplo, para lograr un control glucémico adecuado).

La presente divulgación proporciona un inhibidor de DPP-4 (preferiblemente linagliptina), composición farmacéutica, combinación o medicamento de acuerdo con la presente divulgación para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe aquí anteriormente y en adelante (por ejemplo, tratar la diabetes tipo 2) en uno o más de los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes con genotipo de alto riesgo TCF7L2 que portan dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, genotipo TT (donde se proporciona una respuesta clínicamente significativa, por ejemplo, en el control glucémico),
- pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 que portan un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, genotipo CT (donde se proporciona una respuesta clínicamente favorable, por ejemplo, en el control glucémico),
- pacientes con genotipo salvaje TCF7L2 que portan dos alelos CC de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, genotipo CC (donde se proporciona una respuesta clínicamente más favorable, por ejemplo, en el control glucémico).

Dentro de un aspecto particular de la divulgación, la divulgación se refiere a un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica o combinación de la presente divulgación para un método terapéutico y/o preventivo o uso como se describe aquí anteriormente y más adelante (por ejemplo, tratar el tipo 2 diabetes), dicho método o uso comprende

(i) identificar a un paciente susceptible a dicho método o uso terapéutico y/o preventivo que comprende probar si el paciente es de algún genotipo de riesgo TCF7L2, particularmente si el paciente tiene uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la codificación del gen para TCF7L2, especialmente un SNP seleccionado de rs7903146, rs12255372 y rs10885406, por ejemplo, si el paciente porta al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por ejemplo, si el paciente es de genotipo CT (es decir, si el paciente porta un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) o, en particular, si el paciente es de genotipo TT (es decir, si el paciente porta dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2), o probar si el paciente es del genotipo salvaje TCF7L2, particularmente si el paciente porta dos alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2 (es decir, si el paciente es del genotipo salvaje CC), y

(ii) administrar una cantidad efectiva del inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación al paciente identificado en el paso (i).

En otro aspecto particular de la divulgación, la divulgación se refiere a un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de la presente divulgación para un método terapéutico y/o preventivo o uso como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo (por ejemplo, tratamiento diabetes tipo 2) en pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2, por ejemplo, en aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente un SNP seleccionado entre rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146; en particular, en aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o el genotipo TT.

En otro aspecto particular de la divulgación, la divulgación se refiere a un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de la presente divulgación para un método terapéutico y/o preventivo o uso como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo (por ejemplo, tratamiento de diabetes tipo 2) en pacientes con genotipo salvaje TCF7L2, por ejemplo, en aquellos pacientes que portan dos alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CC.

En este contexto, una subpoblación particular de los pacientes descritos aquí anteriormente y más adelante (por ejemplo, de los pacientes que necesitan un método terapéutico o preventivo como se describe aquí), se refiere a aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente al menos un SNP seleccionado de rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146, en particular, aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o TT genotipo.

En particular, aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o genotipo TT, especialmente aquellos que portan dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo TT, son muy susceptibles para aumentar la expresión de TCF7L2 en las células beta pancreáticas, alteración de la

secreción de insulina, efectos incretinos, aumento de la tasa de producción de glucosa hepática y/o diabetes. El alelo T de rs7903146 TCF7L2 está asociado con la acción insulínica alterada de las hormonas incretinas, la reducción de los perfiles de insulina y glucagón en plasma durante 24 h y el aumento de la producción de glucosa hepática.

5 Otra subpoblación particular de los pacientes descritos aquí anteriormente y más adelante (por ejemplo, de los pacientes que necesitan un método terapéutico o preventivo como se describe aquí), se refiere a aquellos pacientes que son del genotipo salvaje TCF7L2, particularmente aquellos que son del TCF7L2 rs7903146 CC genotipo salvaje.

10 Según una realización de este aspecto de la divulgación, se proporciona un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de acuerdo con la presente divulgación para un método o uso terapéutico y/o preventivo como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo (particularmente para tratar y/o prevenir la diabetes tipo 2 y/o la obesidad), en pacientes con secreción de insulina reducida (estimulada por glucosa), gluconeogénesis hepática aumentada y/o efecto insulínico reducido o acción de las hormonas incretinas (por ejemplo, GLP-1 y/o GIP), por ejemplo sensibilidad incrementada deteriorada, asociada con un genotipo de riesgo TCF7L2, particularmente con dicho genotipo de riesgo TCF7L2 como se mencionó anteriormente.

20 De acuerdo con otra realización de este aspecto de la divulgación, se proporciona un método para determinar la respuesta al tratamiento del paciente a un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de acuerdo con la presente divulgación, dicho método comprende la etapa de determinar si el paciente es de genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento, por ejemplo, probar si el paciente pertenece a la subpoblación particular de portadores de genotipo de riesgo TCF7L2, o determinar si el paciente es de genotipo salvaje TCF7L2, por ejemplo, probar si el paciente porta el alelo CC de tipo salvaje en rs7903146 en TCF7L2.

25 De acuerdo con otra realización de este aspecto de la divulgación, se proporciona un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de acuerdo con la presente divulgación para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe aquí anteriormente y más adelante (particularmente para tratar y/o prevenir la diabetes tipo 2 y/o la obesidad) en un paciente que lo necesite, dicho método comprende probar si el paciente es de algún genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe aquí.

30 De acuerdo con otra realización de este aspecto de la divulgación, se proporciona un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica, combinación o medicamento de acuerdo con la presente divulgación para uso en un método terapéutico y/o preventivo como se describe aquí anteriormente y más adelante (particularmente para tratar y/o prevenir la diabetes tipo 2 y/o la obesidad) en un paciente que lo necesite, dicho método comprende probar si el paciente es del genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en este documento.

35 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, la prueba de genotipos de riesgo TCF7L2 puede usarse para la estratificación del paciente, por ejemplo, para enriquecer a la población de pacientes en ensayos clínicos para probar la eficacia del inhibidor DPP-4.

40 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, el método para determinar la susceptibilidad al tratamiento de un individuo (por ejemplo, que comprende la prueba de riesgo TCF7L2 o genotipos salvajes como se describe aquí) puede usarse para determinar si el paciente puede responder a un nivel inferior o puede requerir un nivel más alto de inhibidor de DPP-4 administrado, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas.

45 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, determinar la susceptibilidad al tratamiento de un individuo que comprende la prueba de riesgo de TCF7L2 o genotipos salvajes como se describe en el presente documento puede usarse para determinar si el paciente puede ser tratado en monoterapia o en terapia combinada con uno o más antidiabéticos adicionales de acuerdo con esta divulgación, por ejemplo, para proporcionar un control glucémico adecuado. Por ejemplo, aquellos pacientes con una probabilidad reducida de respuesta favorable pueden requerir un tratamiento combinado, por ejemplo, 6 para lograr un control glucémico adecuado.

#### Definiciones

55 El término "ingrediente activo" de una composición farmacéutica o combinación de la presente divulgación significa el inhibidor de DPP-4 y/o, si está presente, el segundo agente antidiabético y/o, si está presente, el tercer agente antidiabético de la presente divulgación.

60 El término "índice de masa corporal" o "IMC" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de modo que el IMC tiene unidades de  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

El término "sobrepeso" se define como la condición en la que el individuo tiene un IMC mayor que 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  y menor que 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Los términos "sobrepeso" y "pre-obeso" se usan indistintamente.

65 El término "obesidad" se define como la condición en la que el individuo tiene un IMC igual o superior a 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse de la siguiente manera: el término "obesidad de clase I" es la condición en la que el IMC es igual o superior a 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ , pero inferior a 35  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; el término "obesidad

de clase II" es la condición en la que el IMC es igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, pero inferior a 40 kg/m<sup>2</sup>; El término "obesidad de clase III" es la condición en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m<sup>2</sup>.

5 El término "obesidad visceral" se define como la condición en la que se mide una relación cintura-cadera mayor o igual a 1.0 en hombres y 0.8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

10 El término "obesidad abdominal" generalmente se define como la condición en la cual la circunferencia de la cintura es >40 pulgadas o 102 cm en los hombres, y es >35 pulgadas o 94 cm en las mujeres. Con respecto a una etnia japonesa o pacientes japoneses, la obesidad abdominal se puede definir como circunferencia de la cintura ≥85 cm en hombres y ≥90 cm en mujeres (ver, por ejemplo, el comité investigador para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

15 El término "euglucemia" se define como la condición en la cual un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del rango normal, mayor que 70 mg/dL (3.89 mmol/L) y menor que 110 mg/dL (6.11 mmol/L) o 100 mg/dL (5.6 mmol/L). La palabra "ayuno" tiene el significado habitual como término médico.

20 El término "hiperglucemia" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del rango normal, mayor que 110 mg/dL (6.11 mmol/L) o 100 mg mg/dL (5.6 mmol/L). La palabra "ayuno" tiene el significado habitual como término médico.

El término "hipoglucemia" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del rango normal de 60 a 115 mg/dL (3.3 a 6.3 mmol/L), en particular por debajo de 70 mg/dL (3.89 mmol/L).

25 El término "hiperglucemia posprandial" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o suero sérica posprandial de 2 horas superior a 200 mg/dL (11.11 mmol/L). El término "glucosa sanguínea en ayunas alterada" o "IFG" se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa en suero en ayunas en un rango de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5.6 a 6.9 mmol/l), en particular mayor que 110 mg/dL y menor que 126 mg/dl (7.00 mmol/L). Un sujeto con "glucosa en ayunas normal" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que 100 mg/dl, es decir, menor que 5.6 mmol/l.

35 El término "tolerancia alterada a la glucosa" o "IGT" se define como la condición en que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa sérica posprandial de 2 horas superior a 140 mg/dl (7.78 mmol/L) e inferior a 200 mg/dL (11.11 mmol/L). La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en sangre o glucosa sérica posprandial de 2 horas se puede medir como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de tomar 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa en sangre posprandial o de glucosa en suero de 2 horas inferior a 140 mg/dl (7.78 mmol/L).

40 El término "hiperinsulinemia" se define como la condición en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma en ayunas o posprandial elevada por encima de la de los individuos normales y delgados sin resistencia a la insulina, que tienen una cintura a relación de cadera <1.0 (para hombres) o <0.8 (para mujeres).

45 Los términos "sensibilizador a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimos y se usan indistintamente.

50 El término "resistencia a la insulina" se define como un estado en donde se requieren niveles circulantes de insulina que excedan la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287: 356-9) Un método para determinar la resistencia a la insulina es la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se encuentra resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población de fondo investigada (definición de la OMS). En lugar de ser menos laborioso que la prueba de fijación, se denominan modelos mínimos en los que, durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y a partir de ellas se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

60 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador confiable de resistencia a la insulina (Katsuki A, et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). Se hace referencia adicional a los métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews et al., Diabetology 1985, 28: 412-19), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst et al., Diabetes 2003, 52 (Supl. 1): A459) y para un estudio de pinza euglucémica. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina se pueden controlar como un posible sustituto de la sensibilidad a la insulina.

La estimación de la resistencia a la insulina según la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P, et al. Diabet Med 1992; 9: 921-8):

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

5 Como regla general, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se usa la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que los niveles incrementados de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

10 Los pacientes con predisposición al desarrollo de IGT o IFG o diabetes tipo 2 son aquellos que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y, por definición, son resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina suele tener sobrepeso u obesidad. Si se puede detectar resistencia a la insulina, esta es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. Por lo tanto, puede ser que para mantener la homeostasis de glucosa una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto resulte en ningún síntoma clínico.

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

25 El término "prediabetes" es la condición en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes tipo 2. La prediabetes amplía la definición de tolerancia alterada a la glucosa para incluir a las personas con glucemia en ayunas dentro del rango normal alto  $\geq 100$  mg/dL (J.B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52: 1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (plasma elevado concentración de insulina). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una amenaza grave para la salud se presenta en una Declaración de Posición titulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitida conjuntamente por la American Diabetes Association y la National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care 2002; 25: 742-749).

35 Las personas con probabilidad de tener resistencia a la insulina son aquellas que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) presión arterial alta, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más familiares de primer grado con un diagnóstico de IGT o IFG o diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta divulgación, la resistencia a la insulina se define como la condición clínica en la cual un individuo tiene un puntaje HOMA-IR  $> 4.0$  o un puntaje HOMA-IR por encima del límite superior de lo normal según lo definido para el laboratorio que realiza los análisis de glucosa e insulina.

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

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

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

65

El término "control glucémico insuficiente" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente divulgación significa una condición en la que los pacientes muestran valores de HbA1c superiores al 6.5%, en particular superiores al 7.0%, incluso más preferiblemente superiores al 7.5%, especialmente superiores al 8%.

5 El "síndrome metabólico", también llamado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un complejo de síndrome cuya característica principal es la resistencia a la insulina (Laaksonen DE, et al. Am. J Epidemiol 2002; 156: 1070-7). De acuerdo con las pautas ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on  
10 the American Medical Association (2001) 285: 2486-2497), el diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

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

2. Triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL. HDL-colesterol <40 mg/dL en hombres

4. Presión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg (SBP  $\geq 130$  o DBP  $\geq 85$ )

5. Glucemia en ayunas  $\geq 110$  mg/dL o  $\geq 100$  mg/dL

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

Según una definición de uso común, la hipertensión se diagnostica si la presión arterial sistólica (PAS) excede un valor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica (PAD) excede un valor de 90 mm Hg. Si un paciente padece diabetes  
30 manifiesta, actualmente se recomienda que la presión arterial sistólica se reduzca a un nivel inferior a 130 mm Hg y que la presión arterial diastólica se reduzca a menos de 80 mm Hg.

Las definiciones de NODAT (diabetes de nueva aparición después del trasplante) y PTMS (síndrome metabólico postrasplante) siguen de cerca los criterios de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes para la diabetes tipo 2, y los de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, para el síndrome metabólico. NODAT y/o PTMS están asociados con un mayor  
35 riesgo de enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, rechazo del injerto, infección y muerte. Se han identificado varios predictores como posibles factores de riesgo relacionados con NODAT y/o PTMS, incluida una edad más alta en el trasplante, el sexo masculino, el índice de masa corporal antes del trasplante, la diabetes antes del trasplante y la inmunosupresión.

El término "hiperuricemia" denota una condición de altos niveles de urato sérico total. En sangre humana, las concentraciones de ácido úrico entre 3.6 mg/dL (ca. 214  $\mu\text{mol/L}$ ) y 8.3 mg/dL (ca. 494  $\mu\text{mol/L}$ ) son consideradas normales por la Asociación Médica Estadounidense. Los niveles séricos elevados de urato total o hiperuricemia a menudo se asocian con varias enfermedades. Por ejemplo, los altos niveles de urato sérico total pueden conducir a un tipo de artritis en las articulaciones conocidas como gota. La gota es una afección creada por una acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartilago articular de las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes debido a las elevadas concentraciones de los niveles totales de urato en el torrente sanguíneo. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación de ácido úrico en la orina pueden provocar la formación de cálculos renales cuando el ácido úrico o el urato se cristalizan en el riñón. Además, los niveles séricos de urato total elevados a menudo se asocian con el llamado síndrome metabólico, que incluye la enfermedad cardiovascular y la hipertensión.

El término "inhibidor de DPP-4" en el alcance de la presente divulgación se refiere a un compuesto que exhibe actividad inhibidora sobre la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-4). Dicha actividad inhibitoria puede caracterizarse por el valor de IC<sub>50</sub>. Un inhibidor de DPP-4 exhibe preferiblemente un valor de IC<sub>50</sub> por debajo de 10000 nM, preferiblemente por debajo de 1000 nM. Ciertos inhibidores de DPP-4 exhiben un valor de IC<sub>50</sub> por debajo de 100 nM, o incluso  $\leq 50$  nM. Los valores de IC<sub>50</sub> de los inhibidores de DPP-4 suelen ser superiores a 0.01 nM, o incluso superiores a 0.1 nM. Los inhibidores de DPP-IV pueden incluir compuestos biológicos y no biológicos, en particular compuestos no peptídicos. El efecto inhibidor sobre DPP-4 puede determinarse mediante métodos conocidos en la literatura, en particular como se describe en la solicitud WO 02/068420 o WO 2004/018468 (página 34), que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

El término "inhibidor de DPP-4" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, hidratos y solvatos de los mismos, incluidas las formas cristalinas respectivas.



5 Los términos "tratamiento" y "tratar" o términos análogos comprenden un tratamiento particularmente terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones y métodos de la presente divulgación pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un período de tiempo, así como para terapia crónica.

10 Los términos "tratamiento profiláctico", "tratamiento preventivo" y "prevención" o términos análogos se usan indistintamente y comprenden un tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo así dicho riesgo.

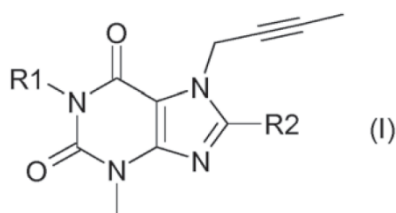
Descripción detallada

15 Los aspectos de la presente divulgación, en particular los compuestos farmacéuticos, composiciones, combinaciones, métodos y usos, se refieren a inhibidores de DPP-4, segundo y/o tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y más adelante.

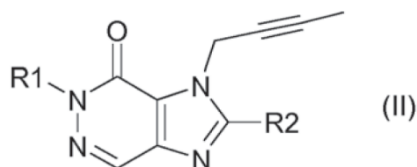
La presente invención se limita al tema cubierto por las reivindicaciones adjuntas.

20 En una primera realización (realización A), un inhibidor de DPP-4 en el contexto de la presente divulgación es cualquier inhibidor de DPP-4 de

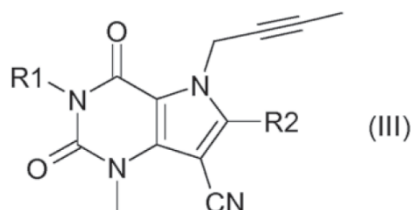
fórmula (I)



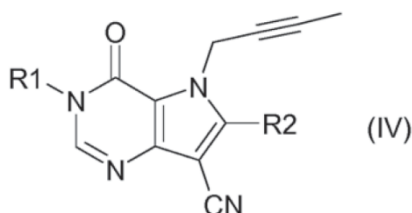
o fórmula (II)



o fórmula (III)



o fórmula (IV)



en donde R1 denota ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-cianobencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y R2 denota 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una segunda realización (realización B), un inhibidor de DPP-4 en el contexto de la presente divulgación es un inhibidor de DPP-4 seleccionado del grupo que consiste en

10 esitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, gemigliptina, (2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[1,1,-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

15 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolina-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il) metanona,

20 (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,

(2S,4S)-1-[2-((3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino)-acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,

(R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3- metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo,

25 ácido 5-((S)-2-[2-((S)-2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico-bis-dimetilamida,

3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil)tiiazolidina,

30 Ácido [(2R)-1-[[3(R)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borónico,

(2S,4S)-1-[2-[[4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,

35 2-((6-[(3R)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo,

6-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-1,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-d]pirimidina-2,4-diona, y

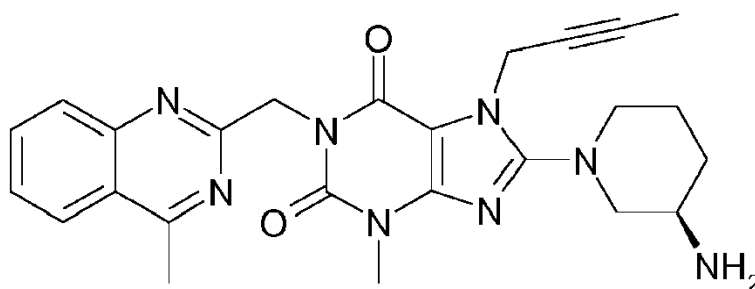
40 {2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil} amida del ácido (S)-2-metilpirazolo [1,5-a]primidina-6-carboxílico,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

45 Con respecto a la primera realización (realización A), los inhibidores de DPP-4 preferidos son cualquiera o todos los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

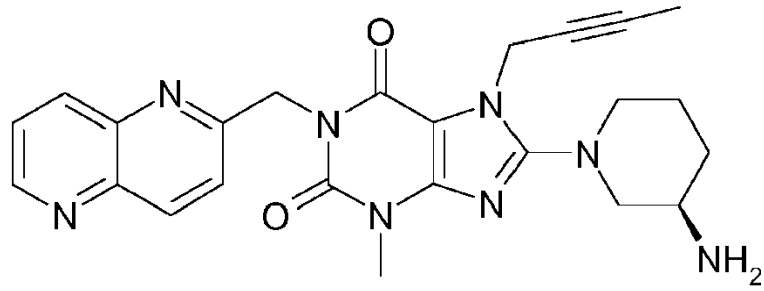
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-ilo)-xantina (compárese WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):

50

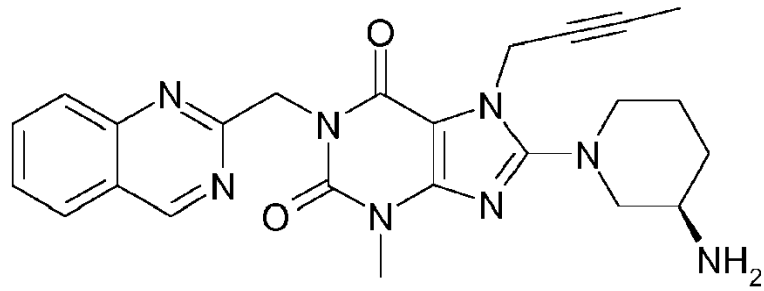


- 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):

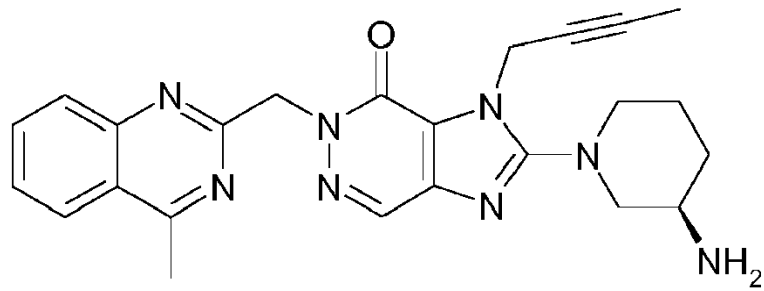
55



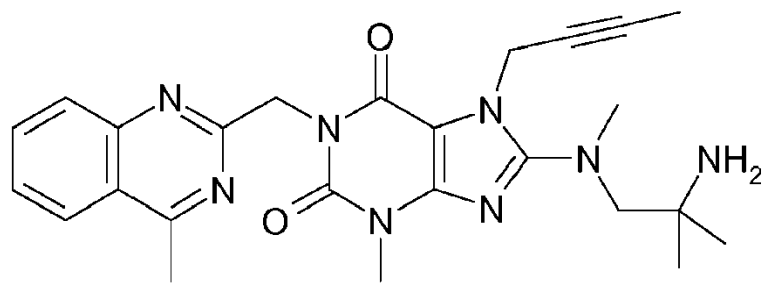
5 • 1-[(Quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



