

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 251**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K 31/4196	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/513	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	A61K 31/5025	(2006.01)
A61K 31/473	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	A61K 31/5513	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01)	A61K 31/553	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2009 PCT/EP2009/060521**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10018217**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2009 E 09781825 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2326326**

54 Título: **Inhibidores de DPP-4 para uso en el tratamiento de curación de heridas en pacientes diabéticos**

30 Prioridad:

15.08.2008 WO PCT/EP2008/060740
08.01.2009 EP 09150252
19.05.2009 EP 09160682

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEIN, THOMAS y
MARK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 764 251 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

Inhibidores de DPP-4 para uso en el tratamiento de curación de heridas en pacientes diabéticos

La presente invención se refiere a un inhibidor de DPP-4 para uso en la curación de heridas en pacientes diabéticos, en el que dicho inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo que consiste en

- 5 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 10 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina,
 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina and
 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde dicho inhibidor de DPP-4 se administra por vía tópica.

- 15 La presente invención se refiere además a una preparación tópica para uso en la curación de heridas en pacientes diabéticos, cuya preparación tópica comprende un inhibidor de DPP-4 seleccionado del grupo que consiste en

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 20 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina,
 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina y
 25 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

con materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas.

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

- 30 La presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para mejorar la curación de heridas, especialmente en pacientes con diabetes (particularmente pacientes con diabetes del tipo 2), así como al uso de estos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades de la piel, heridas y/o problemas con la curación de heridas, en particular las que están asociadas con la diabetes. También se contemplan composiciones y combinaciones farmacéuticas para uso en la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos, que comprenden un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento, opcionalmente junto con una o más de otras sustancias activas.

- 35 La curación de heridas es esencial para que cualquier organismo sobreviva a las lesiones. Diversas deficiencias en el proceso de curación de heridas pueden conducir a heridas crónicas y, finalmente, a la aparición de úlceras. Particularmente, la diabetes está asociada a un problemático proceso de la curación de heridas, tal como, por ejemplo, una lenta curación de heridas o llagas, heridas crónicas y, finalmente, úlceras asociadas a la diabetes (por ejemplo, úlceras venosas o necrobiosis lipoidica) o pié diabético. Los pacientes diabéticos pueden desarrollar
 40 ulceraciones de la piel con un riesgo de por vida del 15% de desarrollar tales complicaciones que son a menudo las responsables de infecciones y amputaciones. Un proceso de reparación de piel saludable normalmente implica movimientos dinámicos del tejido incluyendo infiltración de células del sistema inmunitario, angiogénesis, re-epitelización y remodelación. Además, es bien sabido que la inflamación de heridas es determinante para estos procesos y crucial para la regeneración de tejidos.

- 45 Las heridas crónicas de los pacientes diabéticos muestran altos niveles de metalo-proteasas y producen menos factor de crecimiento, esencial para cerrar las heridas. Los pacientes diabéticos también padecen a menudo enfermedades vasculares periféricas que interfieren con el suministro de sangre y la perfusión capilar. Además, la

neuropatía y la carencia sensitiva en estos pacientes puede conducir a heridas más profundas y a la agravación del proceso de curación de heridas. Controlar los niveles de azúcar en sangre es por esto la primera intervención en las complicaciones diabéticas como la curación de heridas defectuosa. Sin embargo, debido al gran número de procesos fisiológicos complejos que están implicados en la curación de heridas, una gran variedad de factores puede causar problemas en la curación de heridas e influir en ésta.

La dieta y el ejercicio son terapias esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente el estado de los pacientes (en especial su nivel de azúcar en sangre), se utiliza adicionalmente un agente antidiabético oral o no oral para el tratamiento de la diabetes. Agentes antidiabéticos o antihiperlipémicos convencionales incluyen, sin estar limitados a ellos, metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, GLP-1 y análogos de GLP-1, así como insulina y análogos de insulina. Sin embargo, el uso de estos agentes antidiabéticos o antihiperlipémicos convencionales se puede asociar con diversos efectos adversos. Por ejemplo, la metformina se puede asociar con acidosis láctica; sulfonilureas, glinidas e insulina/análogos de insulina se pueden asociar con hipoglucemia o aumento de peso; las tiazolidindionas se pueden asociar con edema, fractura de huesos, aumento de peso o fallo cardiaco/efectos cardiacos; y los bloqueadores de alfa-glucosidasa y GLP-1/análogos de GLP-1 se pueden asociar con efectos gastrointestinales adversos (p. ej., dispepsia, flatulencia o diarrea, o náuseas o vómitos).

Además, el manejo adecuado de la diabetes y sus complicaciones es complejo y requiere afrontar muchos aspectos, más allá del control glicémico.