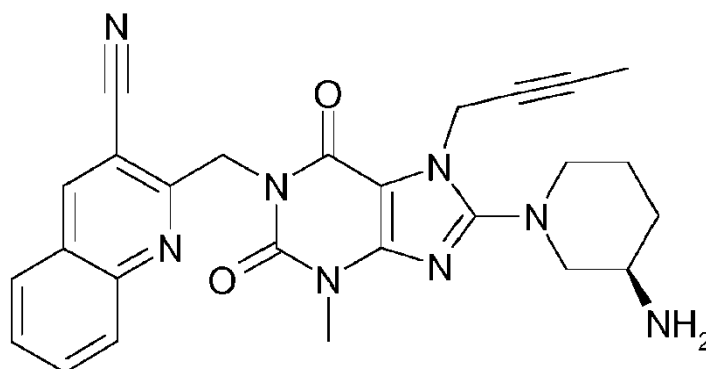
10 • 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-vinil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese WO 2004/050658, ejemplo 136):



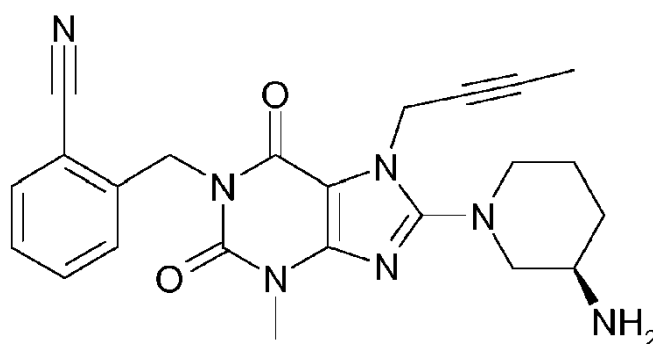
15 • 1-[(4-Metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metilpropil)-metilamino]-xantina (compárese WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



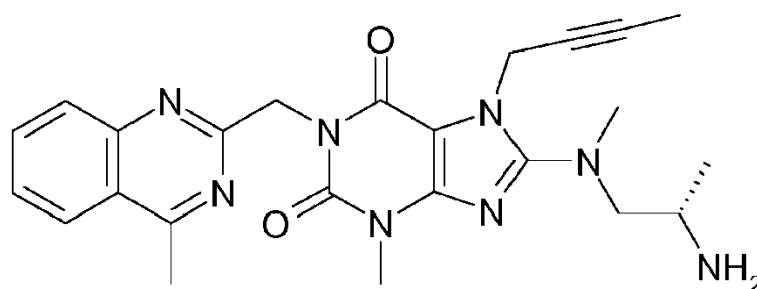
20 • 1-[(3-Ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):



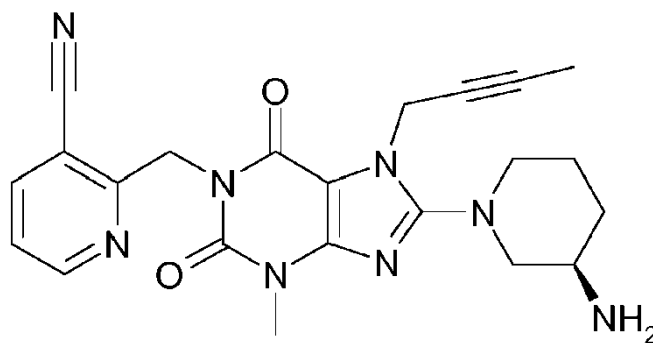
5 • 1-(2-Ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



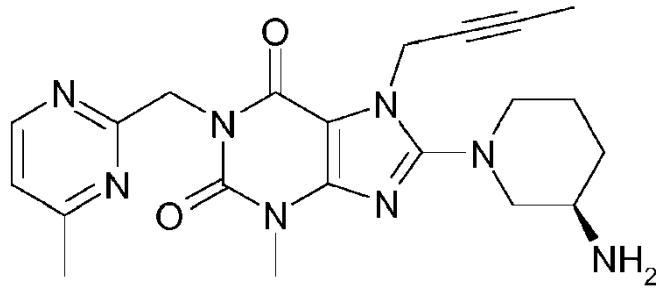
10 • 1-[(4-Metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (compárese WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



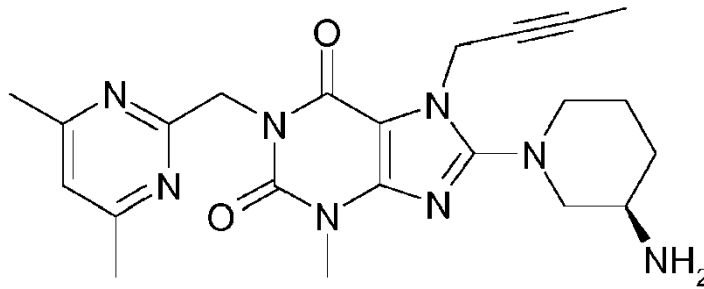
15 • 1-[(3-Ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



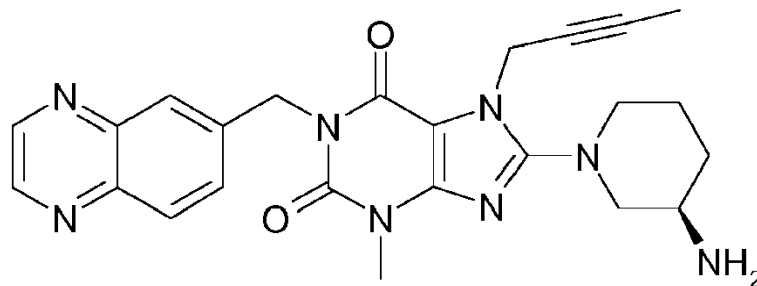
20 • 1-[(4-Metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



5 • 1-[(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



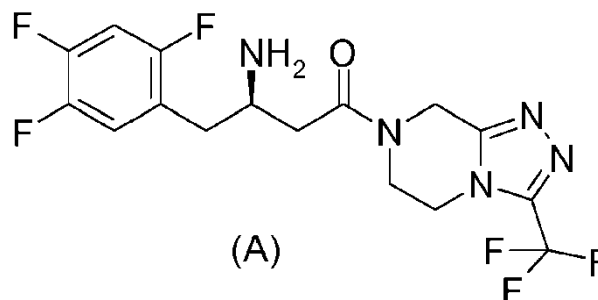
10 • 1-[(Quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese WO 2005/085246, ejemplo 1(83)):



15 Un inhibidor de DPP-4 más preferido entre los inhibidores de DPP-4 mencionados anteriormente de la realización A de esta descripción es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, particularmente la base libre de la misma (que también se conoce como linagliptina o BI 1356). Este es el inhibidor de DPP-4 según la presente invención.

20 Como otros inhibidores de DPP-4 se pueden mencionar los siguientes compuestos:

• La sitagliptina (MK-0431) que tiene la fórmula estructural A a continuación es (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, también llamado (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,



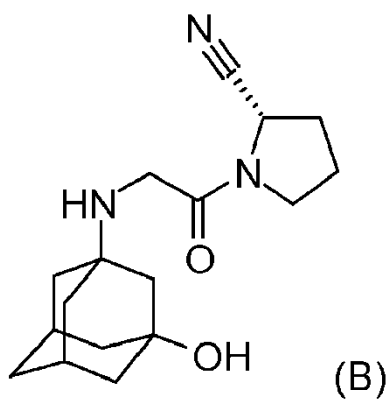
25

En un aspecto de la presente divulgación, la sitagliptina está en forma de su sal de dihidrogenofosfato, es decir, fosfato de sitagliptina. En una realización adicional, el fosfato de sitagliptina está en forma de un anhidrato o monohidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere a monohidrato de fosfato de sitagliptina. La base libre de sitagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,699,871 y en el Ejemplo 7 del documento WO 03/004498. El monohidrato de fosfato de sitagliptina cristalino se describe en el documento WO 2005/003135 y en el documento WO 2007/050485.

Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

Una formulación de tableta para sitagliptina está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Januvia®. Una formulación de tableta para combinación de sitagliptina/metformina está disponible comercialmente con el nombre comercial Janumet®.

• Vildagliptina (LAF-237) que tiene la fórmula estructural B a continuación es (2S)-[[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, también llamado (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

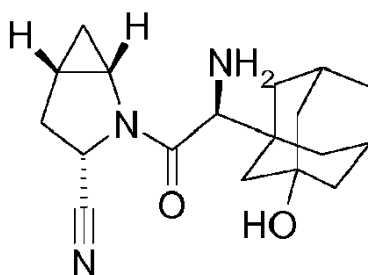


La vildagliptina se describe específicamente en la Patente de los Estados Unidos No. 6,166,063 y en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241. Las sales específicas de vildagliptina se describen en el documento WO 2007/019255. En el documento WO 2006/078593 se describen una forma cristalina de vildagliptina, así como una formulación de tableta de vildagliptina. La vildagliptina puede formularse como se describe en el documento WO 00/34241 o en el documento WO 2005/067976. Una formulación de vildagliptina de liberación modificada se describe en el documento WO 2006/135723.

Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

Una formulación de tableta para vildagliptina está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Galvus®. Una formulación de tableta para la combinación de vildagliptina/metformina está disponible comercialmente con el nombre comercial Eucreas®.

• La saxagliptina (BMS-477118) que tiene la siguiente fórmula estructural C es (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, también denominado (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinenitrilo,



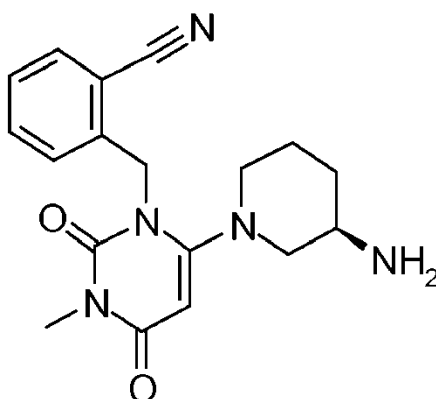
(C)

La saxagliptina se describe específicamente en la Patente de los Estados Unidos No. 6,395,767 y en el Ejemplo 60 del documento WO 01/68603.

En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal de HCl o su sal de monobenzoato como se describe en el documento WO 2004/052850. En una realización adicional, la saxagliptina está en forma de base libre. En otra realización más, la saxagliptina está en forma de monohidrato de la base libre como se describe en el documento WO 2004/052850. Las formas cristalinas de la sal HCl y de la base libre de saxagliptina se describen en el documento WO 2008/131149. También se describe un proceso para preparar saxagliptina en los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982. La saxagliptina se puede formular en una tableta como se describe en el documento WO 2005/117841.

Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• La alogliptina (SYR-322) que tiene la fórmula estructural E siguiente es 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}metil)benzonitrilo



(E)

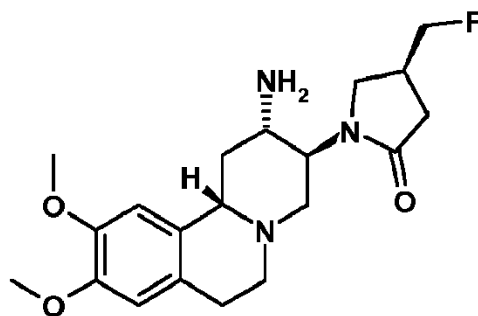
La alogliptina se describe específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y en el documento WO 2005/095381. En una realización, la alogliptina está en forma de su sal de benzoato, su sal de hidrocloreto o su sal de tosilato, según se describe en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere a benzoato de alogliptina. Los polimorfos del benzoato de alogliptina se describen en el documento WO 2007/035372. Un proceso para preparar alogliptina se describe en el documento WO 2007/112368 y, específicamente, en el documento WO 2007/035629. La alogliptina (es decir, su sal de benzoato) puede formularse en una tableta y administrarse como se describe en el documento WO 2007/033266. Una preparación sólida de alogliptina/pioglitazona y su preparación y uso se describe en el documento WO 2008/093882. Una preparación sólida de alogliptina/metformina y su preparación y uso se describe en el documento WO 2009/011451. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• (2S)-1-[[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente el mesilato, o (2S)-1-[[1,1,-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo :

Estos compuestos y métodos para su preparación se describen en el documento WO 03/037327. La sal mesilato del primer compuesto, así como los polimorfos cristalinos del mismo, se describen en el documento WO 2006/100181. La sal de fumarato del último compuesto, así como los polimorfos cristalinos del mismo se describen en el documento WO 2007/071576. Estos compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423.

Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar estos compuestos o sales de los mismos, se hace referencia a estos documentos.

• (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona (también llamada carmegliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2005/000848. También se describe un proceso para preparar este compuesto (específicamente su sal de diclorhidrato) en los documentos WO 2008/031749, WO 2008/031750 y WO 2008/055814. Este compuesto puede formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423.

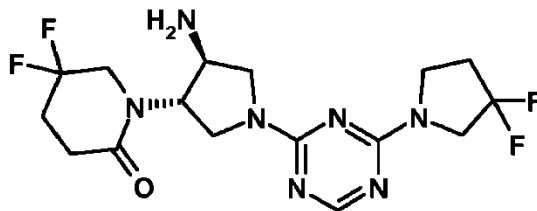
Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• (3,3-difluoropirrolidin-1-il)- (2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il) metanona (también llamada gosogliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2005/116014 y US 7291618.

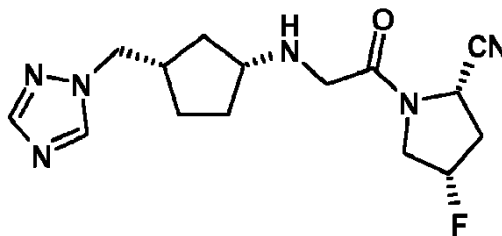
Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2007/148185 y US 20070299076. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

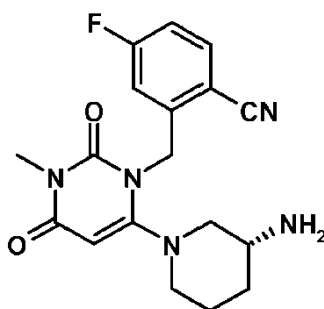
• (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (también llamado melogliptin) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2006/040625 y WO 2008/001195. Las sales específicamente reivindicadas incluyen el metanosulfonato y el p-toluenosulfonato. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

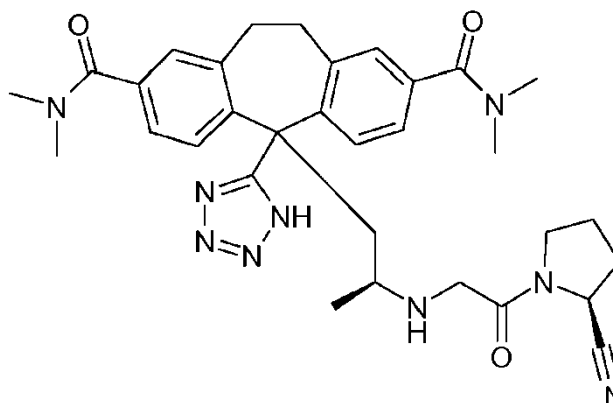
• (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





Este compuesto y los métodos para su preparación y uso se describen en WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 y WO 2008/114807. Las sales específicamente reivindicadas incluyen el succinato (WO 2008/067465), benzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato e hidrocloreuro. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• 5-((S)-2-[2-((S)-2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil)-5-(1H-tetrazol-5-ilo)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxilato de bis-dimetilamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2006/116157 y US 2006/270701. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil} tiazolidina (también llamada teneligliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 02/14271. Se describen sales específicas en los documentos WO 2006/088129 y WO 2006/118127 (que incluyen clorhidrato, bromhidrato, entre otros). La terapia de combinación que usa este compuesto se describe en el documento WO 2006/129785. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• Ácido [(2R)-1-(((3R)-pirrolidin-3-ilamino)acetil)pirrolidin-2-il]borónico (también llamado dutogliptin) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2005/047297, WO 2008/109681 y WO 2009/009751. Las sales específicas se describen en el documento WO 2008/027273 (incluyendo citrato, tartrato). Una formulación de este compuesto se describe en el documento WO 2008/144730. En el documento WO 2009/091663 se describe una formulación de dutogliptina (como su sal de tartrato) con metformina. Para detalles, por ejemplo, un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

• (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2005/075421, US 2008/146818 y WO 2008/114857. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

5 • 2-({6-[(3R)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o 6-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-1,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10 Estos compuestos y métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2009/084497 y WO 2006/068163, respectivamente. La terapia de combinación que usa el último de estos dos compuestos se describe en el documento WO 2009/128360. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar estos compuestos o sales de los mismos, se hace referencia a estos documentos.

• Ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]primidina-6-carboxílico{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida (también llamado anagliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable:

15 Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2004/067509. La terapia de combinación que usa este compuesto se describe en el documento WO 2009/139362. Para detalles, por ejemplo, en un proceso para fabricar, formular o utilizar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia a estos documentos.

20 Preferiblemente, el inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo G2 que consiste en linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, carmegliptina, gosogliptina, teneligliptina, melogliptina y dutogliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los inhibidores de DPP-4 mencionadas anteriormente, o un profármaco de los mismos.

25 Más preferiblemente, el inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo G2 que consiste en linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, teneligliptina y dutogliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los inhibidores de DPP-4 mencionados anteriormente, o un profármaco en esto.

30 Un inhibidor de DPP-4 particularmente preferido dentro de la presente divulgación es la linagliptina. El término "linagliptina" tal como se emplea en el presente documento se refiere a linagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidos los hidratos y solvatos de la misma, y sus formas cristalinas. Las formas cristalinas se describen en el documento WO 2007/128721. Los métodos para la fabricación de linagliptina se describen en las Solicitudes de Patente WO 2004/018468 y WO 2006/048427, por ejemplo. La linagliptina se distingue de los inhibidores de DPP-4 estructuralmente comparables, ya que combina una potencia excepcional y un efecto duradero con propiedades farmacológicas favorables, selectividad del receptor y un perfil favorable de efectos secundarios o produce ventajas terapéuticas inesperadas o mejoras en la monoterapia y/o cuando usado en combinación con un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta divulgación.

40 Para evitar cualquier duda, la divulgación de cada uno de los documentos anteriores citados anteriormente en relación con los inhibidores de DPP-4 especificados se incorpora específicamente aquí como referencia en su totalidad.

45 En un aspecto de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas, los métodos y los usos de acuerdo con esta divulgación se refieren a aquellas composiciones que comprenden el inhibidor de DPP-4 como único ingrediente activo (es decir, el segundo y tercer agente antidiabético están ausentes) y/o, respectivamente, a monoterapia utilizando el inhibidor de DPP-4 solo.

50 En otro aspecto de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos de acuerdo con esta divulgación se refieren a aquellas composiciones o combinaciones que comprenden el inhibidor de DPP-4 y el segundo agente antidiabético como únicos ingredientes activos (es decir, el tercero el agente antidiabético está ausente) y/o, respectivamente, a la terapia de combinación dual usando el inhibidor DPP-4 y el segundo agente antidiabético.

55 En otro aspecto de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos de acuerdo con esta divulgación se refieren a aquellas composiciones o combinaciones que comprenden el inhibidor DPP-4, el segundo y el tercer agente antidiabético y/o, respectivamente, para triplicar la terapia de combinación usando el inhibidor DPP-4, el segundo y el tercer agente antidiabético.

60 Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta divulgación puede caracterizarse además porque dicho inhibidor de DPP-4 no afecta significativamente la función glomerular y/o tubular de un paciente con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal crónica (por ejemplo, leve, moderada o insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal), y/o dicho inhibidor de DPP-4 no requiere ajuste de dosis en un paciente con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal (por ejemplo, insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal en etapa terminal).

65 El segundo agente antidiabético y, si está presente, el tercer agente antidiabético se selecciona del grupo G3 que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o

GLP-1, e insulina o análogos de insulina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En lo que sigue se describen realizaciones preferidas con respecto al segundo y/o tercer agente antidiabético.

5 El grupo G3 comprende biguanidas. Ejemplos de biguanidas son metformina, fenformina y buformina. Una biguanida preferida es metformina. Un inhibidor de DPP-4 en combinación con una biguanida, en particular metformina, puede proporcionar un control glucémico más eficaz y/o puede actuar junto con la biguanida, por ejemplo, para reducir el peso, que tiene por ejemplo, efectos beneficiosos generales sobre el síndrome metabólico que comúnmente se asocia con diabetes mellitus tipo 2.

10 El término "metformina" tal como se emplea en el presente documento se refiere a metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de hidrocloreto, la sal de fumarato de metformina (2:1) y la sal de succinato de metformina (2:1), la sal de hidrobromuro, el acetato de p-clorofenoxi o el embonato, y otras sales de metformina conocidas de ácidos carboxílicos mono y dibásicos. Se prefiere que la metformina empleada en este documento sea la sal de hidrocloreto de metformina.

15 El grupo G3 comprende tiazolidindionas. Ejemplos de tiazolidindionas (TZD) son pioglitazona y rosiglitazona. La terapia con TZD está asociada con el aumento de peso y la redistribución de grasas. Además, la TZD causa retención de líquidos y no está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento a largo plazo con TZD se asocia además con un mayor riesgo de fracturas óseas. Un inhibidor de DPP-4 en combinación con una tiazolidindiona, en particular la pioglitazona, puede proporcionar un control glucémico más eficaz y/o puede minimizar los efectos secundarios del tratamiento con TZD.

20 El término "pioglitazona" tal como se emplea en el presente documento se refiere a la pioglitazona, incluidos sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de hidrocloreto.

25 El término "rosiglitazona" tal como se emplea en el presente documento se refiere a rosiglitazona, incluidos sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal de maleato.

30 El grupo G3 comprende sulfonilureas. Ejemplos de sulfonilureas son glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida, gliburida, glisoxepida y gliclazida. Las sulfonilureas preferidas son tolbutamida, gliquidona, glibenclamida y glimepirida, en particular glibenclamida y glimepirida. A medida que la eficacia de las sulfonilureas desaparece con el transcurso del tratamiento, una combinación de un inhibidor de DPP-4 con una sulfonilurea puede ofrecer un beneficio adicional para el paciente en términos de un mejor control glucémico. Además, el tratamiento con sulfonilureas normalmente se asocia con un aumento gradual de peso en el transcurso del tratamiento y un inhibidor de DPP-4 puede minimizar este efecto secundario del tratamiento con una sulfonilurea y/o mejorar el síndrome metabólico. Además, un inhibidor de DPP-4 en combinación con una sulfonilurea puede minimizar la hipoglucemia, que es otro efecto secundario indeseable de las sulfonilureas. Esta combinación también puede permitir una reducción en la dosis de sulfonilureas, lo que también puede traducirse en menos hipoglucemia.

35 Cada término del grupo "glibenclamida", "glimepirida", "gliquidona", "glibornurida", "gliclazida", "glisoxepida", "tolbutamida" y "glipizida" tal como se emplean en el presente documento se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 El grupo G3 comprende glinidas. Ejemplos de glinidas son nateglinida, repaglinida y mitiglinida. A medida que su eficacia desaparece con el transcurso del tratamiento, una combinación de un inhibidor de DPP-4 con una meglitinida puede ofrecer un beneficio adicional para el paciente en términos de un mejor control glucémico. Además, el tratamiento con meglitinidas normalmente se asocia con un aumento gradual de peso durante el transcurso del tratamiento y un inhibidor de DPP-4 puede minimizar este efecto secundario del tratamiento con una meglitinida y/o mejorar el síndrome metabólico. Además, un inhibidor de DPP-4 en combinación con una meglitinida puede minimizar la hipoglucemia, que es otro efecto secundario indeseable de las meglitinidas. Esta combinación también puede permitir una reducción en la dosis de meglitinidas, lo que también puede traducirse en menos hipoglucemia.

45 El término "nateglinida" tal como se emplea aquí se refiere a nateglinida, incluidos sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

50 El término "repaglinida" como se emplea en el presente documento se refiere a repaglinida, incluidos sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

55 El grupo G3 comprende inhibidores de alfa-glucosidasa. Ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa son acarbosa, voglibosa y miglitol. Los beneficios adicionales de la combinación de un inhibidor de DPP-4 y un inhibidor de alfa-glucosidasa pueden relacionarse con un control glucémico más eficaz, por ejemplo, a dosis más bajas de los fármacos individuales, y/o reducción de los efectos secundarios gastrointestinales indeseables de los inhibidores de la alfa-glucosidasa.

60

65

Cada término del grupo "acarbosa", "voglibosa" y "miglitol" como se emplea aquí se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 El grupo G3 comprende inhibidores de análogos de GLP-1. Ejemplos de análogos de GLP-1 son exenatida, liraglutida, taspoglutida, semaglutida, albiglutida y lixisenatida. La combinación de un inhibidor de DPP-4 y un análogo de GLP-1 puede lograr un control glucémico superior, por ejemplo, a dosis más bajas de las drogas individuales. Además, por ejemplo, la capacidad de reducción de peso corporal del análogo de GLP-1 puede actuar positivamente junto con las propiedades del inhibidor de DPP-4. Por otro lado, se puede obtener una reducción de los efectos secundarios (por ejemplo, náuseas, efectos secundarios gastrointestinales como vómitos), por ejemplo, cuando se aplica una dosis reducida del análogo de GLP-1 en combinación con un inhibidor de DPP-4.  
10

Cada término del grupo "exenatida", "liraglutida", "taspoglutida", "semaglutida", "albiglutida" y "lixisenatida" tal como se emplea aquí se refiere al fármaco activo respectivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización (realización E1), las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos de acuerdo con esta divulgación se refieren a aquellas combinaciones en las que el inhibidor de DPP-4 y el segundo agente antidiabético se seleccionan preferiblemente de acuerdo con las entradas en la Tabla 1.

Tabla 1

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
seleccionado de la realización B	seleccionado del grupo G3
seleccionado de la realización B	Metformina
seleccionado de la realización B	Pioglitazona
seleccionado de la realización B	Rosiglitazona
seleccionado de la realización B	Glibenclamida
seleccionado de la realización B	Glimepirida
seleccionado de la realización B	Gliquidona
seleccionado de la realización B	Nateglinida
seleccionado de la realización B	Repaglinida
seleccionado de la realización B	Acarbosa
seleccionado de la realización B	Voglibosa
seleccionado de la realización B	Miglitol
seleccionado de la realización B	Exenatida
seleccionado de la realización B	Liraglutida
seleccionado de la realización B	Taspoglutida

20

## ES 2 760 917 T3

(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
seleccionado de la realización B	Semaglutida
seleccionado de la realización B	Albiglutida
seleccionado de la realización B	Lixisenatida
Linagliptina	seleccionado del grupo G3
Linagliptina	Metformina
Linagliptina	Pioglitazona
Linagliptina	Rosiglitazona
Linagliptina	Glibenclamida
Linagliptina	Glimepirida
Linagliptina	Gliquidona
Linagliptina	Nateglinida
Linagliptina	Repaglinida
Linagliptina	Acarbosa
Linagliptina	Voglibosa
Linagliptina	Miglitol
Linagliptina	Exenatida
Linagliptina	Liraglutida
Linagliptina	Taspoglutida
Linagliptina	Semaglutida
Linagliptina	Albiglutida
Linagliptina	Lixisenatida
Sitagliptina	seleccionado del grupo G3
Sitagliptina	Metformina
Sitagliptina	Pioglitazona
Sitagliptina	Rosiglitazona
Sitagliptina	Glibenclamida
Sitagliptina	Glimepirida
Sitagliptina	Gliquidona
Sitagliptina	Nateglinida
Sitagliptina	Repaglinida
Sitagliptina	Acarbosa
Sitagliptina	Voglibosa
Sitagliptina	Miglitol
Sitagliptina	Exenatida
Sitagliptina	Liraglutida
Sitagliptina	Taspoglutida

(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
Sitagliptina	Semaglutida
Sitagliptina	Albiglutida
Sitagliptina	Lixisenatida
Vildagliptina	seleccionado del grupo G3
Vildagliptina	Metformina
Vildagliptina	Pioglitazona
Vildagliptina	Rosiglitazona
Vildagliptina	Glibenclamida
Vildagliptina	Glimepirida
Vildagliptina	Gliquidona
Vildagliptina	Nateglinida
Vildagliptina	Repaglinida
Vildagliptina	Acarbosa
Vildagliptina	Voglibosa
Vildagliptina	Miglitol
Vildagliptina	Exenatida
Vildagliptina	Liraglutida
Vildagliptina	Taspoglutida
Vildagliptina	Semaglutida
Vildagliptina	Albiglutida
Vildagliptina	Lixisenatida
Alogliptina	seleccionado del grupo G3
Alogliptina	Metformina
Alogliptina	Pioglitazona
Alogliptina	Rosiglitazona
Alogliptina	Glibenclamida
Alogliptina	Glimepirida
Alogliptina	Gliquidona
Alogliptina	Nateglinida
Alogliptina	Repaglinida
Alogliptina	Acarbosa
Alogliptina	Voglibosa
Alogliptina	Miglitol
Alogliptina	Exenatida
Alogliptina	Liraglutida
Alogliptina	Taspoglutida

(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
Alogliptina	Semaglutida
Alogliptina	Albiglutida
Alogliptina	Lixisenatida
Saxagliptina	seleccionado del grupo G3
Saxagliptina	Metformina
Saxagliptina	Pioglitazona
Saxagliptina	Rosiglitazona
Saxagliptina	Glibenclamida
Saxagliptina	Glimepirida
Saxagliptina	Gliquidona
Saxagliptina	Nateglinida
Saxagliptina	Repaglinida
Saxagliptina	Acarbosa
Saxagliptina	Voglibosa
Saxagliptina	Miglitol
Saxagliptina	Exenatida
Saxagliptina	Liraglutida
Saxagliptina	Taspoglutida
Saxagliptina	Semaglutida
Saxagliptina	Albiglutida
Saxagliptina	Lixisenatida
Carmegliptina	seleccionado del grupo G3
Carmegliptina	Metformina
Carmegliptina	Pioglitazona
Carmegliptina	Rosiglitazona
Carmegliptina	Glibenclamida
Carmegliptina	Glimepirida
Carmegliptina	Gliquidona
Carmegliptina	Nateglinida
Carmegliptina	Repaglinida
Carmegliptina	Acarbosa
Carmegliptina	Voglibosa
Carmegliptina	Miglitol
Carmegliptina	Exenatida
Carmegliptina	Liraglutida
Carmegliptina	Taspoglutida

(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
Carmegliptina	Semaglutida
Carmegliptina	Albiglutida
Carmegliptina	Lixisenatida
Melogliptina	seleccionado del grupo G3
Melogliptina	Metformina
Melogliptina	Pioglitazona
Melogliptina	Rosiglitazona
Melogliptina	Glibenclamida
Melogliptina	Glimepirida
Melogliptina	Gliquidona
Melogliptina	Nateglinida
Melogliptina	Repaglinida
Melogliptina	Acarbosa
Melogliptina	Voglibosa
Melogliptina	Miglitol
Melogliptina	Exenatida
Melogliptina	Liraglutida
Melogliptina	Taspoglutida
Melogliptina	Semaglutida
Melogliptina	Albiglutida
Melogliptina	Lixisenatida
Dutogliptina	seleccionado del grupo G3
Dutogliptina	Metformina
Dutogliptina	Pioglitazona
Dutogliptina	Rosiglitazona
Dutogliptina	Glibenclamida
Dutogliptina	Glimepirida
Dutogliptina	Gliquidona
Dutogliptina	Nateglinida
Dutogliptina	Repaglinida
Dutogliptina	Acarbosa
Dutogliptina	Voglibosa
Dutogliptina	Miglitol
Dutogliptina	Exenatida
Dutogliptina	Liraglutida
Dutogliptina	Taspoglutida



(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
Dutogliptina	Semaglutida
Dutogliptina	Albiglutida
Dutogliptina	Lixisenatida
Gosogliptina	seleccionado del grupo G3
Gosogliptina	Metformina
Gosogliptina	Pioglitazona
Gosogliptina	Rosiglitazona
Gosogliptina	Glibenclamida
Gosogliptina	Glimepirida
Gosogliptina	Gliquidona
Gosogliptina	Nateglinida
Gosogliptina	Repaglinida
Gosogliptina	Acarbosa
Gosogliptina	Voglibosa
Gosogliptina	Miglitol
Gosogliptina	Exenatida
Gosogliptina	Liraglutida
Gosogliptina	Taspoglutida
Gosogliptina	Semaglutida
Gosogliptina	Albiglutida
Gosogliptina	Lixisenatida
Teneligliptina	seleccionado del grupo G3
Teneligliptina	Metformina
Teneligliptina	Pioglitazona
Teneligliptina	Rosiglitazona
Teneligliptina	Glibenclamida
Teneligliptina	Glimepirida
Teneligliptina	Gliquidona
Teneligliptina	Nateglinida
Teneligliptina	Repaglinida
Teneligliptina	Acarbosa
Teneligliptina	Voglibosa
Teneligliptina	Miglitol
Teneligliptina	Exenatida
Teneligliptina	Liraglutida
Teneligliptina	Taspoglutida

(continuación)

Inhibidor de DPP-4	Segundo agente antidiabético
Teneligliptina	Semaglutida
Teneligliptina	Albiglutida
Teneligliptina	Lixisenatida

- 5 En una realización particular (realización E2), las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos de acuerdo con esta divulgación se refieren a aquellas combinaciones en las que el inhibidor de DPP-4 es linagliptina. De acuerdo con la realización E2, el segundo agente antidiabético se selecciona preferiblemente de acuerdo con las entradas en la Tabla 2.

Tabla 2

Realización	Segundo agente antidiabético
E2.1	seleccionado del grupo G3
E2.2	Metformina
E2.3	Pioglitazona
E2.4	Rosiglitazona
E2.5	Glibenclamida
E2.6	Glimepirida
E2.7	Gliquidona
E2.8	Nateglinida
E2.9	Repaglinida
E2.10	Acarbosa
E2.11	Voglibosa
E2.12	Miglitol
E2.13	Exenatida
E2.14	Liraglutida
E2.15	Taspoglutida
E2.16	Semaglutida
E2.17	Albiglutida
E2.18	Lixisenatida
E2.19	insulina o análogo de insulina
E2.20	análogo de GLP-1 or GLP-1

- 10 La combinación de un inhibidor de DPP-4 y un segundo y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta divulgación puede mejorar el control glucémico, en particular en pacientes como se describe en el presente documento, en comparación con una monoterapia que utiliza un Inhibidor de DPP-4 o el segundo o tercer agente antidiabético solo, por ejemplo, con una monoterapia de metformina, o con una terapia dual usando el segundo y tercer agente antidiabético. Además, se puede encontrar que la combinación triple de un inhibidor de DPP-4 y un segundo y
- 15 un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta divulgación mejora el control glucémico, en particular en pacientes como se describe aquí, en comparación con una terapia de combinación que usa un DPP-4 inhibidor y el segundo o tercer agente antidiabético, o usando el segundo y el tercer agente antidiabético. El control glucémico mejorado se determina como una mayor disminución de la glucosa en sangre y una mayor reducción de HbA1c. Con la monoterapia en un paciente, en particular en pacientes como se describe en el presente documento, el control glucémico no puede
- 20 mejorarse significativamente más mediante una administración del fármaco por encima de una dosis más alta determinada. Además, un tratamiento a largo plazo con una dosis más alta puede no ser deseado en vista de los posibles efectos secundarios. Por lo tanto, un control glucémico satisfactorio puede no lograrse en todos los pacientes

mediante una monoterapia utilizando el inhibidor DPP-4 o el segundo o el tercer agente antidiabético solo. En el caso de que la monoterapia no produzca un control glucémico completo, puede ser necesaria la terapia dual. Incluso con la terapia de combinación que usa dos agentes seleccionados entre los inhibidores de DPP-4 y el segundo y tercer agentes antidiabéticos, puede no producir un control glucémico completo en todos los pacientes y/o durante un período prolongado. En el caso de que la terapia dual no produzca un control glucémico completo, puede ser necesaria la terapia triple. En tales pacientes con control glucémico inadecuado, puede continuar una progresión de la diabetes mellitus y pueden ocurrir complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, tales como complicaciones macrovasculares. La composición o combinación farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente divulgación, permiten una reducción del valor de HbA1c a un rango objetivo deseado, por ejemplo, <7% y preferiblemente <6.5%, para un mayor número de pacientes y durante un tiempo más prolongado. del tratamiento terapéutico, por ejemplo, en el caso de la terapia de combinación doble o triple en comparación con una monoterapia con una o, respectivamente, una terapia dual con dos de las acompañantes de combinación.

Además, se puede encontrar que la combinación de un inhibidor de DPP-4 y el segundo y, opcionalmente, el tercer agente terapéutico de acuerdo con esta divulgación permite una reducción en la dosis del inhibidor de DPP-4 o del segundo o tercer agente antidiabético o incluso de dos o tres de los ingredientes activos. Una reducción de la dosis es beneficiosa para los pacientes que de lo contrario sufrirían potencialmente efectos secundarios en una terapia que usa una dosis más alta de uno o más de los ingredientes activos, en particular con respecto al efecto secundario causado por el segundo y/o tercer agente antidiabético. Por lo tanto, la combinación farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente divulgación, pueden mostrar menos efectos secundarios, haciendo así que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Un inhibidor de DPP-4 según la presente divulgación es capaz, a través de los aumentos en los niveles activos de GLP-1, de reducir la secreción de glucagón en un paciente. Por lo tanto, esto limitará la producción de glucosa hepática. Además, los niveles elevados de GLP-1 activos producidos por el inhibidor DPP-4 tendrán efectos beneficiosos sobre la regeneración de células beta y la neogénesis. Todas estas características de los inhibidores de DPP-4 pueden hacer que una composición o combinación farmacéutica o método de esta descripción sea bastante útil y terapéuticamente relevante.

Cuando esta descripción se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se relaciona principalmente con el tratamiento y la prevención en humanos, pero la composición farmacéutica también puede usarse en consecuencia en medicina veterinaria en mamíferos. En el alcance de esta divulgación, los pacientes adultos son preferiblemente humanos de 18 años o más. También en el alcance de esta divulgación, los pacientes son humanos adolescentes, es decir, humanos de 10 años a menos de 18 años, preferiblemente de 13 a menos de 18 años.

En una realización, los pacientes que necesitan tratamiento o prevención como se describe en el presente documento pueden identificarse determinando si tienen variación(s) (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas y/o si tienen variación(s) (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, en particular si son del genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento.

En otra realización, los pacientes que necesitan tratamiento o prevención tal como se describe en el presente documento pueden identificarse determinando si son del genotipo de tipo salvaje respectivo, en particular si son del genotipo de TCF7L2 salvaje (no forma parte de la presente invención) como se describe aquí.

Una subpoblación particular de los pacientes que necesitan tratamiento o prevención como se describe aquí, se refiere a aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente un SNP seleccionado de rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146, en particular, aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o el genotipo TT.

Otra subpoblación particular de los pacientes que necesitan tratamiento o prevención como se describe en el presente documento, se refiere a aquellos pacientes que portan genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC.

Por lo tanto, en un aspecto de esta divulgación, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es adecuado en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis a los que se les diagnostica variación (es) (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas y / o variaciones (por ejemplo, SNP) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, en particular del genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento.

En otro aspecto de esta divulgación, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es particularmente adecuado en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis a los que se les diagnostica el genotipo salvaje TCF7L2 como se describe en este documento.

En un subaspecto de esta divulgación, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es adecuado en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis a los que se les diagnostica uno o más polimorfismos

de un solo nucleótido (SNP) en la codificación del gen para TCF7L2, por ejemplo, al menos un SNP seleccionado entre rs7903146, rs12255372 y rs10885406, por ejemplo rs7903146, en particular, que lleva al menos un alelo T de rs7903146, (es decir, del genotipo CT o TT), entre ellos, en particular, aquellos que llevan un alelo T de rs7903146 (es decir, del genotipo de riesgo CT) o, en particular, aquellos que portan dos alelos T de rs7903146 (es decir, del genotipo TT de alto riesgo).

En otro subaspecto de esta divulgación, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es particularmente favorable en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis que son diagnosticados con portadores de dos alelos C de tipo salvaje de rs7903146 en TCF7L2 (es decir del genotipo CC).

En una realización de esta divulgación, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es adecuado en aquellos pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis a los que se les diagnostica una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. Cualquier efecto de aumento de peso en la terapia, por ejemplo, debido a la administración del segundo y/o tercer agente antidiabético, puede atenuarse o incluso evitarse de ese modo.

En una realización adicional de esta divulgación, la composición farmacéutica o combinación de esta divulgación exhibe una muy buena eficacia con respecto al control glucémico, en particular en vista de una reducción de la glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática posprandial y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c). Al administrar una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación, se puede lograr una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente 1.0%, más preferiblemente igual o mayor que 2.0%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 3.0% y la reducción es particularmente en el rango de 1.0% a 3.0%.

Además, el método y/o uso de acuerdo con esta divulgación es aplicable en aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes condiciones:

(a) una concentración de glucosa en sangre o en suero en ayunas mayor de 110 mg/dL o mayor de 100 mg/dL, en particular mayor de 125 mg/dL;

(b) una glucosa plasmática posprandial igual o superior a 140 mg/dL;

(c) un valor de HbA1c igual o superior al 6.5%, en particular igual o superior al 7.0%, especialmente igual o superior al 7.5%, incluso más particularmente igual o superior al 8,0%.

La presente divulgación también describe el uso de la composición o combinación farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes tipo 2 o que muestran primeros signos de prediabetes. Por lo tanto, la divulgación también incluye la prevención de la diabetes. Por lo tanto, si se usa una composición farmacéutica o combinación de esta divulgación para mejorar el control glucémico tan pronto como esté presente uno de los signos de prediabetes mencionados anteriormente, el inicio de la diabetes mellitus tipo 2 manifiesta puede retrasarse o prevenirse.

Además, la composición farmacéutica o combinación de esta divulgación es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia a la insulina, es decir, en pacientes que son tratados o de lo contrario serían tratados o necesitarían tratamiento con una insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende una insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con diabetes tipo 1.

Por lo tanto, según una realización de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente que lo necesite. a quien se le diagnostica tolerancia alterada a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en sangre en ayunas (IFG) con resistencia a la insulina, con síndrome metabólico y/o diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 caracterizada porque un inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo y, opcionalmente, se administra al paciente un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y a continuación, por ejemplo, en combinación.

De acuerdo con otra realización de la presente divulgación, se proporciona un método para mejorar el control glicémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio.

Además, en una realización particular de esta divulgación, un método terapéutico o preventivo y/o uso de acuerdo con esta divulgación es adecuado en aquellos pacientes que tienen variaciones (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más genes asociados con enfermedades metabólicas y/o que tienen variación(es) (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R.

En este contexto, una subpoblación de los pacientes descritos anteriormente y en lo sucesivo se refiere a pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2, como por ejemplo, a aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente al menos un SNP seleccionado entre rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146. En particular, aquellos pacientes que portan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o genotipo TT, especialmente los que portan dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo TT, son muy susceptibles a un aumento de TCF7L2 expresión en células beta pancreáticas, secreción de insulina alterada, efectos incretinos, tasa mejorada de producción de glucosa hepática y/o diabetes. El alelo T de rs7903146 TCF7L2 está asociado con la acción insulínica alterada de las hormonas incretinas, la reducción de los perfiles de insulina y glucagón en plasma durante 24 h y el aumento de la producción de glucosa hepática.

Por lo tanto, la presente divulgación también incluye los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones de acuerdo con esta divulgación para uso en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionadas en el presente documento en aquellos pacientes que tienen uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente al menos un SNP seleccionado de rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146; en particular, en aquellos pacientes que llevan al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT o genotipo TT, particularmente en aquellos pacientes que llevan un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT, o que portan dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo TT.

Los pacientes con genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en el presente documento incluyen, sin limitación, pacientes de ascendencia caucásica, del norte de Europa, de Asia oriental, india y/o africana.

La presente divulgación incluye además un método terapéutico y/o preventivo o uso de acuerdo con esta divulgación para la aplicación en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método o uso la etapa de determinar si el paciente tiene variaciones (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, particularmente si el paciente tiene un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento.

La determinación o diagnóstico de si el paciente tiene variaciones (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, particularmente si el paciente es de un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento, o si el paciente es de genotipo salvaje, particularmente si el paciente es de genotipo salvaje TCF7L2 como se describe aquí, puede usarse para determinar la probabilidad (por ejemplo, aumento, disminución o ninguna posibilidad) de una respuesta terapéutica y/o preventiva favorable de el paciente al tratamiento con un inhibidor de DPP-4 (o con una combinación de un inhibidor de DPP-4 con el segundo y/o tercer agente antidiabético como se define en el presente documento) en un método terapéutico y/o preventivo o uso como se describe más arriba o más adelante (por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes o en la mejora del control glucémico) y, por lo tanto, para identificar a un sujeto susceptible a dicho tratamiento.

Por lo tanto, más adelante, en otra realización de esta divulgación, se proporciona un método para determinar la probabilidad de posibilidad (por ejemplo, mayor, menor o ninguna posibilidad) de una respuesta favorable a la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de DPP-4 (o de una combinación de un inhibidor de DPP-4 con el segundo y/o tercer agente antidiabético como se describe aquí) en un sujeto (particularmente paciente con diabetes), dicho método comprende el paso de determinar si el sujeto tiene variación(es) (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, particularmente si el sujeto es de un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento, o determinar si el sujeto es de genotipo salvaje TCF7L2, particularmente probar si el sujeto es del genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC.

De acuerdo con otra realización particular de esta divulgación, la presente divulgación proporciona un inhibidor de DPP-4, una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la presente divulgación para uso en un método terapéutico o preventivo como se describe aquí anteriormente o más adelante (particularmente para tratar o prevenir diabetes tipo 2 y/u obesidad), dicho método comprende

(i) identificar a un sujeto susceptible al método terapéutico o preventivo, dicha identificación comprende probar si el sujeto tiene variaciones (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más de los genes seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, en particular si el sujeto es de algún genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento, en particular si tiene uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen que codifica TCF7L2, especialmente al menos un SNP seleccionado entre rs7903146, rs12255372 y rs10885406, especialmente rs7903146, por ejemplo si el sujeto lleva al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por ejemplo, si el sujeto es de genotipo CT (es decir, si el paciente porta un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) o si el sujeto es de genotipo TT (es decir, si el paciente porta dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2), o si la prueba el sujeto es del genotipo salvaje TCF7L2, en particular si el sujeto es del genotipo salvaje TCF7L2 rs7903146 CC; y así determinar la probabilidad de una respuesta favorable (por ejemplo, cambio favorable en HbA1c) resultante del tratamiento terapéutico o preventivo del sujeto con el inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación;

y

(ii) administrar una cantidad efectiva del inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación al sujeto, donde se determina que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de una respuesta favorable (por ejemplo, un cambio favorable en HbA1c) resultante de un tratamiento terapéutico o preventivo tratamiento con el inhibidor DPP-4, composición farmacéutica o combinación.

La presente divulgación proporciona además un método terapéutico y/o preventivo o el uso de esta divulgación para la aplicación en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método o uso los pasos de

• obtener y analizar una muestra de ácido nucleico de un individuo con diabetes mellitus tipo 2,

• determinar la eficacia y/u, opcionalmente, la probabilidad de una respuesta favorable (por ejemplo, al proporcionar un control glucémico, como un cambio favorable en HbA1c) a un tratamiento con un inhibidor de DPP-4, preferiblemente linagliptina, o DPP-4 inhibidor en combinación con una o más sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos), que comprende detectar genotipo de alelo TT o CT o CC en rs7903146 del gen TCF7L2 en la muestra del paciente

en donde la presencia del genotipo TT, CT o CC es indicativa de la eficacia para el tratamiento, y/u, opcionalmente,

en donde la presencia del genotipo TT es indicativo de una probabilidad disminuida de respuesta favorable y/o la presencia del genotipo CC es indicativo de una probabilidad incrementada de respuesta favorable al tratamiento, y

• administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de DPP-4, preferiblemente linagliptina, o el inhibidor de DPP-4 en combinación con una o más otras sustancias activas (por ejemplo, antidiabéticos), al individuo.

Se puede encontrar además que mediante el uso de una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación, se puede lograr una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con el segundo o tercer agente antidiabético o una combinación del segundo con el tercer agente antidiabético, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia oral con metformina, una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona) o una sulfonilurea, o una combinación de metformina con una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona), de metformina con una sulfonilurea, o de una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona) con una sulfonilurea.

También se puede encontrar que al usar una combinación de acuerdo con esta divulgación, se puede lograr una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un inhibidor de DPP-4 o una combinación de un inhibidor de DPP-4 con el segundo o tercer agente antidiabético, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia oral con un inhibidor de DPP-4 o una combinación dual de un inhibidor de DPP-4 con el segundo o tercer agente antidiabético.

Una dosis máxima tolerada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 2000 mg por día, 1500 mg por día (por ejemplo, en países asiáticos) u 850 mg tres veces al día o cualquier equivalente.

Por lo tanto, el método y/o uso de acuerdo con esta divulgación es aplicable en aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes condiciones:

(a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio solo;

(b) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con metformina, una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona), una sulfonilurea, un análogo de GLP-1 o GLP-1, o un análogo de insulina o insulina, en particular a pesar de la monoterapia oral con una dosis máxima tolerada de metformina, un tiazolidinediona (por ejemplo, pioglitazona) o una sulfonilurea;

(c) control glucémico insuficiente a pesar de la terapia de combinación con dos agentes seleccionados del grupo que consiste en metformina, una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona), una sulfonilurea, un análogo de GLP-1 o GLP-1, y un análogo de insulina o insulina, por ejemplo, a pesar de la terapia de combinación con una combinación dual seleccionada de metformina/pioglitazona, metformina/sulfonilurea, metformina/insulina, sulfonilurea/pioglitazona, sulfonilurea/insulina y pioglitazona/insulina;

El método y/o uso de combinación dual o triple de acuerdo con esta divulgación es adicionalmente aplicable en aquellos pacientes que muestran las siguientes condiciones (e) o (f), respectivamente:

(d) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con el inhibidor de DPP-4, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima tolerada del inhibidor de DPP-4;

(e) control glucémico insuficiente a pesar de la terapia de combinación (oral) con el inhibidor DPP-4 y el segundo o tercer agente antidiabético, en particular a pesar de la terapia dual oral a una dosis máxima tolerada de al menos uno de los acompañantes de la combinación.

5 En una realización de esta divulgación, una composición farmacéutica o combinación es adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les diagnostica una o más de las siguientes afecciones

- resistencia a la insulina,

10 • hiperinsulinemia,

- prediabetes,

15 • diabetes mellitus tipo 2, particularmente tener una diabetes mellitus tipo 2 en etapa tardía,

- diabetes mellitus tipo 1.

Además, una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con esta divulgación es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les diagnostica una o más de las siguientes afecciones

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

(b) nivel de triglicéridos en sangre  $\geq 150$  mg/dL,

25 (c) Nivel de colesterol HDL en sangre  $< 40$  mg/dL en pacientes femeninos y  $< 50$  mg/dL en pacientes masculinos,

(d) una presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm Hg y una presión arterial diastólica  $\geq 85$  mm Hg,

(e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas  $\geq 110$  mg/dL o  $\geq 100$  mg/dL.

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

Además, la composición farmacéutica y los métodos de acuerdo con esta divulgación son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes después del trasplante de órganos, en particular aquellos pacientes a los que se les diagnostica una o más de las siguientes condiciones

40 a) una edad superior, en particular superior a 50 años,

(b) género masculino;

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

(d) diabetes previa al trasplante,

(e) terapia de inmunosupresión.

50 Una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación, en particular debido al inhibidor de DPP-4, exhibe un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación es posible en aquellos pacientes para los cuales la monoterapia con otro fármaco antidiabético, como por ejemplo metformina, está contraindicada y/o tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación puede ser ventajosamente posible en aquellos pacientes que muestran o tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis de lactato, o pacientes mujeres embarazadas o durante la lactancia.

60 Además, se puede encontrar que la administración de una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con esta divulgación no da como resultado ningún riesgo o tiene un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta divulgación también es ventajosamente posible en aquellos pacientes que muestran o tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con esta divulgación es particularmente adecuada en el tratamiento a largo plazo o la profilaxis de las enfermedades y/o afecciones como se describe aquí anteriormente y más adelante, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

5 El término "largo plazo" como se usa aquí anteriormente y en lo sucesivo indica un tratamiento o administración en un paciente dentro de un período de tiempo superior a 12 semanas, preferiblemente más de 25 semanas, incluso más preferiblemente más de 1 año.

10 Por lo tanto, una realización particular de la presente divulgación proporciona un método para la terapia, preferiblemente terapia oral, para la mejora, especialmente la mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 en etapa tardía mellitus, en particular en pacientes con diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

15 Los efectos mencionados anteriormente se observan tanto cuando el inhibidor de DPP-4 como el segundo y, opcionalmente, el tercer agente antidiabético se administran juntos, por ejemplo simultáneamente en una o dos o tres formulaciones separadas, y/o cuando son administrado en alternancia, por ejemplo sucesivamente en dos o tres formulaciones separadas.

20 En esta descripción, debe entenderse que las combinaciones o usos combinados prevén la administración separada, secuencial, simultánea, concurrente, escalonada cronológicamente o alterna de los componentes. Se apreciará que el inhibidor de DPP-4 y la(s) otra(s) sustancia(s) activa(s) pueden administrarse en una única forma de dosificación o cada una en formas de dosificación separadas.

25 En este contexto, "combinación" o "combinado" en el sentido de esta divulgación también incluye, sin limitarse, formas y usos fijos y no fijos.

30 Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta divulgación para ser administrada al paciente y requerida para uso en el tratamiento o la profilaxis de acuerdo con la presente divulgación variará con la ruta de administración, la naturaleza y la gravedad de la condición para la cual se requiere tratamiento o profilaxis, la edad, el peso y la condición del paciente, la medicación concomitante y, en última instancia, quedará a criterio del médico a cargo. En general, sin embargo, el inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, el segundo y/o tercer agente antidiabético de acuerdo con esta divulgación se incluyen en la composición farmacéutica, combinación o forma de dosificación en una cantidad suficiente que mediante su administración el control glucémico en el paciente a tratar se mejora.

35 En los siguientes intervalos preferidos de la cantidad del inhibidor de DPP-4, se describen el segundo y/o tercer agente antidiabético a emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con esta divulgación. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se administrarán por día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y se pueden adaptar en consecuencia con respecto a una administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los rangos de la dosificación y las cantidades se calculan para el resto activo individual. Ventajosamente, la terapia de combinación de la presente divulgación utiliza dosis más bajas del inhibidor de DPP-4 individual y/o del segundo y/o tercer agente antidiabético individual utilizado en monoterapia o en terapéutica convencional, evitando así la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos incurridos cuando esos agentes se usan como monoterapias.

40 Dentro del alcance de la presente divulgación, la composición farmacéutica o combinación se administra preferiblemente por vía oral. Otras formas de administración son posibles y se describen a continuación. Preferiblemente, la una o más formas de dosificación que comprenden el inhibidor de DPP-4 y/o el segundo y/o el tercer agente antidiabético es oral o usualmente bien conocido.

45 En general, la cantidad del inhibidor de DPP-4 en las combinaciones, métodos de combinación o usos combinados de esta descripción está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad generalmente recomendada para una monoterapia usando dicho DPP-4 inhibidor.

50 Un rango de dosificación preferido de linagliptina cuando se administra por vía oral es de 0.5 mg a 10 mg por día, preferiblemente de 2.5 mg a 10 mg, lo más preferiblemente de 1 mg a 5 mg por día. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0.5 a 10 mg, en particular de 1 a 5 mg. Ejemplos de concentraciones de dosis particulares son 1, 2.5, 5 o 10 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las formulaciones adecuadas para linagliptina pueden ser aquellas formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad.

55 Las concentraciones de dosis típicas de la combinación de dosis fija doble (tableta) de linagliptina/metformina IR (liberación inmediata) son 2.5/500 mg, 2.5/850 mg y 2.5/1000 mg, que pueden administrarse 1-3 veces al día, particularmente dos veces al día.



5 Las concentraciones de dosis típicas de la combinación de dosis fija doble (tableta) de linagliptina/metformina XR (liberación prolongada) son 5/500 mg, 5/1000 mg y 5/1500 mg, que pueden administrarse 1-2 veces al día, particularmente una vez al día, preferiblemente para tomar por la noche con la comida, o 2.5/500 mg, 2.5/750 mg y 2.5/1000 mg, que pueden administrarse 1-2 veces al día, particularmente una vez al día dos tabletas, preferiblemente para tomar por la noche con la comida.

10 Un intervalo de dosificación preferido de sitagliptina cuando se administra por vía oral es de 10 a 200 mg, en particular de 25 a 150 mg por día. Una dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg calculada para el resto activo (anhidrato de base libre) una vez al día o 50 mg dos veces al día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 10 a 150 mg, en particular de 25 a 100 mg. Los ejemplos son 25, 50, 75 o 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Se pueden calcular en consecuencia cantidades equivalentes de sales de sitagliptina, en particular del monohidrato de fosfato. Las dosis ajustadas de sitagliptina, por ejemplo, 25 y 50 mg, se usan preferiblemente para pacientes con insuficiencia renal.

15 Un rango de dosificación preferido de vildagliptina cuando se administra por vía oral es de 10 a 150 mg diarios, en particular de 25 a 150 mg, 25 y 100 mg o 25 y 50 mg o 50 y 100 mg diarios. Por ejemplo, la administración diaria de vildagliptina es de 50 o 100 mg. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 10 a 150 mg, en particular de 25 a 100 mg. Los ejemplos son 25, 50, 75 o 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

20 Un rango de dosificación preferido de alogliptina cuando se administra por vía oral es de 5 a 250 mg diarios, en particular de 10 a 150 mg diarios. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 5 a 150 mg, en particular de 10 a 100 mg. Los ejemplos son 10, 12.5, 20, 25, 50, 75 y 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

25 Un intervalo de dosificación preferido de saxagliptina cuando se administra por vía oral es de 2.5 a 100 mg diarios, en particular de 2.5 a 50 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 2.5 a 100 mg, en particular de 2.5 y 50 mg. Los ejemplos son 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

30 Un rango de dosificación preferido de dutogliptina cuando se administra por vía oral es de 50 a 400 mg diarios, en particular de 100 a 400 mg diarios. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 50 a 400 mg. Los ejemplos son 50, 100, 200, 300 y 400 mg. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

35 Una realización especial de los inhibidores de DPP-4 de esta descripción se refiere a aquellos inhibidores de DPP-4 administrados por vía oral que son terapéuticamente eficaces a niveles de dosis bajos, por ejemplo, a niveles de dosis <100 mg o <70 mg por paciente por día, preferiblemente <50 mg, más preferiblemente <30 mg o <20 mg, incluso más preferiblemente de 1 mg a 10 mg (si es necesario, dividido en 1 a 4 dosis únicas, particularmente 1 o 2 dosis únicas, que pueden ser del mismo tamaño), particularmente de 1 mg a 5 mg (más particularmente 5 mg), por paciente por día, Preferiblemente, administrado por vía oral una vez al día, más Preferiblemente, en cualquier momento de día, administrado con o sin alimentos. Así, por ejemplo, la cantidad oral diaria de 5 mg de BI 1356 se puede administrar en un régimen de dosificación de una vez al día (es decir, 5 mg de BI 1356 una vez al día) o en un régimen de dosificación de dos veces al día (es decir, 2.5 mg de BI 1356 dos veces al día), en cualquier hora del día, con o sin comida.

40 En general, la cantidad del segundo y/o tercer agente antidiabético en las combinaciones, métodos de combinación y/o usos combinados de esta descripción está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad generalmente recomendada para una monoterapia usando dicho agente antidiabético. El uso de dosis más bajas del segundo y/o tercer agente antidiabético individual en comparación con la monoterapia podría evitar o minimizar la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos incurridos cuando esos agentes se usan como monoterapias.

45 Un rango de dosificación preferido de metformina cuando se administra por vía oral es de 250 a 3000 mg, en particular de 500 a 2000 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 250 a 1000, en particular de 500 a 1000 mg o de 250 a 850 mg respectivamente. Ejemplos son 500, 750, 850 o 1000 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día. Por ejemplo, las cantidades de 500, 750 y 850 mg requieren preferiblemente una dosificación diaria, dos veces al día o tres veces al día y la cantidad de 1000 mg preferiblemente requiere una dosis una vez al día o dos veces al día. Ciertas formulaciones de liberación controlada o sostenida permiten una dosificación diaria. La metformina se puede administrar, por ejemplo, en la forma comercializada bajo las marcas comerciales GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ o GLUCOPHAGE-XR™.

50 Un rango de dosificación preferido de pioglitazona cuando se administra por vía oral es de 5 a 50 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 5 a 50 mg, de 10 a 45 mg y de 15 a 45 mg, respectivamente. Ejemplos son 15, 30 o 45 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una o dos

veces al día, en particular una vez al día. La pioglitazona se puede administrar en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial ACTOS™.

5 Un rango de dosificación preferido de rosiglitazona cuando se administra por vía oral es de 1 mg a 10 mg por día. El intervalo preferido de las cantidades en la composición farmacéutica es de 1 a 10 mg, de 2 a 8 mg, de 4 a 8 mg y de 1 a 4 mg. Los ejemplos son 1, 2, 4 u 8 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una o dos veces al día. Preferiblemente, la dosis no debe exceder los 8 mg diarios. Rosiglitazona se puede administrar en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial AVANDIA™.

10 Un intervalo de dosificación preferido de una tiazolidindiona (que no sea pioglitazona o rosiglitazona como se describe anteriormente) cuando se administra por vía oral es de 2 a 100 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una vez, dos o tres veces al día es de 2 a 100, de 1 a 50 y de 1 a 33 mg, respectivamente.

15 Un rango de dosificación preferido de glibenclamida cuando se administra por vía oral es de 0.5 a 15 mg, en particular de 1 a 10 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0.5 a 5 mg, en particular de 1 a 4 mg. Los ejemplos son 1.0, 1.75 y 3.5 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día. Glibenclamida se puede administrar en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial EUGLUCON™.

20 Un intervalo de dosificación preferido de glimepirida cuando se administra por vía oral es de 0.5 a 10 mg, en particular de 1 a 6 mg por día. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0.5 a 10 mg, en particular de 1 a 6 mg. Los ejemplos son 1, 2, 3, 4 y 6 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día, preferiblemente una vez al día. La glimepirida se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AMARYL™.

25 Un rango de dosificación preferido de gliquidona cuando se administra por vía oral es de 5 a 150 mg, en particular de 15 a 120 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 5 a 120 mg, en particular de 5 a 30 mg. Los ejemplos son 10, 20, 30 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día. La gliquidona se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada GLURENORM™.

30 Un rango de dosificación preferido de glibornurida cuando se administra por vía oral es de 5 a 75 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 5 a 75 mg, en particular de 10 a 50 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día.

35 Un rango de dosificación preferido de gliclazida cuando se administra por vía oral es de 20 a 300 mg, en particular de 40 a 240 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 20 a 240 mg, en particular de 20 a 80 mg. Los ejemplos son 20, 30, 40 y 50 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día.

40 Un rango de dosificación preferido de glisoxepida cuando se administra por vía oral es de 1 a 20 mg, en particular de 1 a 16 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 1 a 8 mg, en particular de 1 a 4 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día.

45 Un intervalo de dosificación preferido de tolbutamida cuando se administra por vía oral es de 100 a 3000 mg, preferiblemente de 500 a 2000 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 100 a 1000 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una o dos veces al día.

50 Un rango de dosificación preferido de glipizida cuando se administra por vía oral es de 1 a 50 mg, en particular de 2.5 a 40 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una vez, dos o tres veces al día es de 1 a 50, de 0.5 a 25 y de 0.3 a 17 mg, respectivamente.

55 Un intervalo de dosificación preferido de nateglinida cuando se administra por vía oral es de 30 a 500 mg, en particular de 60 a 360 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 30 a 120 mg. Los ejemplos son 30, 60 y 120 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos o tres veces al día. La nateglinida se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada STARLIX™.

60 Un intervalo de dosificación preferido de repaglinida cuando se administra por vía oral es de 0.1 a 16 mg, en particular de 0.5 a 6 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0.5 a 4 mg. Los ejemplos son 0.5, 1, 2 o 4 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día. Repaglinida se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOVONORM™.

65

Un intervalo de dosificación preferido de acarbosa cuando se administra por vía oral es de 50 a 1000 mg, en particular de 50 a 600 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 50 a 150 mg. Los ejemplos son 50 y 100 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día. La acarbosa se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Glucobay™.

Un rango de dosificación preferido de voglibosa cuando se administra por vía oral es de 100 a 1000 mg, en particular de 200 a 600 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 50 a 300 mg. Ejemplos son 50, 100, 150, 200 y 300 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día. Voglibose se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Basen™ o Voglisan™.

Un rango de dosificación preferido de miglitol cuando se administra por vía oral es de 25 a 500 mg, en particular de 25 a 300 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 25 a 100 mg. Los ejemplos son 25, 50 y 100 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día. Miglitol puede administrarse en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Glyset™.

Un intervalo de dosificación preferido de análogos de GLP-1, en particular de exenatida es de 5 a 30 µg, en particular de 5 a 20 µg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 5 a 10 µg. Los ejemplos son 5 y 10 µg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una, dos, tres o cuatro veces al día por inyección subcutánea. La exenatida se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Byetta™. Una formulación de acción prolongada, preferiblemente para una inyección subcutánea una vez a la semana, comprende una cantidad de 0.1 a 3.0 mg, preferiblemente de 0.5 a 2.0 mg de exenatida. Ejemplos son 0.8 mg y 2.0 mg. Un ejemplo de una formulación de exenatida de acción prolongada es Byetta LAR™.

Un intervalo de dosificación preferido de liraglutida es de 0.5 a 3 mg, en particular de 0.5 a 2 mg por día. El rango preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0.5 a 2 mg. Los ejemplos son 0.6, 1.2 y 1.8 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una o dos veces al día por inyección subcutánea.

La cantidad del inhibidor de DPP-4 y el segundo y/o tercer agente terapéutico en la composición farmacéutica y en los métodos y usos de esta descripción corresponden a los respectivos intervalos de dosificación tal como se proporcionan aquí anteriormente. Por ejemplo, los intervalos de dosificación preferidos en una composición farmacéutica, combinación, método y uso de acuerdo con esta divulgación son una cantidad de 0.5 a 10 mg (en particular 1 a 5 mg, especialmente 2.5 mg o 5 mg) de linagliptina y/u opcionalmente, una cantidad de 250 a 1000 mg (especialmente 500 mg, 850 mg o 1000 mg) de metformina. Se prefiere una administración oral una o dos veces al día.

En los métodos de combinación y usos combinados de acuerdo con la presente divulgación, el inhibidor de DPP-4 y el segundo y/o tercer agente terapéutico se administran en combinación que incluye, sin limitación, los ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir simultáneamente, o esencialmente al mismo tiempo, o los ingredientes activos se administran alternativamente, es decir, que al principio se administran uno o dos ingredientes activos y después de un período de tiempo se administran los otros dos o uno ingredientes activos, es decir, al menos dos de los tres ingredientes activos se administran secuencialmente. El período de tiempo puede estar en el rango de 30 min a 12 horas. La administración que está en combinación o en alternancia puede ser una, dos, tres o cuatro veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Con respecto a la administración combinada del inhibidor de DPP-4 y el segundo y/o tercer agente antidiabético, los tres ingredientes activos pueden estar presentes en una sola forma de dosificación, por ejemplo en una tableta o cápsula, o uno o dos de los ingredientes activos pueden estar presentes en una forma de dosificación separada, por ejemplo en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

Con respecto a su administración en alternancia, uno o dos de los ingredientes activos están presentes en una forma de dosificación separada, por ejemplo en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

Por lo tanto, una combinación farmacéutica de esta descripción puede estar presente como formas de dosificación únicas que comprenden el inhibidor de DPP-4 y el segundo y, opcionalmente, el tercer agente antidiabético. Alternativamente, una combinación farmacéutica de esta descripción puede estar presente como dos formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP-4 y la otra forma de dosificación comprende el segundo plus, opcionalmente, el tercer agente antidiabético o, en caso de una combinación triple, una forma de dosificación comprende el inhibidor del inhibidor DPP-4 más el segundo o el tercer agente antidiabético y la otra forma de dosificación comprende el tercer o el segundo agente antidiabético, respectivamente. Alternativamente, en el caso de una combinación triple, una combinación farmacéutica de esta descripción puede estar presente como tres formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP-4 y una segunda forma de dosificación comprende el segundo agente antidiabético y la tercera forma de dosificación comprende el tercer agente antidiabético. Alternativamente, en el caso de una combinación dual, una combinación farmacéutica de esta descripción puede estar presente como dos formas de dosificación separadas en

las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP-4 y la segunda forma de dosificación comprende el segundo agente antidiabético.

5 El caso puede surgir en donde un ingrediente activo tiene que administrarse con más frecuencia, por ejemplo, dos veces al día, que el otro ingrediente(s) activo, que por ejemplo necesita administración una vez al día. Por lo tanto, "administración en combinación" también incluye un esquema de administración en donde primero todos los ingredientes activos se administran en combinación y después de un período de tiempo se administra nuevamente un ingrediente activo o viceversa.

10 Por lo tanto, la presente divulgación también incluye combinaciones farmacéuticas que están presentes en formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP-4 y el segundo y, opcionalmente, el tercer agente terapéutico y la otra forma de dosificación comprende el segundo y/o el tercer agente terapéutico solamente.

15 Por lo tanto, la presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas o combinaciones para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente, alternativo o escalonado cronológicamente de los ingredientes o componentes activos.

20 Una composición farmacéutica que está presente como una forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente como un kit de partes, es útil en la terapia de combinación para adaptarse flexiblemente a las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Según una primera realización, un kit de partes comprende

25 (a) un primer contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP-4 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

(b) un segundo contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el segundo agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente,

30 (c) una tercera contención que contiene una forma de dosificación que comprende el tercer agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según una segunda realización, un kit de piezas comprende

35 (a) un primer contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP-4 y el segundo o tercer agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

40 (b) un segundo contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el tercer o segundo agente antidiabético, respectivamente, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según una tercera realización, un kit de piezas comprende

45 (a) un primer contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP-4 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

(b) un segundo contenido que contiene una forma de dosificación que comprende el segundo y tercer agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Un aspecto adicional de la presente divulgación es una fabricación que comprende la combinación farmacéutica que está presente como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente divulgación y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas deben administrarse en combinación.

55 Según una primera realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la presente divulgación y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo en combinación, con un medicamento que comprende un segundo agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación o con una combinación fija o libre (por ejemplo, un medicamento) que comprende un segundo agente antidiabético y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación.

60 Según una segunda realización, una fabricación comprende (a) un segundo agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo en combinación, con un medicamento que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la presente divulgación o con una combinación fija o libre (por ejemplo, un medicamento) que comprende un inhibidor de DPP-4 y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación.

Según una tercera realización, una fabricación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 y un segundo agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o se administrará, por ejemplo, en combinación, con un medicamento que comprende un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente divulgación.

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

La composición farmacéutica puede formularse para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en forma líquida o sólida o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Las formulaciones pueden, cuando sea apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, moldear el producto en la formulación deseada.

La composición farmacéutica puede formularse en forma de tabletas, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, capsuletas, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, tabletas masticables, grageas, tabletas efervescentes, gotas, suspensión, tabletas de disolución rápida, tabletas orales de dispersión rápida, etc.

La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los portadores preferidos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse convenientemente como unidades discretas tales como cápsulas, que incluyen cápsulas de gelatina blanda, sellos o tabletas que contienen cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como solución, suspensión o emulsión, por ejemplo, jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS). Los ingredientes activos también pueden presentarse en forma de bolo, electuario o pasta. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes o agentes humectantes. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

La composición farmacéutica según la descripción también puede formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multidosis con conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo, obtenidos por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para constituir con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal en las que el vehículo es un sólido se presentan más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica, y los supositorios pueden formarse convenientemente mediante la mezcla de los compuestos activos con los vehículos suavizados o fundidos, seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Para la aplicación farmacéutica en vertebrados de sangre caliente, particularmente humanos, los compuestos de esta descripción se usan generalmente en dosis de 0.001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0.1-15 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para este propósito, los compuestos, opcionalmente combinados con otras sustancias activas, pueden incorporarse junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o grasa sustancias tales como grasa dura o mezclas adecuadas de las mismas en preparaciones galénicas convencionales tales como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios simples o recubiertos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta divulgación que comprenden los inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento, por lo tanto, son preparadas por la persona experta usando excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables como se describe en la técnica. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, sin limitarse a diluyentes, aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, promotores de flujo, retardadores de cristalización, desintegrantes, solubilizantes, colorantes, reguladores de pH, tensioactivos y emulsionantes.

Los ejemplos de diluyentes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización A incluyen polvo de celulosa, fosfato de hidrógeno cálcico, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol. Entre esos diluyentes, se debe enfatizar el manitol, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el almidón pregelatinizado.

Los ejemplos de lubricantes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización A incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio. Entre esos lubricantes hay que destacar el estearato de magnesio.

Los ejemplos de aglutinantes adecuados para los compuestos de acuerdo con la realización A incluyen copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado, hidroxipropileno con bajo contenido de celulosa (L-HPC). Entre esos aglutinantes hay que destacar la copovidona y el almidón pregelatinizado.

Los ejemplos de desintegrantes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización A incluyen almidón de maíz o crospovidona. Entre esos desintegrantes hay que destacar el almidón de maíz.

Los métodos adecuados para preparar formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de DPP-4 según la realización A de la descripción son

- tabletas directas de la sustancia activa en mezclas de polvo con excipientes de tabletas adecuados;
- granulación con excipientes adecuados y posterior mezcla con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos, así como recubrimiento de película; o
- embalaje de mezclas de polvo o gránulos en cápsulas.

Los métodos de granulación adecuados son

- granulación húmeda en el mezclador intensivo seguido de secado en lecho fluidizado;
- granulación en un recipiente;
- granulación de lecho fluidizado; o
- granulación en seco (por ejemplo, mediante compactación por rodillo) con excipientes adecuados y posterior formación de tabletas o empaquetaduras en cápsulas.

Una composición de ejemplo de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización A de la descripción comprende el primer manitol diluyente, almidón pregelatinizado como segundo diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, la copovidona aglutinante, el almidón de maíz desintegrante y el estearato de magnesio como lubricante; en donde la copovidona y/o el almidón de maíz pueden ser opcionales.

Para detalles sobre formas de dosificación, formulaciones y administración de inhibidores de DPP-4 de esta divulgación, se hace referencia a literatura científica y/o documentos de patente publicados, particularmente a los citados en este documento.

Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) se pueden envasar de varias maneras. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que contiene la composición farmacéutica en una forma apropiada. Las tabletas se empaquetan típicamente en un paquete primario apropiado para un fácil manejo, distribución y almacenamiento y para asegurar la estabilidad adecuada de la composición en contacto prolongado con el medio ambiente durante el almacenamiento. Los recipientes primarios para tabletas pueden ser botellas o blísteres.

Una botella adecuada, por ejemplo, para una composición farmacéutica o combinación que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización A de la descripción, puede hacerse de vidrio o polímero (preferiblemente polipropileno (PP) o polietileno de alta densidad (HD-PE)) y sellarse con un tapón de rosca. El tapón de rosca puede estar provisto de un cierre de seguridad a prueba de niños (por ejemplo, cierre de presión y giro) para evitar o dificultar el acceso al contenido de los niños. Si es necesario (por ejemplo, en regiones con alta humedad), mediante el uso

adicional de un desecante (como, por ejemplo, arcilla de bentonita, tamices moleculares o, preferiblemente, gel de sílice), la vida útil de la composición envasada puede prolongarse.

Un blíster adecuado, por ejemplo, para una composición farmacéutica o combinación que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización A de la descripción, comprende o está formado por una lámina superior (que es rompible por las tabletas) y una parte inferior (que contiene bolsas para las tabletas). La lámina superior puede contener una lámina metálica, particularmente una lámina de aluminio o aleación de aluminio (por ejemplo, que tiene un espesor de 20 µm a 45 µm, preferiblemente de 20 µm a 25 µm) que está recubierta con una capa de polímero termosellado en su lado interno (lado de sellado). La parte inferior puede contener una lámina de polímero multicapa (como por ejemplo poli(cloruro de vinilo) (PVC) recubierto con poli(cloruro de vinilideno) (PVDC); o una lámina de PVC laminada con poli(clorotrifluoroetileno) (PCTFE)) o una lámina de polímero-metal-polímero multicapa (como, por ejemplo, una composición de PVC/aluminio/poliamida laminada conformable en frío).

El artículo puede comprender además una etiqueta o prospecto, que se refieren a instrucciones habitualmente incluidas en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que pueden contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o los insertos en el paquete indican que la composición puede usarse para cualquiera de los fines descritos en este documento.

Las composiciones y métodos farmacéuticos de acuerdo con esta divulgación muestran efectos ventajosos en el tratamiento y prevención de esas enfermedades y afecciones como se describe anteriormente en el presente documento. Las combinaciones duales muestran efectos ventajosos en comparación con la monoterapia con un ingrediente activo. Las combinaciones triples muestran efectos ventajosos en comparación con la terapia dual con uno o dos de los tres ingredientes activos. Pueden observarse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, la intensidad de la dosificación, la frecuencia de dosificación, las propiedades farmacodinámicas, las propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, conveniencia, cumplimiento, etc.

Con respecto a la linagliptina, los métodos de síntesis son conocidos por la persona experta y como se describe en la literatura, en particular como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468 o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan aquí. Las modificaciones y formulaciones de cristales polimorfos de inhibidores de DPP-4 particulares se describen en los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724, respectivamente, cuyas descripciones se incorporan aquí en su totalidad. Las formulaciones de inhibidores de DPP-4 particulares con metformina u otros acompañantes combinados se describen en el documento WO 2009/121945, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad.

Los métodos de síntesis para los inhibidores adicionales de DPP-4 se describen en la literatura científica y/o en documentos de patente publicados, particularmente en los citados anteriormente.

Los ingredientes activos, en particular el inhibidor de DPP-4 y/o el segundo y/o el tercer agente antidiabético, pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin restricción, las sales de ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácido carboxílico orgánico como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico y sales de ácido sulfónico orgánico como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales se pueden formar combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y un descomponedor. También se pueden obtener mediante el intercambio catiónico o aniónico en forma de otras sales.

Los ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un aducto de hidrato o alcohol.

Como a menudo se producen diferentes trastornos funcionales metabólicos simultáneamente, a menudo se indica combinar varios principios activos diferentes entre sí. Por lo tanto, dependiendo de los trastornos funcionales diagnosticados, se pueden obtener mejores resultados de tratamiento si se combina un inhibidor de DPP-4 con sustancias activas habituales para los trastornos respectivos, como por ejemplo, una o más sustancias activas seleccionadas entre las otras sustancias antidiabéticas, especialmente sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en la sangre o el nivel de lípidos en la sangre, aumentan el nivel de HDL en la sangre, disminuyen la presión arterial o están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad.

Los inhibidores de DPP-4 mencionados anteriormente, además de su uso en monoterapia, también pueden usarse junto con otras sustancias activas, por medio de las cuales se pueden obtener mejores resultados de tratamiento. Tal tratamiento combinado puede administrarse como una combinación libre de las sustancias o en forma de una combinación fija, por ejemplo, en una tableta o cápsula. Las formulaciones farmacéuticas del acompañante de combinación necesarias para esto pueden obtenerse comercialmente como composiciones farmacéuticas o pueden ser formuladas por un experto en la materia utilizando métodos convencionales. Las sustancias activas que pueden obtenerse comercialmente como composiciones farmacéuticas se describen en numerosos lugares de la técnica anterior, por ejemplo, en la lista de medicamentos que aparece anualmente, el "Rote Liste®" de la Federal Association

of the Pharmaceutical Industry, o en la compilación actualizada anualmente de información de los fabricantes sobre medicamentos recetados conocida como "Physicians' Desk Reference".

5 Ejemplos de acompañantes de combinación antidiabética son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidón, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidinedionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de gamma PPAR tales como metaglididas; agonistas de PPAR-gamma tales como rivoglitazona, mitoglitazona, INT-131 o balaglitazona; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar y KRP297; moduladores PPAR-gamma/alfa/delta como por ejemplo, lobeglitazona; activadores de AMPK como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de GCRP de células beta pancreáticas tales como agonistas de receptores SMT3 y GPR119, tales como los agonistas de GPR119 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina o 5-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-2-(4-metanosulfonil-fenilo)-piridina; inhibidores de 11 $\beta$ -HSD; agonistas o análogos de FGF19; bloqueadores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas alfa2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glulisina, parte insulínica de ADN-r, insulina NPH, insulina detemir, insulina degludec, insulina tregopil, suspensión de insulina zinc e insulina glargin; péptido inhibidor gástrico (GIP); amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida o davalintida); GLP-1 y GLP-1 análogos como Exendin-4, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR, liraglutida, tasoglutida, lixisenatida (AVE-0010), LY-2428757, dulaglutida (LY-2189265), semaglutida o albiglutida; Inhibidores de SGLT2 tales como por ejemplo, dapagliflozina, sergliflozina (KGT-1251), atigliflozina, canagliflozina, ipragliflozina o tofogliflozina; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa (por ejemplo, trodusquemina); inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; moduladores de fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de glucógeno fosforilasa; antagonistas del receptor de glucagón; inhibidores de fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasaquinasa (PDK); inhibidores de tirosina quinasa (50 mg a 600 mg) tales como PDGF-receptor-quinasa (véase EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976) o de serina/treonina quinasa; moduladores de glucoquinasa/proteínas reguladoras incluidos activadores de glucoquinasa; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa; inhibidores del inositol 5-fosfatasa tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2); inhibidores de IKK tales como salicilato en dosis altas; Inhibidores de JNK1; inhibidores de la proteína quinasa C-theta; agonistas beta 3 tales como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron, FMP825; inhibidores de aldosereductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2, como por ejemplo, dapagliflozina, sergliflozina, atigliflozina, canagliflozina o (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-D-glucitol; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores GPR40 como por ejemplo [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]ácido acético; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina [Cycloset]); ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico; estimulantes de sirtuina; y otros inhibidores de DPP IV.

La metformina generalmente se administra en dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg por día usando diversos regímenes de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg o 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o aproximadamente 300 mg a 1000 mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o preferiblemente 500 mg a 1000 mg una o dos veces al día o aproximadamente 500 mg a 2000 mg una vez al día. Las concentraciones de dosis particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis inicial recomendada de metformina es de 500 mg administrados una vez al día. Si esta dosis no produce resultados adecuados, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. Se pueden realizar aumentos adicionales en incrementos de 500 mg semanales hasta una dosis diaria máxima de 2000 mg, administrados en dosis divididas (por ejemplo, 2 o 3 dosis divididas). La metformina se puede administrar con alimentos para disminuir las náuseas.

Una dosis de pioglitazona es generalmente de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg o 45 mg una vez al día.

La rosiglitazona generalmente se administra en dosis de 4 a 8 mg una vez (o dividida dos veces) al día (las concentraciones de dosis típicas son 2, 4 y 8 mg).

La glibenclamida (gliburida) generalmente se administra en dosis de 2.5-5 a 20 mg una vez (o dividida dos veces) al día (las dosis típicas son 1.25, 2.5 y 5 mg), o glibenclamida micronizada en dosis de 0.75-3 a 12 mg una vez (o dividido dos veces) al día (las dosis típicas son 1.5, 3, 4.5 y 6 mg).

La glipizida generalmente se administra en dosis de 2.5 a 10-20 mg una vez (o hasta 40 mg divididos dos veces) al día (las dosis típicas son 5 y 10 mg), o glibenclamida de liberación prolongada en dosis de 5 a 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (las dosis típicas son de 2.5, 5 y 10 mg).

La glimepirida generalmente se administra en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (las concentraciones de dosis típicas son 1, 2 y 4 mg).

65



Una combinación dual de glibenclamida/metformina generalmente se administra en dosis de 1.25/250 una vez al día a 10/1000 mg dos veces al día. (las dosis típicas son 1.25/250, 2.5/500 y 5/500 mg).

5 Una combinación dual de glipizida/metformina generalmente se administra en dosis de 2.5/250 a 10/1000 mg dos veces al día (las dosis típicas son 2.5/250, 2.5/500 y 5/500 mg).

Una combinación dual de glimepirida/metformina generalmente se administra en dosis de 1/250 a 4/1000 mg dos veces al día.

10 Por lo general, se administra una combinación dual de rosiglitazona/glimepirida en dosis de 4/1 una vez o dos veces al día a 4/2 mg dos veces al día (los niveles de dosis típicos son 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 y 8/4 mg). Una combinación dual de pioglitazona/glimepirida generalmente se administra en dosis de 30/2 a 30/4 mg una vez al día (las dosis típicas son de 30/4 y 45/4 mg).

15 Por lo general, se administra una combinación dual de rosiglitazona/metformina en dosis de 1/500 a 4/1000 mg dos veces al día (las concentraciones de dosis típicas son 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).

20 Una combinación dual de pioglitazona/metformina generalmente se administra en dosis de 15/500 una o dos veces al día a 15/850 mg tres veces al día (las dosis típicas son 15/500 y 15/850 mg).

25 El secretagogo de insulina no sulfonilurea nateglinida generalmente se administra en dosis de 60 a 120 mg con las comidas (hasta 360 mg/día, las dosis típicas son de 60 y 120 mg); repaglinida generalmente se administra en dosis de 0.5 a 4 mg con las comidas (hasta 16 mg/día, las dosis típicas son de 0.5, 1 y 2 mg). Una combinación dual de repaglinida/metformina está disponible en dosis de 1/500 y 2/850 mg.

25 La acarbosa generalmente se administra en dosis de 25 a 100 mg con las comidas. Miglitol generalmente se administra en dosis de 25 a 100 mg con las comidas.

30 Ejemplos de acompañantes de combinación que reducen el nivel de lípidos en la sangre son inhibidores de la HMG-CoA-reductasa tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina; fibratos tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, etofibrato y etofilinclofibrato; ácido nicotínico y sus derivados tales como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta; inhibidores de la acilcoenzima A: colesterolaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) como avasimibe; inhibidores de la resorción de colesterol tales como ezetimiba; sustancias que se unen al ácido biliar, como colestiramina, colestipol y colesevelam; 35 inhibidores del transporte de ácidos biliares; sustancias activas moduladoras de HDL tales como D4F, D4F inversa, sustancias activas moduladoras LXR y sustancias activas moduladoras FXR; Inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 (dalcetrapib) o compuesto 12 del documento WO 2007/005572 (anacetrapib); moduladores del receptor de LDL; inhibidores de MTP (por ejemplo, lomitapida); y ARN antisentido ApoB100.

40 Una dosis de atorvastatina es usualmente de 1 mg a 40 mg o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

45 Ejemplos de acompañantes de combinación que reducen la presión arterial son los bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidón, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; bloqueadores de los canales de calcio como amlodipino, nifedipino, nitrendipino, nisoldipino, nicardipino, felodipino, lacidipino, lercanipidino, manidipino, isradipino, nilvadipino, verapamilo, gallopamilo y diltiazem; inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como 50 bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, azilsartán y eprosartán.

50 Una dosis de telmisartán es usualmente de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg por día.

55 Ejemplos de acompañantes de combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre son inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); inhibidores de la lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalpha; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores LXRalpha/beta, y sustancias que aumentan la expresión y/o la concentración plasmática de apolipoproteína A-I.

60 Ejemplos de acompañantes combinados para el tratamiento de la obesidad son la sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima (cetilistat); dexfenfluramina; axokina; antagonistas del receptor 1 de cannabinoides tales como el antagonista CB1 rimonobant; antagonistas del receptor MCH-1; agonistas del receptor MC4; NPY5 así como antagonistas de NPY2 (por ejemplo, velneperit); agonistas beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c tales como APD 356 (lorcaserina); inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de esteroil CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS); agonistas del receptor CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina; así como las 65 combinaciones duales bupropion/naltrexona, bupropion/zonisamida, topiramato/fentermina y pramlintida/metreleptina.

Ejemplos de acompañantes de combinación para el tratamiento de la aterosclerosis son los inhibidores de fosfolipasa A2; inhibidores de tirosina-quinasas (50 mg a 600 mg) tales como receptor-quinasa PDGF (véase EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); anticuerpos oxLDL y vacunas oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; e inhibidores de VCAM-1.

La presente divulgación no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. Diversas modificaciones de la divulgación además de las descritas en el presente documento pueden resultar evidentes para los expertos en la materia a partir de la presente divulgación. Dichas modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Otras realizaciones, características y ventajas de la presente divulgación pueden hacerse evidentes a partir de los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la divulgación sin restringirla.

## Ejemplos

Ejemplo 1: BI 1356, un inhibidor de DPP-4 potente y selectivo, es seguro y eficaz en pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada a pesar de la terapia con metformina

La eficacia y seguridad de BI 1356 (1, 5 o 10 mg qd), un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), se examinó en pacientes diabéticos tipo 2 controlado de forma inadecuada, tratado con metformina (MET,  $\geq 1$  g al día) (T2DM; HbA1c al inicio del estudio 7.5-10.0%). Los efectos se compararon con el complemento de placebo (PBO) o de glimepirida de etiqueta abierta (GLIM; 1 a 3 mg qd) en un estudio doble ciego aleatorizado de 12 semanas. La medicación antidiabética distinta de metformina se lavó durante 6 semanas (34.7% de los pacientes).

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal en HbA1c, ajustado para la medicación antidiabética previa. 333 pacientes (valor basal promedio de HbA1c 8.3%; glucosa plasmática en ayunas [FPG] 185 mg/dL) fueron asignados al azar a BI 1356, PBO o GLIM abierto. Después de 12 semanas, el tratamiento con BI 1356 resultó en reducciones significativas de HbA1c corregidas con placebo (BI 1356 1 mg, n=65, -0.39%; 5 mg, n=66, -0.75%; 10 mg, n=66, -0.73 %). Los pacientes que recibieron GLIM demostraron una reducción media corregida de PBO ligeramente mayor en HbA1c en la semana 12 (n=64, -0.90%). Las reducciones en FPG desde el inicio hasta la semana 12 con BI 1356 fueron estadísticamente significativas (1 mg, -19 mg/dL; 5 mg, -35 mg/dL; 10 mg, -30 mg/dL). Por lo tanto, se demostró una relación dosis-respuesta para HbA1c y FPG, alcanzando una meseta de efecto con 5 mg de BI 1356. Para esta dosis, se logró  $>80\%$  de inhibición de DPP-4 en la depresión en  $>80\%$  de los pacientes en la semana 12.

En total, 106 pacientes (43.1%) experimentaron eventos adversos (AE) con incidencias similares en todos los tratamientos. Los episodios notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (7.5%), diarrea (3.3%) y náuseas (3.0%). La hipoglucemia relacionada con el fármaco no ocurrió con BI 1356 o PBO, sino en 3 pacientes que recibieron GLIM. Diez pacientes (3.7%) experimentaron efectos adversos graves, pero ninguno de estos eventos se consideró relacionado con el fármaco.

La adición de BI 1356 a MET en pacientes con T2DM inadecuadamente controlada en MET solo logró reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en HbA1c. El tratamiento combinado con BI 1356 1, 5 y 10 mg y MET fue bien tolerado y no se notificó ningún caso de hipoglucemia. La incidencia de EA fue comparable con BI 1356 y PBO.

## Ejemplo 2

La factibilidad de uso de un inhibidor o combinación de DPP-4 de acuerdo con esta divulgación para el propósito de la presente divulgación (por ejemplo, el efecto beneficioso sobre el control glucémico) puede probarse usando ensayos clínicos.

Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, la seguridad y la eficacia de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la divulgación (por ejemplo, 5 mg de linagliptina administrada por vía oral una vez al día) se prueba en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico insuficiente (HbA1c de 7.0% a 10% o de 7.5% a 10% o de 7.5% a 11%) a pesar de una terapia con uno o dos agentes antihiper glucémicos convencionales, por ejemplo, seleccionados entre metformina, tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona), sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, y análogos de insulina o insulina.

En el estudio con el fármaco de sulfonilurea, se investiga la eficacia y seguridad de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta divulgación frente a placebo añadido a una terapia de fondo de una sulfonilurea (fase inicial de placebo de 2 semanas; 18 semanas doble ciego tratamiento seguido de 1 semana de seguimiento después de la finalización de la medicación del estudio; la terapia de fondo con un medicamento de sulfonilurea se administra a lo largo de toda la duración del ensayo, incluida la fase inicial de placebo, en una dosis sin cambios).

El éxito del tratamiento se prueba determinando el valor de HbA1c, en comparación con el valor inicial y/o con el valor del grupo placebo. Un cambio significativo en el valor de HbA1c en comparación con el valor inicial y/ o el valor de placebo demuestra la eficacia del inhibidor de DPP-4 para el tratamiento. El éxito del tratamiento también se puede probar determinando los valores de glucosa en plasma en ayunas, en comparación con los valores iniciales y/o con los valores del grupo placebo. Una caída significativa en los niveles de glucosa en ayunas demuestra la eficacia del tratamiento. Además, la aparición de una respuesta de tratamiento a objetivo (es decir, una HbA1c bajo tratamiento <7%) demuestra la eficacia del tratamiento.

La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se investiga evaluando la condición del paciente y los cambios relevantes desde el inicio, por ejemplo, incidencia e intensidad de eventos adversos (como, por ejemplo, episodios de hipoglucemia o similares) o aumento de peso.

Ejemplo 3: Tratamiento de prediabetes

La eficacia de una composición o combinación farmacéutica de acuerdo con la divulgación en el tratamiento de prediabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia alterada a la glucosa puede probarse usando estudios clínicos. En estudios durante un período más corto (por ejemplo, 2-4 semanas), el éxito del tratamiento se examina determinando los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa oral o prueba de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) después del final del período de terapia para el estudio y compararlos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo placebo. Además, el valor de fructosamina puede determinarse antes y después de la terapia y compararse con el valor inicial y/o el valor de placebo. Una caída significativa en los niveles de glucosa en ayunas o no en ayunas demuestra la eficacia del tratamiento. En estudios durante un período más largo (12 semanas o más), el éxito del tratamiento se prueba determinando el valor de HbA1c, en comparación con el valor inicial y/o con el valor del grupo placebo. Un cambio significativo en el valor de HbA1c en comparación con el valor inicial y/o el valor de placebo demuestra la eficacia de los inhibidores o combinaciones de DPP-4 de acuerdo con la presente divulgación para tratar la prediabetes.

Ejemplo 4: Prevención de la diabetes tipo 2 manifiesta

El tratamiento de pacientes con glucosa patológica en ayunas y/o tolerancia alterada a la glucosa (prediabetes) también persigue el objetivo de prevenir la transición a la diabetes tipo 2 manifiesta. La eficacia de un tratamiento puede investigarse en un estudio clínico comparativo en donde los pacientes con prediabetes son tratados durante un período prolongado (por ejemplo, 1-5 años) con una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con esta divulgación o con placebo o con una terapia u otros medicamentos. Durante y al final de la terapia, al determinar la glucosa en ayunas y/o una prueba de carga (por ejemplo, oGTT), se realiza una verificación para determinar cuántos pacientes presentan diabetes tipo 2 manifiesta, es decir, un nivel de glucosa en ayunas de >125 mg/dl y/o un valor de 2 h según oGTT de >199 mg/dl. Una reducción significativa en el número de pacientes que exhiben diabetes tipo 2 manifiesta cuando son tratados con un inhibidor o combinación de DPP-4 de acuerdo con la presente divulgación en comparación con una de las otras formas de tratamiento, demuestra la eficacia en la prevención de una transición de prediabetes para manifestar diabetes.

Ejemplo 5: Tratamiento de la diabetes tipo 2

El tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 con la composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la divulgación, además de producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, previene un deterioro en la situación metabólica a largo plazo. Esto se puede observar si los pacientes reciben tratamiento durante un período más prolongado, por ejemplo, 3 meses a 1 año o incluso 1 a 6 años, con la composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la divulgación y se comparan con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos. Hay evidencia de éxito terapéutico en comparación con los pacientes tratados con otros medicamentos antidiabéticos si no se observa o solo se observa un ligero aumento en el valor de glucosa y/o HbA1c en ayunas. Se obtiene evidencia adicional de éxito terapéutico si un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la divulgación, en comparación con los pacientes que han sido tratados con otros medicamentos, sufren un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, un aumento en el valor de HbA1c a >6.5% o >7%) hasta el punto en que esté indicado el tratamiento con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina.

Ejemplo 6: Tratamiento de resistencia a la insulina

En estudios clínicos que se ejecutan durante diferentes períodos de tiempo (por ejemplo, 2 semanas a 12 meses), el éxito del tratamiento se verifica mediante un estudio de pinza de glucosa euglucémica hiperinsulinemia. Un aumento significativo en la velocidad de infusión de glucosa al final del estudio, en comparación con el valor inicial o con un grupo de placebo, o un grupo que recibió una terapia diferente, demuestra la eficacia de un inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación de acuerdo con a la presente divulgación de acuerdo con la divulgación en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

Ejemplo 7: Tratamiento de la hiperglucemia

En estudios clínicos que se ejecutan durante diferentes períodos de tiempo (por ejemplo, 1 día a 24 meses), el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglucemia se verifica determinando la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (por ejemplo, después de una comida o una prueba de carga) con oGTT o una comida definida). Una caída significativa en estos valores de glucosa durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o con un grupo de placebo, o un grupo que recibió una terapia diferente, demuestra la eficacia de un inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la presente divulgación de acuerdo con la divulgación en el tratamiento de la hiperglucemia.

Ejemplo 8: Prevención de complicaciones micro o macrovasculares

El tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 o prediabetes con un inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la divulgación previene o reduce, o reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular). La diabetes tipo 2 o los pacientes con prediabetes se tratan a largo plazo, por ejemplo, durante 1-6 años, con una composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la divulgación y en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. La evidencia del éxito terapéutico en comparación con los pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo se puede encontrar en el menor número de complicaciones únicas o múltiples. En el caso de eventos macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética, los números se cuentan por anamnesis y varios métodos de prueba. En el caso de la retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se determina mediante iluminación controlada por ordenador y la evaluación del fondo del ojo u otros métodos oftálmicos. En el caso de la neuropatía diabética, además de la anamnesis y el examen clínico, la tasa de conducción nerviosa se puede medir utilizando un diapasón calibrado, por ejemplo. Con respecto a la nefropatía diabética, se pueden investigar los siguientes parámetros antes del inicio, durante y al final del estudio: secreción de albúmina, aclaramiento de creatinina, valores de creatinina sérica, tiempo que se tarda en duplicar los valores de creatinina sérica, tiempo que se tarda hasta que la diálisis se vuelve necesaria.

Ejemplo 9: Tratamiento del síndrome metabólico

La eficacia de un inhibidor de DPP-4, composición farmacéutica o combinación de acuerdo con la presente divulgación puede probarse en estudios clínicos con tiempos de ejecución variables (por ejemplo, 12 semanas a 6 años) determinando la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (por ejemplo, después de una comida o una prueba de carga con oGTT o una comida definida) o el valor de HbA1c. Una caída significativa en estos valores de glucosa o valores de HbA1c durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o con un grupo de placebo, o un grupo que recibió una terapia diferente, demuestra la eficacia de una sustancia activa o combinación de activos sustancias en el tratamiento del síndrome metabólico. Ejemplos de esto son una reducción en la presión arterial sistólica y/o diastólica, una disminución de los triglicéridos en plasma, una reducción en el colesterol total o LDL, un aumento en el colesterol HDL o una reducción en el peso, ya sea en comparación con el valor inicial al principio del estudio o en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo o una terapia diferente.

Ejemplo 10: Respuesta terapéutica al tratamiento con inhibidor de DPP-4

Muestras de ADN genómico de pacientes individuales inscritos en un ensayo clínico (por ejemplo, un estudio clínico como se describe aquí) para un inhibidor de DPP-4 (por ejemplo, linagliptina, por ejemplo, en una cantidad oral diaria de 5 mg, opcionalmente en combinación con uno o más otros agentes antidiabéticos) se obtienen y genotifican para variaciones (por ejemplo, polimorfismos) en uno o más genes candidatos seleccionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG y GLP1R, particularmente para un genotipo de riesgo TCF7L2 como se describe en este documento, y se evalúan en relación con la respuesta de cada paciente en el ensayo clínico (véase, por ejemplo, Ejemplo 21). La asociación entre la probabilidad (por ejemplo, aumento, disminución o no probabilidad) de una respuesta favorable a la terapia con inhibidor de DPP-4 (por ejemplo, cambio favorable en el valor de HbA1c) y variaciones genéticas (por ejemplo, genotipos de riesgo TCF7L2) o las referencias puede investigarse aplicando análisis estadísticos a los resultados del genotipificado.

La probabilidad de la posibilidad de una respuesta favorable de un individuo como resultado del tratamiento de dicho individuo con el inhibidor de DPP-4 puede determinarse así mediante el genotipificado de una muestra de ácido nucleico del individuo, por ejemplo, mediante la detección de uno o más polimorfismos de un solo nucleótido dentro del gen TCF7L2, por ejemplo, un SNP seleccionado entre rs7903146, rs12255372 y rs10885406, o detectando el genotipo de tipo salvaje respectivo (véase, por ejemplo, el Ejemplo 21).

Los métodos para genotipificar, es decir, determinar las variaciones genéticas (por ejemplo, polimorfismos, particularmente los descritos aquí) a partir de muestras de ácido nucleico de los pacientes son conocidos en la técnica.

Por ejemplo, métodos genéticos moleculares para detectar polimorfismos de un solo nucleótido, por ejemplo, dentro del gen TCF7L2, puede basarse en secuenciación genética, microarreglos o análisis de PCR.

Ejemplo 11: La monoterapia con linagliptina mejora el control glucémico y las medidas de la función de las células  $\beta$  en la diabetes tipo 2

En un estudio multicéntrico, de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, los efectos de la monoterapia con linagliptina (LI) (5 mg qd) se comparan con placebo (PBO) en fármacos sin tratamiento previo o pacientes tratados previamente (pts) con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (HbA1c basal 4.9-10.6%). La aleatorización a LI (n=336) o PBO (n=167) sigue a un período de prueba de 2 semanas de PBO (los pacientes tratados previamente pasan sin medicación durante 4 semanas antes de esto). Demografía basal media (HbA1c, 8.0% [DE 0.87]; glucosa plasmática en ayunas (FPG), 166.0 mg/dL [41.1]; índice de masa corporal (IMC), 29.05 kg/m<sup>2</sup> [4.81]; edad, 55.7 años [10.2]) son similares en ambos grupos. El punto final primario es el cambio desde el valor basal en HbA1c después de 24 semanas de tratamiento. LI muestra un cambio ajustado por PBO en HbA1c desde el valor inicial de -0.69% (p<0.0001) con una reducción continua de HbA1c con el tiempo de -0.46% a las 6 semanas a -0.69% a las 24 semanas (ambos p<0.0001). Los pacientes con LI son >4 veces más propensos a lograr una reducción en HbA1c de  $\geq 0.5\%$  a las 24 semanas que PBO (47.1% vs 19.0%; p<0.0001). Para los pacientes con HbA1c basal  $\geq 7.0\%$ , un número significativamente mayor de pacientes tratados con LI en comparación con pacientes tratados con PBO logran una reducción objetivo de HbA1c a <7.0% a las 24 semanas (25.2% vs. 11.6%; relación de probabilidades de 2.9, p=0.0006). Los pacientes con niveles basales de HbA1c de  $\geq 9.0\%$  muestran la mayor reducción en HbA1c (-0.86%) desde el inicio. FPG mejora en -23.3 mg/dL (p<0.0001) vs. PBO. En una prueba de tolerancia a la comida, los patrones de LI muestran una mayor reducción en el cambio medio ajustado desde el inicio en la semana 24 para glucosa posprandial (PPG) de 2 horas (-58.4 mg/dL; p<0.0001) frente a PBO. LI mejora la secreción de insulina (p<0.05), como lo demuestran los cambios en el índice HOMA-% B (LI, 5.02 vs PBO, -17.2 [(mU/L)/(mmol/L)]), relación proinsulina/insulina (LI, -0.015 vs PBO, 0.024) y el índice de disposición (LI, 3.05 vs PBO, -0.68). La proporción de pacientes que informan al menos un evento adverso (EA) es similar para ambos grupos (52.4% LI; 58.7% PBO). La hipoglucemia es rara, ocurre en 1 paciente en cada uno de los grupos. Se informaron efectos adversos graves en ambos grupos (LI, 3.0%; PBO, 4.2%), pero no se consideran relacionados con las drogas. Los niveles mínimos de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada son comparables a los pacientes con función renal normal. Conclusión: La monoterapia con linagliptina muestra una mejora significativa, clínicamente significativa y sostenida en el control glucémico reflejada en cambios en FPG y HbA1c, y acompañada de mejoras en la función de las células  $\beta$ . La linagliptina es segura y bien tolerada, sin cambios clínicamente significativos en el peso corporal o la circunferencia de la cintura. Los niveles mínimos de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada son comparables a los pacientes con función renal normal, lo que respalda que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Ejemplo 12: Eficacia y seguridad de la linagliptina en diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada con monoterapia con metformina

Un estudio multicéntrico, de 24 semanas, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos examina la eficacia y seguridad de la linagliptina (LI) administrada como terapia complementaria a la metformina (MET) en la diabetes tipo 2 pacientes con hiperglucemia mellitus (T2DM) con control glucémico insuficiente (HbA1c  $\geq 7$  a  $\leq 10.0\%$  para pacientes previamente tratados solo con metformina, o  $\geq 6.5$  a  $\leq 9.0\%$  para pacientes previamente tratados con medicamentos antihiperoglucémicos orales adicionales). Los sujetos que ingresan al período de detección suspenden la medicación antidiabética previa que no sea MET ( $\geq 1500$  mg/día) durante 6 semanas (incluido un período de prueba de placebo (PBO) durante las últimas 2 semanas) antes de la aleatorización a LI (n=524) o PBO (n=177). Las características basales medias y la demografía (HbA1c, 8.1%; glucosa en plasma en ayunas [FPG], 168.8 mg/dL; edad, 56.5 años; IMC, 29.9 kg/m<sup>2</sup>) son similares entre los grupos. El criterio de valoración primario es el cambio desde el valor basal de HbA1c después de 24 semanas de tratamiento, evaluado con un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado para el valor basal de HbA1c y la medicación antidiabética previa. Después de 24 semanas de tratamiento, la diferencia de tratamiento media ajustada entre LI+MET y PBO+MET es -0.64% (p<0.0001) a favor de LI+MET para el cambio en HbA1c (%). Los pacientes con una HbA1c basal de  $\geq 7.0\%$  que reciben LI+MET son más propensos a alcanzar una HbA1c  $\leq 7.0\%$  en comparación con aquellos que reciben placebo+MET (26.2% vs. 9.2%, respectivamente; relación de probabilidades, 4.4; p=0.0001). En la semana 24, LI+MET es superior a PBO+MET en la reducción de la glucosa plasmática media en ayunas (FPG) desde el inicio (-21.1 mg/dL; p<0.0001). Al final del estudio, la glucosa posprandial 2 horas (PPG) analizada en las pruebas de tolerancia a la comida muestra una reducción media significativamente mayor (p<0.0001) desde el inicio para el grupo tratado con LI+MET (-67.1 mg/dL) versus el grupo PBO+MET. La proporción de pacientes que informan al menos un evento adverso (EA) es comparable dentro de los grupos LI+MET y PBO+MET (52.8% y 55.4%, respectivamente). La hipoglucemia es rara, ocurre en 5 pacientes con PBO+MET (2.8%) y 3 pacientes con LI+MET (0.6%), todos los episodios son de intensidad leve. El cambio en el peso corporal desde el inicio hasta las 24 semanas es similar entre los 2 grupos de tratamiento (-0.5 kg PBO+MET; -0.4 kg LI+MET). Conclusión, la linagliptina 5 mg una vez al día como terapia complementaria en pacientes con T2DM mal controlada con metformina es bien tolerada y produce mejoras significativas y clínicamente significativas en el control glucémico (reducciones en HbA1c, FPG y 2 h PPG sin aumento de peso). La linagliptina como terapia complementaria a la metformina en pacientes con T2DM y control glucémico insuficiente se tolera bien con la incidencia de eventos adversos comparables al placebo.

Ejemplo 13: la linagliptina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente por metformina y sulfonilurea sin aumento de peso o hipoglucemia

5 Un estudio multicéntrico, de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos examina la eficacia y seguridad del inhibidor de DPP-4 linagliptina (LI; 5 mg qd) en diabetes tipo 2 (T2DM) pacientes (pts) con control glucémico insuficiente (HbA1c 7.0-10.0%) en la combinación de metformina (MET) más una sulfonilurea (SU). Los efectos de LI como complemento se comparan con placebo (PBO). Todos los pacientes tienen un inicio de PBO de 2 semanas antes de ser aleatorizados a LI+MET+SU (n=793) o PBO+MET+SU (n=265). Las características basales medias son: HbA1c, 8.14% (SD 0.8); glucosa en plasma en ayunas (FPG), 160.1 mg/dL (36.6); edad, 58.1 años (9.8); IMC, 28.3 kg/m<sup>2</sup> (4.7). La mayoría de los pacientes (73.3%) tienen T2DM durante >5 años antes de la inscripción. El punto final primario es el cambio desde el valor basal en HbA1c después de 24 semanas de tratamiento, ajustado para el valor basal de HbA1c. Después de 24 semanas de tratamiento, la HbA1c media para LI+MET+SU es -0.62% menor (p<0.0001) en relación con PBO+MET+SU. La reducción media máxima de HbA1c con LI+MET+SU se observa en la semana 12 (-0.84%). Los pacientes con HbA1c basal ≥7.0% tienen >5 veces más probabilidades de alcanzar una HbA1c objetivo de <7.0% cuando se tratan con LI+MET+SU (29.2%) en comparación con PBO+MET+SU (8.1%, relación de probabilidades 5.5, p<0,0001) a las 24 semanas. Para el cambio en FPG, se observa una diferencia media ajustada estadísticamente significativa (p<0,0001) de -12.7 mg/dL entre LI+MET+SU y PBO+MET+SU desde el inicio en la semana 24. Medidas relacionadas con la función de las células β (insulina en plasma en ayunas y HOMA-% B) junto con HOMA-IR mejoran significativamente (p≤0.05) con LI+MET+SU en comparación con PBO+MET+SU. La proporción de pacientes que informaron un evento adverso grave (EA) es baja para los grupos LI+MET+SU y PBO+MET+SU (2.4% frente a 1.5%, respectivamente). La EA más frecuente reportada con mayor frecuencia en el grupo LI+MET+SU que en el grupo PBO+MET+SU es la hipoglucemia (22.7% vs. 14.8%, respectivamente). Esto se espera debido a la combinación con SU. No se observan cambios significativos en el peso para ninguno de los grupos de tratamiento. Conclusión: La terapia con linagliptina agregada a la combinación de metformina y una sulfonilurea es eficaz y segura para producir mejoras significativas y clínicamente significativas en el control glucémico en pacientes con T2DM. La linagliptina puede proporcionar una opción adicional antes de la terapia con insulina en muchos pacientes para quienes la glucemia no está suficientemente controlada con metformina más un agente de sulfonilurea. Se ha demostrado que la linagliptina tiene un perfil favorable de seguridad y tolerancia. Sin embargo, cuando se agrega linagliptina en la terapia de sulfonilurea preexistente, puede ocurrir hipoglucemia.

Ejemplo 14: Eficacia y seguridad de la terapia de combinación inicial con linagliptina y pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 controlada de forma inadecuada

35 Un estudio multicéntrico, de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos investiga la eficacia y la seguridad de la terapia de combinación inicial con el inhibidor de DPP-4 linagliptina (LI) y pioglitazona (PIO). Los pacientes (pts) con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y control glucémico insuficiente (HbA1c 7.5-11.0%) que no tienen drogas o que han sido tratados previamente con algún medicamento antihiper glucemiante oral (OAD), son aleatorizados para recibir 5 mg LI más 30 mg PIO qd (n=259) o 30 mg PIO más placebo (PBO) qd (n=130). Los pacientes no toman ningún OAD durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Las características basales medias (HbA1c 8.6%; glucosa en plasma en ayunas [FPG] 190 mg/dL; edad 57.5 años; IMC 29.0 kg/m<sup>2</sup>) son similares entre los grupos. El criterio de valoración primario es el cambio desde el valor basal en HbA1c después de 24 semanas de tratamiento, ajustado para el valor basal de HbA1c y la medicación antidiabética previa. Después de 24 semanas de tratamiento, el cambio medio ajustado en HbA1c para los pacientes en el grupo LI+PIO (conjunto de análisis completo, última observación realizada) es -1.06% (error estándar (SE) ±0.06). La diferencia en la HbA1c media ajustada para el grupo LI+PIO en comparación con PBO+PIO es -0.51% (p<0.0001; intervalo de confianza (IC) del 95%, -0.71, -0.30). Las reducciones en FPG también son significativamente mayores para el grupo LI+PIO en comparación con PBO+PIO con una diferencia de tratamiento de -14.2 mg/dL (p<0.0001; intervalo de confianza (IC) del 95%, -21.1, -7.3) a las 24 semanas. Los pacientes en el grupo LI+PIO tienen más probabilidades de alcanzar una HbA1c objetivo de <7% frente a aquellos en PBO+PIO (42.9% frente a 30.5%, respectivamente, relación de probabilidades 2.1; p=0.0051), así como una reducción en HbA1c de ≥0.5% (75% vs. 50.8%, respectivamente, relación de probabilidades 3.8; p<0.001). La proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso (EA) es similar para los grupos LI+PIO y PBO+PIO (136, 52.5% vs. 53.1%, respectivamente). La hipoglucemia es rara, ocurre en 3 pacientes (1.2%) en el grupo LI+PIO y ninguno en el grupo PBO+PIO. Todos los eventos hipoglucémicos son de intensidad leve.

Conclusión: La terapia de combinación inicial con linagliptina y pioglitazona muestra mejoras significativas y clínicamente significativas en los niveles de FPG y HbA1c en comparación con PIO solo, junto con una mayor mejora en la función de las células beta. La administración conjunta de linagliptina con pioglitazona es segura y bien tolerada. La terapia combinada con linagliptina y pioglitazona puede proporcionar una opción de tratamiento inicial sinérgico importante para pacientes con T2DM con control glucémico inadecuado o aquellos con insuficiencia renal para quienes la metformina está contraindicada.

Ejemplo 15: La monoterapia con linagliptina mejora el control glucémico en pacientes japoneses con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas

Un estudio multicéntrico, de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos investiga la eficacia y seguridad del inhibidor de DPP-4 linagliptina (LI). Los efectos de la monoterapia con LI (5 mg qd y 10 mg qd) se comparan con placebo (PBO) en pacientes japoneses sin tratamiento previo o pacientes tratados previamente (pts) con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) (valor basal de HbA1c 7.0-10.0%, si el fármaco no tiene tratamiento); 7.0-9.0%, si se trató previamente). Antes de ser asignados al azar a LI 5 (n=159) o 10 mg (n=160), o PBO (n=80), todos los pacientes tienen un período de prueba de PBO de 2 semanas (los pacientes que toman un fármaco antihiper glucémico oral no tienen medicamentos para 2 semanas antes del rodaje). Demografía y características basales medias [DE] (HbA1c, 8.0% [0.68]; glucosa plasmática en ayunas (FPG), 163.5 mg/dL [32.4]; IMC, 24.97 kg/m<sup>2</sup> [3.86]; edad, 60.0 años [9.7]) son similares en todos los grupos. El punto final primario es el cambio desde el valor basal en HbA1c después de 12 semanas. Las diferencias de los cambios medios ajustados con respecto al valor basal en HbA1c en la semana 12 son -0.87% para LI 5 mg vs. PBO (p<0.0001) y -0.88% para LI 10 mg vs. PBO (p<0.0001). Las proporciones de pacientes que alcanzan HbA1c <7.0% después de 12 semanas son 26.4% para LI 5 mg y 35.7% para LI 10 mg vs. 10.0% para PBO. Las proporciones de pacientes cuyos niveles de HbA1c disminuyen en al menos 0.5% son 57.2% con LI 5 mg, 59.9% con LI 10 mg y 8.8% con PBO. Tanto LI 5mg como 10 mg muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación con PBO (p<0.0001). FPG se mejora significativamente con LI 5 y 10 mg en comparación con PBO: después de 12 semanas, las diferencias de los cambios medios ajustados desde el inicio son -19.7 mg/dL para LI 5 mg vs. PBO (p<0.0001) y -20.4 mg/dL para LI 10 mg frente a PBO (p<0.0001). Como lo indican los cambios en la relación proinsulina/insulina (LI 5 mg, p=0.0065; LI 10 mg, p=0.0004), LI también mejora significativamente la secreción de insulina. La proporción de pacientes que experimentan al menos un evento adverso (EA) es comparable entre los tres grupos (56.0% LI 5 mg, 53.1% LI 10 mg y 56.3% PBO). De aquellos; el 9.4%, el 8.8% y el 10.0%, respectivamente, se evalúan como relacionados con el fármaco. No hay episodios de hipoglucemia definidos por el investigador. El peso corporal no cambia con LI 5 mg y 10 mg, -0.39 y -0.06 kg, respectivamente, lo que no es significativamente diferente en comparación con PBO (-0.04 kg).

Conclusión: La linagliptina demuestra una mejora significativa y clínicamente significativa en el control glucémico, reflejada en los cambios en HbA1c y FPG en pacientes japoneses con T2DM. Tanto la dosis de linagliptina 5 como la de 10 mg tienen una eficacia similar para reducir la HbA1c y son bien toleradas en esta población. 5 mg de linagliptina es la dosis terapéutica en pacientes japoneses, que es idéntica a la dosis terapéutica en caucásicos.

Ejemplo 16: La linagliptina proporciona un control glucémico superior en comparación con la voglibosa como monoterapia en pacientes japoneses con diabetes tipo 2

Un estudio multicéntrico, de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, de control activo, de grupos paralelos compara la eficacia y la seguridad del inhibidor de DPP-4 linagliptina (LI) frente al inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa voglibosa (VB) en pacientes japoneses sin tratamiento previo o pacientes tratados previamente (pts) con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) (HbA1c basal 7.0-10.0% si no tiene medicamentos, 7.0-9.0% si previamente fueron tratados con un fármaco antihiper glucémico oral (OAD)).

Después de un período de prueba de 2 semanas de PBO, los pacientes se asignan al azar a LI 5 (n=159) o 10 mg qd (n=160), o VB (0.2 mg tid; n=162). Cualquier tratamiento previo con OAD se suspende 2 semanas antes del inicio. Características basales medias [DE] y datos demográficos (HbA1c, 8.01% [0.68]; glucosa en plasma en ayunas (FPG), 163.5 mg/dL [32.4]; IMC, 24.97 kg/m<sup>2</sup> [3.86]; edad, 60.0 años [9.7]) son similares en todos los grupos. El punto final primario es el cambio desde el valor basal en HbA1c después de 26 semanas. Las diferencias de los cambios medios ajustados con respecto al valor basal en HbA1c en la semana 26 son -0.32% para LI 5 mg vs. VB (p=0.0003) y -0.39% para LI 10 mg vs. VB (p<0.0001). Las proporciones de pacientes que alcanzan HbA1c <7.0% después de 26 semanas son 30.2% para LI 5 mg y 34.4% para LI 10 mg vs. 22.2% para VB. Las proporciones de pacientes cuyo nivel de HbA1c disminuyó en  $\geq$ 0.5% son 57.2% y 53.5% para LI 5 y 10 mg, frente a 37.7% para VB. FPG se mejora significativamente con LI 5 y 10 mg en comparación con VB: las diferencias de los cambios medios ajustados desde el inicio son -6.9 mg/dL para LI 5 mg vs. VB (p=0.02) y -9.8 mg/dL para LI 10 mg frente a VB (p=0.0015). Tanto LI 5 mg como 10 mg muestran una disminución significativa de HbA1c en pacientes previamente tratados con 1 OAD en comparación con VB (p=0.003 y p=0.0011, respectivamente). La aparición de  $\geq$ 1 evento adverso (EA) es comparable entre los grupos (72.3% LI 5 mg, 77.5% LI 10 mg y 71.6% VB). De los EA, 11.3%, 10.6% y 18.5%, respectivamente, se evalúan como relacionados con las drogas. Los trastornos gastrointestinales relacionados con el fármaco son más comunes en los grupos VB (14.2%) que en los grupos LI (8.2% 5 mg; 8.1% 10 mg). En el grupo VB, se informa 1 episodio de hipoglucemia versus ninguno en los grupos LI.

Conclusión: La monoterapia con linagliptina demuestra una mayor eficacia que la VB para mejorar el control glucémico en pacientes japoneses con T2DM. Tanto la linagliptina 5 mg como la linagliptina 10 mg tienen una eficacia comparable y muestran disminuciones estadísticamente significativas en HbA1c y FPG desde el inicio en comparación con VB después de 26 semanas. La linagliptina es bien tolerada en pacientes japoneses con T2DM en comparación con VB, con menos EA gastrointestinales, y puede proporcionar una valiosa adición a las terapias disponibles para esta población. 5 mg de linagliptina es la dosis terapéutica en pacientes japoneses, que es idéntica a la dosis terapéutica en caucásicos.

Ejemplo 17: La linagliptina restaura la función y supervivencia de las células  $\beta$  en islotes aislados humanos:

Los estudios en modelos animales diabéticos muestran que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) revierten la hiperglucemia y aumentan la masa de células  $\beta$ . Aquí, se investiga el papel de la linagliptina, un inhibidor de DPP-4 en la función de las células  $\beta$  humanas: los islotes aislados humanos están expuestos a mayores concentraciones de glucosa (5.5-33.3 mM), ácido palmítico 0.5 mM, la mezcla de 2 ng/mL IL-1 $\beta$  o 1.000 U/mL de IFN- $\gamma$  y durante 4 días o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50  $\mu$ M durante 8 h. Los islotes se pretratan con antagonista del receptor de interleucina-1 de 500 ng/mL (IL-1Ra, que se ha demostrado que restaura la función de las células  $\beta$ ), linagliptina 100 nM o disolvente durante 1 hora antes de la exposición a los estímulos diabéticos y durante todo el período de tratamiento de un día. En condiciones de control, los islotes secretan 3.8 veces más insulina a 16.7 mM que a glucosa 2.8 mM. En contraste, el índice de estimulación disminuye 1.9 y 2.4 veces cuando los islotes se exponen a glucosa de 11.1 mM y 33.3 mM (P<0.05). La exposición de los islotes al palmitato, la mezcla de citoquinas o el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produce una reducción de 2.1-, 2.2- y 1.9- veces de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS), respectivamente (P<0.05). La linagliptina restaura significativamente la función de las células  $\beta$  en todas las condiciones (aumento de 1.9-, 2.5-, 3.3-, 1.9- y 3.7- veces en GSIS a glucosa 11.1 o 33.3 mM, ácido palmítico, citoquinas o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, P<0.05). IL-1Ra es igualmente eficaz en la restauración de la función de las células  $\beta$  en condiciones de glucosa alta, ácido palmítico y citoquinas, pero IL-1Ra no puede restaurar la función de las células  $\beta$  en condiciones de estrés oxidativo inducidas por el tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Dado que la pérdida de función está mediada por el estrés oxidativo, la concentración de nitrotirosina se mide en los lisados de los islotes. Los niveles de nitrotirosina están muy elevados en los islotes humanos en todas las condiciones de diabetes (aumento de 13-, 14-, 6-, 14- y 8- veces a 11.1 o 33.3 mM de glucosa, ácido palmítico, citoquinas o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, P<0.05), mientras que no se observa una producción elevada de nitrotirosina en islotes tratados con linagliptina.

En resumen, se muestra que el inhibidor de DPP-4, linagliptina, tiene efectos protectores comparables sobre la glucosa, lipo- y citoquina toxicidad como IL-1Ra y, además, podría mejorar la función de las células  $\beta$  en condiciones de estrés oxidativo y bloquea la apoptosis (inducido por el tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). El estudio proporciona evidencia de un efecto protector directo de la linagliptina sobre la supervivencia de las células  $\beta$  y la secreción de insulina.

Ejemplo 18: La enfermedad renal crónica no cambia la farmacocinética de linagliptina, pero aumenta la exposición de sitagliptina y alogliptina en ratas:

La insuficiencia renal es una complicación frecuente de T2DM. El efecto de la enfermedad renal crónica sobre la farmacocinética de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (linagliptina, sitagliptina, alogliptina) en un modelo de rata de insuficiencia renal crónica (nefrectomía 5/6, 5/6N) se investiga: Ocho semanas después de la cirugía se tratan ratas por vía oral con inhibidores durante 4 días. 5/6N causa una disminución muy significativa (P<0.001) de la tasa de filtración glomerular medida por el aclaramiento de creatinina (simulada: 2510  $\pm$  210 mL/24 h; 5/6N: 1665  $\pm$  104.3 mL/24 h) y aumenta los niveles de cistatina C (simulacro: 700  $\pm$  35.7 ng/mL; 5/6N: 1434  $\pm$  77.6 ng/mL). La función tubular se ve significativamente afectada (P<0.001) como lo demuestra la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en plasma (NGAL), (simulación: 286  $\pm$  23 ng/mL; 5/6N: 680  $\pm$  56.3 ng/mL) y microglobulina  $\beta$ 2 (simulación: 20.4  $\pm$  2.4  $\mu$ g/mL; 5/6N: 33.3  $\pm$  1.34  $\mu$ g/mL). La actividad de DPP-4 es comparable entre los grupos.

La administración de linagliptina (0.5 y 7  $\mu$ mol/kg) a ratas 5/6N no muestra cambios significativos en el AUC (0- $\infty$ ): simulación: 316  $\pm$  54.7 nmol\*h/L; 5/6N: 257  $\pm$  21.54 nmol\*h/L; P=0.771 y simulación: 1252  $\pm$  372 nmol\*h/L; 5/6N: 748  $\pm$  74.5 nmol\*h/L; P=0.284, respectivamente. En contraste, tanto la sitagliptina como la alogliptina (7  $\mu$ mol/kg) tienen un AUC (41% y 28%) significativamente más alto (P=0.0001 y P=0.039) (0- $\infty$ ): simulación de sitagliptina: 3690  $\pm$  103 nmol\*h/L; 5/6N: 6238  $\pm$  423 nmol\*h/L y simulación de alogliptina: 1772  $\pm$  225 nmol\*h/L; 5/6N: 2445  $\pm$  166 nmol\*h/L). Además, no se observa correlación de marcadores de funciones tubulares y glomerulares con AUC de linagliptina. En contraste, la sitagliptina se correlaciona significativamente con el aclaramiento de creatinina (r<sup>2</sup>=0.374, P<0.05), cistatina C (r<sup>2</sup>=0.499, P<0.01), NGAL (r<sup>2</sup>=0.604, P<0.01) y microglobulina  $\beta$ 2 (r<sup>2</sup>=0.543, P<0.01). La alogliptina se correlaciona menos significativamente con la cistatina C (r<sup>2</sup>=0.376, P<0.05) y la microglobulina  $\beta$ 2 (r<sup>2</sup>=0.391, P<0.05) pero no con el aclaramiento de creatinina y NGAL.

Estos resultados demuestran que la insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de linagliptina mientras que aumenta la exposición de sitagliptina y alogliptina. Por lo tanto, a diferencia de la sitagliptina y la alogliptina, es posible que no sea necesario ajustar la dosis de linagliptina en pacientes con T2DM e insuficiencia renal o nefropatía diabética.

Además, la linagliptina inhibe significativamente la expresión de ARNm de factores profibróticos, tales como TGF- $\beta$ 1, T1MP-1 y colágeno (Col3 $\alpha$ 1) en el corazón de ratas urémicas, cuyos factores son marcadores de fibrosis tisular de fibrosis cardíaca y aumentan en el corazón urémico. La miocardiopatía característica con expansión intestinal y fibrosis se desarrolla a menudo en la uremia. Por lo tanto, estas propiedades antifibróticas de los inhibidores de DPP-4 pueden usarse para el tratamiento de lesiones cardíacas y renales, corazón urémico, fibrosis cardíaca y/o miocardiopatía con expansión intestinal y fibrosis asociada con uremia en pacientes con diabetes tipo 2. La acción antifibrótica de la linagliptina puede ser un beneficio adicional para pacientes con enfermedades renales y/o cardíacas crónicas que a menudo acompañan a la diabetes tipo 2.

Ejemplo 19: La linagliptina mejora la esteatosis hepática en modelos de roedores:



La esteatosis hepática es un sello distintivo de los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). La linagliptina es un inhibidor excretado selectivo y no renal de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

En un modelo de obesidad inducida por la dieta (DIO, alimentada durante 2 y 3 meses), se investiga el efecto de la terapia de 4 semanas con linagliptina (3 y 30 mg/kg/ día, n=10). El contenido de lípidos hepáticos se detecta mediante espectroscopía de resonancia magnética (MRS) in vivo y mediante análisis de triglicéridos hepáticos ex vivo. La linagliptina inhibe la actividad de DPP-4 significativamente (P<0.001) en un 67% a 80% y 79% a 89% (3 y 30 mg/kg/día, respectivamente) en comparación con los controles. Los niveles de glucosa en sangre después de un OGTT (AUC) disminuyen significativamente (P<0.01) y van del 16% al 20% (3 mg/kg/día) y del 20% al 26% (30 mg/kg/día). Del mismo modo, el contenido de grasa hepática (detección de MRS) se reduce significativamente. Los cambios en el contenido de grasa hepática son visibles ya a las 2 semanas de tratamiento. La correlación entre el contenido de lípidos del hígado medido por MRS y los niveles de triglicéridos hepáticos medidos ex vivo es  $r^2=0.565$  (P<0.0001).

Además, los ratones ob/ob se analizan después de 14 días de tratamiento con linagliptina (3 mg/kg/día o control) y se realiza una puntuación histológica cegada (gravedad y grado de contenido de grasa, marcadores de inflamación). La actividad de DPP-4 se inhibe en un 80% y la reducción del AUC de glucosa en sangre es del 25% (P<0.05). La puntuación histológica revela menos esteatosis hepática e inflamación en el grupo de linagliptina ( $2.2 \pm 0.13$ , n=9, P<0.01) versus control ( $3 \pm 0.18$ , n=10).

En conclusión, la linagliptina reduce significativamente el contenido de grasa hepática y la NAFLD histológica en un modelo de dieta alta en grasas. La linagliptina revierte el contenido de triglicéridos hepáticos y la esteatosis hepática (con mayor impacto terapéutico cuando la esteatosis hepática es más pronunciada). La reversión de la esteatosis hepática respalda el uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedades asociadas al hígado (NAFLD).

Ejemplo 20: La linagliptina contrarresta funcionalmente una desregulación en la expresión de DPP-4 en heridas con diabetes:

La cicatrización de heridas deteriorada es una complicación importante de la diabetes mellitus. El inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) linagliptina mejora la cicatrización de heridas (como se muestra en ratones ob/ob).

Se examina el impacto de la linagliptina sobre los marcadores inflamatorios en la piel herida y se proporciona una justificación de la acción beneficiosa de la linagliptina sobre la cicatrización de heridas:

Se investigan las heridas de linagliptina (3 mg/kg/día) y ratones ob/ob tratados con simulación para los marcadores inflamatorios COX-2 y MIP mediante ensayos de protección de RNasa sin diferencias significativas. Además, la linagliptina no aumenta el número de macrófagos positivos para F4/80 infiltrantes apoptóticos. Por lo tanto, se evalúa la expresión de DPP-4 en la piel de animales diabéticos y no diabéticos. La inmunohistoquímica (IHC) y las inmunotransferencias revelan una fuerte expresión de DPP-4 en la piel de ratones y queratinocitos sanos y diabéticos (ob/ob) como la principal fuente celular de la enzima. En línea, la localización de la proteína DPP-4 en la piel se correlaciona muy bien con la autorradiografía de cuerpo entero obtenida después del tratamiento con linagliptina marcado con [3H]. Al analizar la expresión de DPP-4 en ratones tras una lesión por escisión de espesor completo, se encuentra que, en ratones sanos, la expresión de proteína DPP-4 disminuye durante 3 días después de la lesión y la enzima permanece ausente en la fase tardía de reparación. Curiosamente, la lesión de la piel conduce a una fuerte disminución de la expresión de DPP-4 en la proliferación de queratinocitos del margen de la herida (IHC). Por el contrario, en heridas agudas de ratones diabéticos no se puede observar ninguna expresión de DPP-4. La proteína DPP-4, sin embargo, se expresa en la fase tardía de la reparación de la herida. La regulación inversa de la proteína DPP-4 en la piel diabética versus no diabética proporciona una base funcional de la acción positiva de la linagliptina en los procesos de curación de heridas. Por lo tanto, la mejora del proceso de curación de heridas mediado por un inhibidor de DPP-4 adecuado, como la linagliptina, depende de la compensación (inhibición) de un DPP-4 desregulado en las heridas diabéticas en lugar de los efectos antiglicémicos o inmunomoduladores del mismo. Por lo tanto, un inhibidor de DPP-4 que es adecuado para mejorar la cicatrización de heridas es un inhibidor de DPP-4 que puede unirse eficazmente a DPP-4 en la piel, por ejemplo, a DPP-4 desregulado en heridas diabéticas, preferiblemente en su nivel de dosis terapéutica.

Además, en este contexto, un inhibidor de DPP-4 que es adecuado para mejorar la cicatrización de heridas, particularmente en un paciente con diabetes tipo 2, es un inhibidor de DPP-4 que puede aplicarse tópicamente a las heridas, por ejemplo, compuesto en vendajes para heridas o parches o cremas o ungüentos. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona además dispositivos tópicos para heridas, tales como por ejemplo, apósitos o parches para heridas, que comprenden linagliptina y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo 21: Estudio de asociación (genotipificado de TCF7L2, respuesta al tratamiento)

Los polimorfismos y variantes del gen TCF7L2 como se representa en la Tabla i se pueden analizar como se describe en el siguiente procedimiento:

Tabla i: Gen, nucleótidos variantes y números rs.

Gen	nucleótido variante	número rs
TCF7L2	c.382-41435 C>T	rs7903146
	c.483+9017 G>T,	rs12255372
	c.382-22060 A>G	rs10885406
	c.1102 C>G	rs731788

Muestras

5 Las muestras de ADN de los pacientes (conc.: 50 ng/μl) en placas de 96 pozos se usan para los métodos analíticos aplicados.

Genotipificado por secuenciación directa de Sanger

10 Usando el ADN<sub>g</sub> como plantilla, los fragmentos de ADN específicos del locus se amplifican por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR se lleva a cabo utilizando un sistema ABI BioRad® Tetrad PCR. La calidad de los productos de PCR se analiza mediante electroforesis en gel de agarosa. Los productos de PCR purificados se utilizan como plantillas en las reacciones de secuenciación. De acuerdo con la metodología de terminación de cadena de Sanger et al. (1977), el análisis de la secuencia de ADN se basa en la terminación de una cadena de ADN en crecimiento debido a la incorporación de un 2',3'-didesoxirribonucleotidotrifosfato (ddNTP) marcado con colorante por la ADN polimerasa. Los productos de secuenciación purificada se analizan usando un analizador genético ABI PRISM® 3730. Los datos de secuencia se generan utilizando el software ABI original. La subsiguiente llamada de base KB, así como el ensamblaje, se realizan utilizando el paquete de software Staden. KB-basecalling asigna valores de calidad a todas las bases llamadas de rastreadores de secuenciadores automáticos utilizando las probabilidades de error de KB-basecaller. Estos valores de calidad se utilizan durante el ensamblaje de las lecturas individuales y son el requisito básico para calcular la precisión de la secuencia (Applied Biosystems, 3730/3730xl/Capacitación del software de análisis de secuenciación del analizador de ADN).

25 Un valor de calidad (q) de 20 corresponde a una probabilidad de error (ep) de 1/100, un valor de 30 a un ep de 1/1000 y así sucesivamente. En la fase de ensamblaje, esos valores se establecen entre sí. En general, la secuencia continúa hasta que cada base de consenso tenga un valor de calidad (q) de 50 o más. Esto corresponde a una probabilidad de error (ep) de 1/100000. Debido al hecho de que la mayoría de las bases de consenso tienen un puntaje de calidad aún mayor que el mínimo, la probabilidad de error acumulada calculada para la secuencia final es nuevamente significativamente menor. Los datos de secuenciación se cargan y analizan utilizando el software Seqpatient de Jsi-medical Systems (versión Seq Pilot 3.3.2, JSI Medical Systems GmbH, Friedhofstr. 5, 77971 Kippenheim, Alemania).

30 Solo las trazas que cumplen con los aspectos de calidad interna se procesan para futuros análisis de genotipos. El genotipificado se lleva a cabo a través del análisis de polimorfismos individuales en lugar del análisis de todo el gen. Por lo tanto, los resultados de genotipificado se refieren solo a las posiciones variantes representadas en la Tabla i.

35 Genotipificado por TaqMan PCR

40 La tecnología TaqMan® comprende la amplificación de un fragmento de PCR con detección simultánea de la degradación de una sonda marcada. Las sondas están marcadas en ambos extremos con un colorante específico de alelo y un desactivador. Durante la reacción de amplificación, la sonda polimerasa de ADN desplaza la sonda específicamente hibridada. Este desplazamiento se produce como degradación a través de la actividad exonucleasa 5' de la polimerasa en el caso de una coincidencia perfecta con la sonda, o sin degradación en el caso de un desajuste. Tras la degradación, el apagador y el colorante se separan y la señal de fluorescencia aumenta. Un aumento en la señal de fluorescencia es indicativo de la presencia del alelo respectivo. Las señales de fluorescencia se registran con el sistema ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems).

45 En detalle, se prepara una mezcla maestra que contiene todos los componentes para la reacción de PCR y se divide en alícuotas en el número apropiado de pozos. Posteriormente, se agrega ADN a cada pozo de acuerdo con el diseño de la placa; excepto para el control sin plantilla (NTC).

50 ID de ensayo AB (rs7903146) C\_29347861\_10

Secuencia de contexto SNP:

55 TAGAGAGCTAAGCACTTTTTAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG

La mezcla maestra por muestra contiene:

## ES 2 760 917 T3

Agua libre de nucleasas	0.25 µl
2x PCR MasterMix	2.5 µl
20x mezcla de cebador/sonda	0.25 µl
ADN [10 ng/µl]	2 µl
En total:	5 µl

Las condiciones de ciclización son:

95°C	10 min.	} 50 ciclos
95°C	15 seg.	
60°C	90 seg.	

5

Las TaqMan® pre y postlecturas del AD se realizan en el TaqMan® 7900HT Fast Real System. El software SDS V2.3 calcula las mediciones de fluorescencia realizadas durante la lectura de la placa y grafica los valores de Rn en función de las señales de cada pozo usando el software, se determina qué alelos SNP están presentes en cada muestra. NTC debe administrarse como no determinado.

10

### Análisis estadístico

15

Para evaluar la homogeneidad del efecto del tratamiento sobre el cambio con respecto al valor basal de HbA1c después de 24 semanas en los subgrupos de genotipos definidos por los genotipos TCF7L2 SNP rs7903146, se aplica un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) que incluye datos agrupados en cuatro estudios de la interacción del tratamiento con el genotipo covariable. El modelo estadístico incluye 'Tratamiento', 'Genotipo', 'Estudio', 'Período de lavado para medicamentos antidiabéticos orales previos (sí/no)', 'Raza', así como el término de interacción 'Tratamiento\*Genotipo' como fijo efectos y 'HbA1c baseline' como una covariable lineal. El modelo ANCOVA proporciona estimaciones para el cambio medio desde el valor basal en HbA1c después de 24 semanas de tratamiento para los diferentes genotipos teniendo en cuenta la información clínica y demográfica basal.

20

25

Se realizan comparaciones por pares basadas en modelos entre individuos homocigotos de tipo salvaje (genotipo CC) y heterocigotos (genotipo CT) u homocigotos raros (genotipo TT) con linagliptina o tratamiento combinado (linagliptina+pioglitazona, linagliptina+metformina, linagliptina+metformina+una sulfonilurea).

30

Además, los resultados de los modelos ANCOVA correspondientes sin efectos fijos 'Genotipo' y 'Tratamiento\*Genotipo' se proporcionan para toda la población de pacientes de los estudios (conjunto de análisis completo, FAS), así como para la subpoblación para la que se realizan análisis genéticos (conjunto de análisis completo para análisis farmacogenéticos (FASG) para demostrar la comparabilidad de los efectos observados.

35

La evaluación estadística se prepara utilizando los paquetes de software SAS Versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos) y S-PLUS® 8.0 (Insightful Corp., Seattle, Washington, Estados Unidos).

40

La Figura 1 muestra los valores medios y los intervalos de confianza del 95% para los valores basales de HbA1c para toda la población de pacientes de los estudios (conjunto de análisis completo, FAS), para la subpoblación para la que se realizan análisis genéticos (conjunto de análisis completo para análisis farmacogenéticos, FASG), así como para los subgrupos definidos por genotipo (CC, CT, TT) de esta subpoblación. El número de pacientes para el control con placebo y el tratamiento con linagliptina se dan entre corchetes.

45

La Figura 2 muestra una asociación estadística entre los genotipos TCF7L2 SNP rs7903146 con una probabilidad de una respuesta favorable en los portadores de genotipos CC/CT a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de linagliptina o linagliptina en combinación con otra terapia antidiabética oral.

50

Los resultados se muestran como estimaciones puntuales e intervalos de confianza del 95% para el cambio medio en HbA1c desde el inicio [%] después de 24 semanas según lo estimado por los modelos ANCOVA. Los resultados se proporcionan para toda la población de pacientes de los estudios (conjunto de análisis completo, FAS), para la subpoblación para la que se realizan análisis genéticos (conjunto de análisis completo para análisis farmacogenéticos, FASG), así como para los subgrupos definidos por genotipo (CC, CT, TT) de esta subpoblación. El número de pacientes para el control con placebo y el tratamiento con linagliptina se dan entre corchetes.

5 Estimaciones puntuales e intervalos de confianza del 95% para las diferencias en los cambios en HbA1c desde el inicio [%] para la comparación entre individuos homocigotos de tipo salvaje (genotipo CC) y heterocigotos (genotipo CT) o homocigotos raros (genotipo TT) en tratamiento con linagliptina o también se muestran tratamientos combinados (linagliptina+pioglitazona, linagliptina+metformina, linagliptina+metformina+una sulfonilurea). Resultan en una diferencia estadísticamente significativa entre TT y CC (valor p=0.0192). (Otras comparaciones por pares: CT vs. CC: p=0.4359; CT vs. TT: p=0.0712).

10 Esto indica una asociación significativa entre el genotipo homocigoto de tipo salvaje y una HbA1c más baja en el tratamiento.

**Figura 1** Valores HbA1c de línea base para toda la población de pacientes de los estudios (conjunto de análisis completo, FAS), para la subpoblación para la que se realiza el análisis genético (conjunto de análisis completo para el análisis farmacogenético, FASG), así como para los subgrupos definidos por SNP rs7903146 en genotipos TCF7L2 (CC, CT, TT) de esta subpoblación. El tratamiento del genotipo CC no es parte de la presente invención.

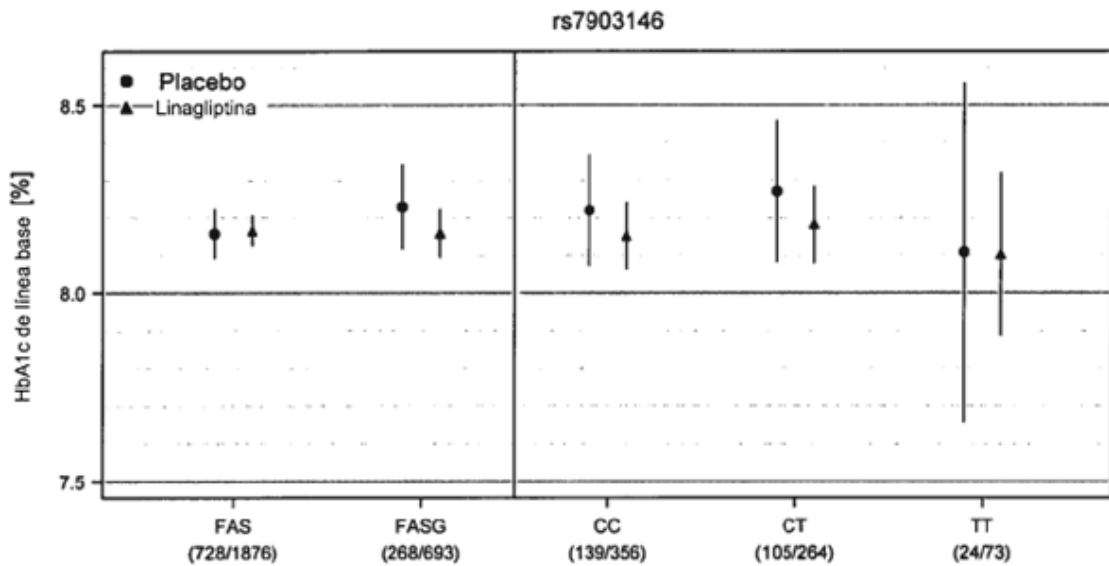
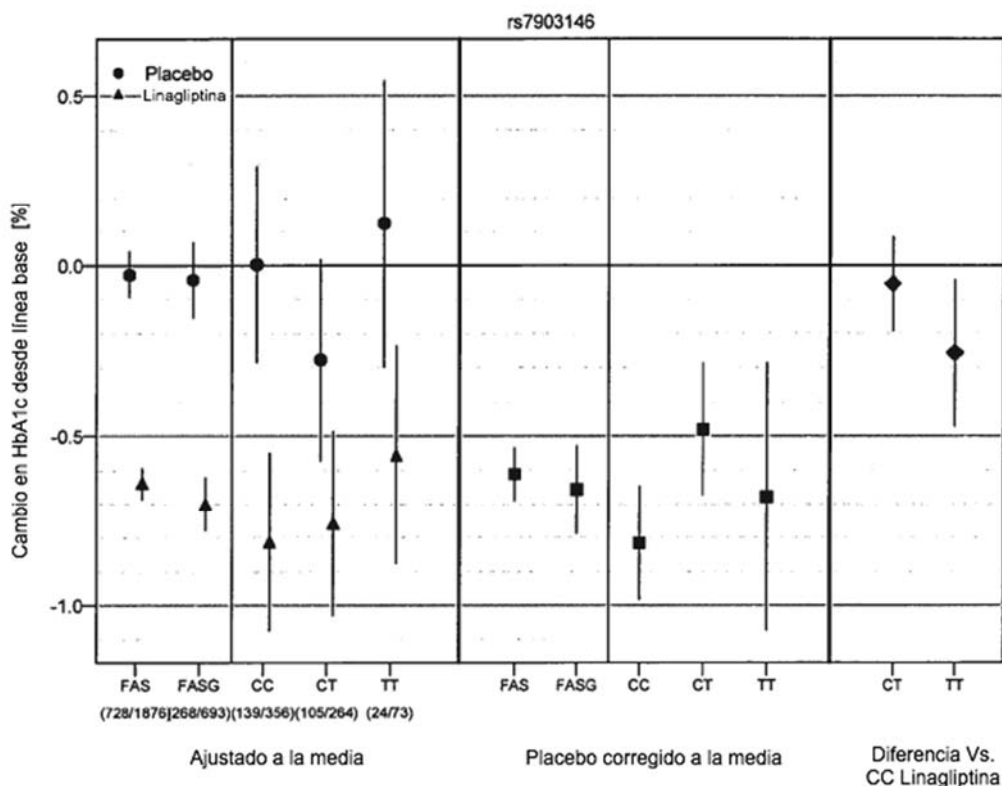


Figura 2 Asociación de SNP rs7903146 en TCF7L2 con respuesta de linagliptina



Ejemplos de formulaciones

5 Los siguientes ejemplos de formulaciones, que pueden obtenerse de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, sirven para ilustrar la presente divulgación más completamente sin restringirla al contenido de estos ejemplos. El término "sustancia activa" denota uno o más compuestos de acuerdo con la divulgación, es decir denota un inhibidor de DPP-4 o un segundo o tercer compuesto antidiabético de acuerdo con esta divulgación o una combinación de dos o tres de dichos ingredientes activos, por ejemplo seleccionados de las combinaciones que se enumeran en la Tabla 1 o 2. Las formulaciones adecuadas adicionales para el inhibidor de DPP-4 linagliptina pueden ser aquellas formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724, cuya divulgación se incorpora aquí en su totalidad. Las formulaciones adecuadas adicionales para los otros inhibidores de DPP-4 pueden ser aquellas formulaciones que están disponibles en el mercado, o formulaciones descritas en las solicitudes de patente citadas anteriormente en el párrafo "antecedentes de la divulgación", o las descritas en la literatura, por ejemplo, como se describe en ciertas ediciones de "Rote Liste<sup>®</sup>" (Alemania) o de "Physician's Desk Reference".

15 Ejemplo 1: Ampolla seca que contiene 75 mg de sustancia activa por 10 ml

Composición:

Substancia activa	75.0 mg
Manitol	50.0 mg
agua para inyecciones	ad 10.0 ml

20 Preparación:

La sustancia activa y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, la solución se liofiliza. Para producir la solución lista para uso, el producto se disuelve en agua para preparaciones inyectables.

25 Ejemplo 2: Ampolla seca que contiene 35 mg de sustancia activa por 2 ml

Composición:

## ES 2 760 917 T3

Substancia activa	35.0 mg
Manitol	100.0 mg
Agua para preparaciones inyectables	ad 2.0 ml

Preparación:

La sustancia activa y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, la solución se liofiliza.

5 Para producir la solución lista para uso, el producto se disuelve en agua para preparaciones inyectables.

Ejemplo 3: Tableta que contiene 50 mg de sustancia activa

Composición:

10

(1) Substancia activa	50.0 mg
(2) Manitol	98.0 mg
(3) almidón de maíz	50.0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15.0 mg
(5) Estearato de magnesio	2.0 mg
	<hr/>
	215.0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y granulan con una solución acuosa de (4). (5) se agrega al material granulado seco. A partir de esta mezcla, las tabletas se presionan, biplanas, facetadas en ambos lados y con una muesca divisoria en un lado.

15

Diámetro de las tabletas: 9 mm.

Ejemplo 4: Tableta que contiene 350 mg de sustancia activa

20 Preparación:

(1) Substancia activa	350.0 mg
(2) Manitol	136.0 mg
(3) Almidón de maíz	80.0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	30.0 mg
(5) Estearato de magnesio	4.0 mg
	<hr/>
	600.0 mg

(1), (2) y (3) se mezclan y granulan con una solución acuosa de (4). (5) se agrega al material granulado seco. A partir de esta mezcla, las tabletas se presionan, biplanas, facetadas en ambos lados y con una muesca divisoria en un lado.

25

Diámetro de las tabletas: 12 mm.

Ejemplo 5: Cápsulas que contienen 50 mg de sustancia activa

30 Composición:

(1) Substancia activa	50.0 mg
(2) Almidón de maíz seco	58.0 mg
(3) Manitol	50.0 mg
(4) Estearato de magnesio	2.0 mg
	<hr/>
	160.0 mg

Preparación:

## ES 2 760 917 T3

(1) se tritura con (3). Esta trituración se agrega a la mezcla de (2) y (4) con mezcla vigorosa. Esta mezcla en polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 en una máquina de llenado de cápsulas.

5 Ejemplo 6: Cápsulas que contienen 350 mg de sustancia activa

Composición:

(1) Sustancia activa	350.0 mg
(2) Almidón de maíz seco	46.0 mg
(3) Manitol	30.0 mg
(4) Estearato de magnesio	4.0 mg
	<hr/>
	430.0 mg

Preparación:

10 (1) se tritura con (3). Esta trituración se agrega a la mezcla de (2) y (4) con mezcla vigorosa. Esta mezcla de polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 en una máquina de llenado de cápsulas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto farmacéutico, composición o combinación que comprende

- 5 (a) un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,  
(b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, y análogos de insulina o insulina, y, opcionalmente,  
10 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, y análogos de insulina o insulina,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, dicho uso comprende

20 probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

25 administrar el compuesto farmacéutico, composición o combinación al paciente.

2. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende

- (a) un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,  
30 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, y análogos de insulina o insulina,  
35 y, opcionalmente,  
(c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, GLP-1 o un análogo de GLP-1, e insulina o un análogo de insulina,

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende

- 45 (a) un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,  
(b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol y GLP-1 o un análogo de GLP-1, e insulina o un análogo de insulina, y opcionalmente,  
50 (c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo G3 que consiste en biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, e insulina o análogos de insulina,

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende

- (a) un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,  
60 (b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona, y, opcionalmente,  
(c) un tercer agente antidiabético diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, GLP-1 o un análogo de GLP-1, e insulina o un análogo de insulina,  
65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende

(a) un inhibidor de DPP-4, que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente,

(b) un segundo agente antidiabético seleccionado del grupo que consiste en metformina y pioglitazona, y, opcionalmente,

(c) un tercer agente antidiabético que es diferente de (b) seleccionado del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea y pioglitazona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el segundo y/o tercer agente antidiabético se selecciona independientemente del grupo que consiste en metformina, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, ciglitazona, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida, gliburida, glisoxepida, gliclazida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, acarbosa, voglibosa, miglitol, exenatida y liraglutida, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente.

7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

8. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque los ingredientes (a) y (b) están presentes, y el ingrediente (c) está ausente.

9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el ingrediente (a) está presente y los ingredientes (b) y (c) están ausentes.

10. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada porque es adecuada para el uso simultáneo o secuencial de los ingredientes activos.

11. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque los ingredientes activos están presentes en una única forma de dosificación o cada una en formas de dosificación separadas.

12. La composición farmacéutica o combinación para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el inhibidor de DPP-4 y el segundo agente antidiabético están presentes en una única forma de dosificación y el tercer agente antidiabético está presente en una forma de dosificación separada.

13. Un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

comprendiendo dicho método

probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2, y

administrar el inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

14. Un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

comprendiendo dicho método

probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

y

administrar el inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

5 15. Un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus, en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene una o más variaciones (por ejemplo, SNP) en el gen TCF7L2,

10 comprendiendo dicho método

probar que el paciente tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2,

15 y

administrar el inhibidor de DPP-4 y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el paciente, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.

20 16. Una composición farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en un método de

- tratar un trastorno metabólico que es la diabetes mellitus tipo 2; o

25 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c; o

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

en un paciente con diabetes tipo 2 que lo necesita, en donde dicho paciente es un paciente que tiene al menos un alelo T en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen que codifica TCF7L2.

35 17. Compuesto para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente es un individuo diagnosticado de una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.

40 18. Compuesto para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente es un individuo que muestra una, dos o más de las siguientes condiciones:

(a) una concentración de glucosa en sangre o en suero en ayunas superior a 110 mg/dL, en particular superior a 125 mg/dL;

45 (b) una glucosa plasmática posprandial igual o superior a 140 mg/dL;

(c) un valor de HbA1c igual o superior al 6.5%, en particular igual o superior al 7.0%.

50 19. Compuesto para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente es un individuo en donde están presentes una, dos, tres o más de las siguientes condiciones:

(a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,

55 (b) nivel de triglicéridos en sangre  $\geq 150$  mg/dL,

(c) nivel de colesterol HDL en sangre  $< 40$  mg/dL en pacientes femeninos y  $< 50$  mg/dL en pacientes masculinos,

(d) una presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm Hg y una presión arterial diastólica  $\geq 85$  mm Hg,

60 (e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas  $\geq 110$  mg/dL.

20. Compuesto para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente tiene un control glucémico insuficiente a pesar de la dieta y el ejercicio o a pesar de la monoterapia con el segundo o el tercer agente antidiabético.

65

21. Compuesto para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente tiene un control glucémico insuficiente a pesar de la dieta y el ejercicio o a pesar de la terapia dual con el segundo y el tercer agente antidiabético.
- 5 22. Combinación dual para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso combinado dual de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente tiene un control glucémico insuficiente a pesar de la dieta y el ejercicio o a pesar de la monoterapia con el inhibidor DPP-4 o el segundo o tercer agente antidiabético, o a pesar de la terapia dual con el segundo y el tercer agente antidiabético.
- 10 23. Combinación triple para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15 o composición para uso combinado triple de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el paciente tiene un control glucémico insuficiente a pesar de la dieta y el ejercicio o a pesar de la monoterapia con el inhibidor DPP-4, el segundo o el tercer agente antidiabético, o a pesar de la terapia de combinación con dos agentes seleccionados del grupo del inhibidor de DPP-4, el segundo y el tercer agente antidiabético.
- 15 24. El compuesto farmacéutico, composición, combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente es diagnosticado, ha sido diagnosticado o porta el genotipo CT o el genotipo TT de SNP rs7903146 de TCF7L2.
- 20 25. El compuesto farmacéutico, composición, combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde el paciente es diagnosticado, ha sido diagnosticado o porta dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo TT.
- 25 26. El compuesto farmacéutico, composición, combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el paciente es diagnosticado, ha sido diagnosticado con o porta un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, es decir, el genotipo CT.
- 30 27. Una composición farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en un método seleccionado de
- tratar la diabetes mellitus tipo 2; o
- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c; o
- 35 - prevenir, retrasar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
- en un paciente con diabetes tipo 2 que lo necesite, comprendiendo dicho método
- 40 (i) probar que el paciente porta al menos un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por ejemplo, que el paciente es de genotipo CT (es decir, para determinar que el paciente porta un alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) o que el paciente es de genotipo TT (es decir, para determinar que el paciente porta dos alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2), y
- 45 (ii) administrar al paciente un inhibidor de DPP-4 que es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente, un segundo agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y, opcionalmente, un tercer agente antidiabético como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, opcionalmente en combinación, incluso en alternancia.
- 50 28. El compuesto farmacéutico, composición, combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo agente antidiabético es metformina o pioglitazona.
- 55 29. Un inhibidor de DPP-4, que es la linagliptina, para uso en la mejora del control glucémico y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente con diabetes tipo 2 que tiene genotipo TCF7L2 rs7903146 CT o TT, opcionalmente en combinación con una o más sustancias activas.

**Figura 1** Valores HbA1c de línea base para toda la población de pacientes de los estudios (conjunto de análisis completo, FAS), para la subpoblación para la que se realiza el análisis genético (conjunto de análisis completo para el análisis farmacogenético, FASG), así como para los subgrupos definidos por SNP rs7903146 en genotipos TCF7L2 (CC, CT, TT) de esta subpoblación .

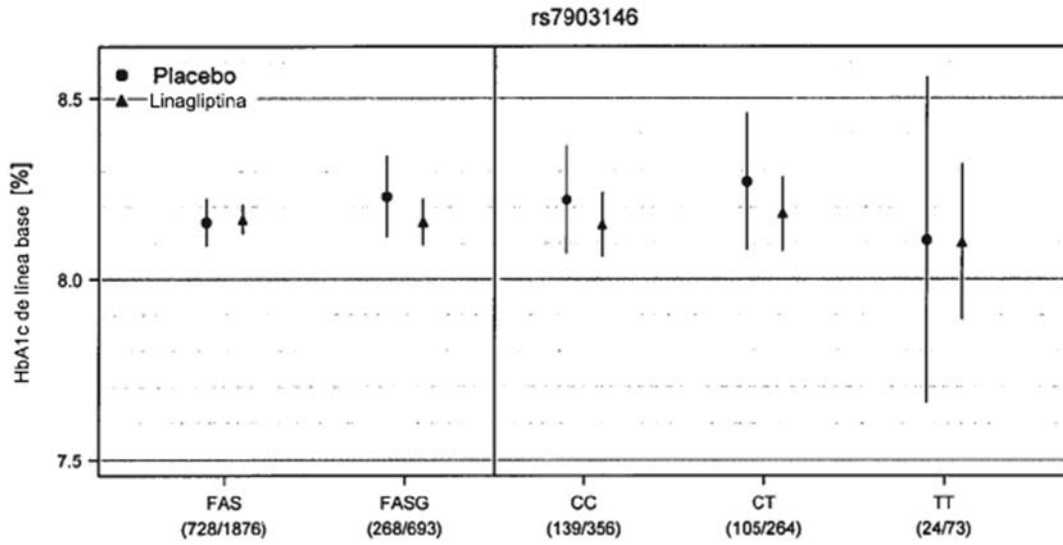


Figura 2 Asociación de SNP rs7903146 en TCF7L2 con respuesta de linagliptina