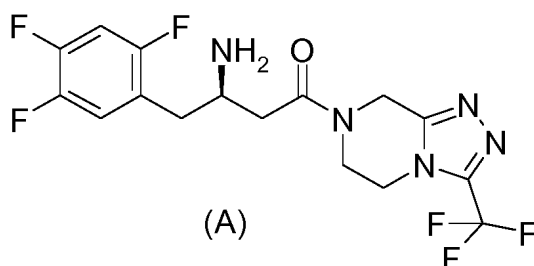
Así, todavía hay una gran necesidad insatisfecha y una alta demanda de nuevos y eficaces medicamentos (ventajosamente antidiabéticos) que afecten positivamente a la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos.

La enzima DPP4, también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por dirigir la escisión de un dipéptido del extremo amino de numerosas proteínas que tienen en su extremo amino un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP4 interfieren con el nivel plasmático de péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Por ejemplo, se dan a conocer inhibidores de DPP-4 y sus usos, particularmente sus usos en enfermedades metabólicas (especialmente diabéticas), en los documentos 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 o WO2007/014886; o WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 o WO 2005/097798; o WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670; o WO 2007/128721 o WO 2007/128761.

Pueden mencionarse como inhibidores adicionales de DPP4 los siguientes compuestos:

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

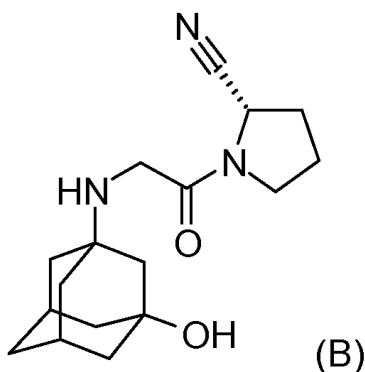


En una realización, la sitagliptina está en forma de su sal de dihidrogenofosfato, concretamente, fosfato de sitagliptina. En otra realización, el fosfato de sitagliptina está en forma de un anhidrato o monohidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere al fosfato de sitagliptina monohidrato. Se describen la base libre de la sitagliptina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la patente de los EE. UU. nº 6.699.871 y en el ejemplo 7 del documento WO 03/004498. Se describe el fosfato de sitagliptina monohidrato cristalino en los documentos WO 2005/003135 y WO 2007/050485.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

Está disponible en el mercado una formulación de sitagliptina en comprimidos con el nombre comercial Januvia®. Está disponible en el mercado una formulación de una combinación de sitagliptina/metformina en comprimidos con el nombre comercial Janumet®.

- 5 - La vildagliptina (LAF-237) que tiene la fórmula estructural B siguiente es (2S)-[[[3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, denominado también (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

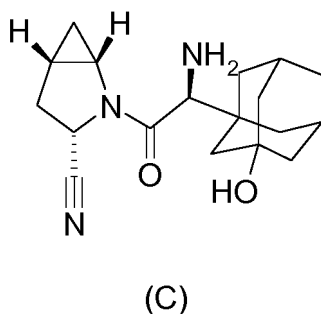


- 10 La vildagliptina se da a conocer específicamente en la patente de los EE.UU. nº 6.166.063 y en el ejemplo 1 del documento WO 00/34241. Se dan a conocer sales específicas de vildagliptina en el documento WO 2007/019255. Se da a conocer una forma cristalina de vildagliptina así como una formulación de vildagliptina en comprimidos en el documento WO 2006/078593. La vildagliptina puede formularse según se describe en los documentos WO 00/34241 o WO 2005/067976. Se describe una formulación de liberación modificada de vildagliptina en el documento WO 2006/135723.

- 15 Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

Está disponible en el mercado una formulación de vildagliptina en comprimidos con el nombre comercial Galvus®. Está disponible en el mercado una formulación de una combinación de vildagliptina/metformina en comprimidos con el nombre comercial Eucreas®.

- 20 - La saxagliptina (BMS-477118), que tiene la fórmula estructural C siguiente es (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carbonitrilo, denominado también (S)-3-hidroxiadamantil-glicina-L-cis-4,5-metanoprolinitrilo

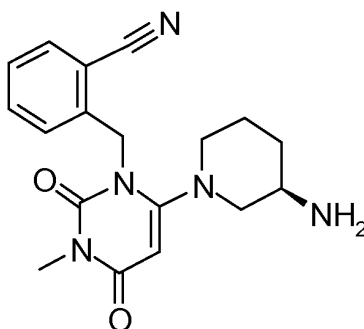


La saxagliptina se da a conocer específicamente en la patente de EE.UU. nº 6.395.767 y en el ejemplo 60 del documento WO 01/68603.

- 25 En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal HCl o su sal de monobenzoato, según se da a conocer en el documento WO 2004/052850. En otra realización, la saxagliptina está en forma de la base libre. En aún otra realización, la saxagliptina está en forma del monohidrato de la base libre, según se da a conocer en el documento WO 2004/052850. Las formas cristalinas de la sal de HCl y la base libre de saxagliptina se describen en el documento WO 2008/131149. Se da a conocer también un procedimiento para preparar saxagliptina en los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982. La saxagliptina puede formularse en un comprimido como se describe en el documento WO 2005/117841.
- 30

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, 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)

5

La alogliptina se da a conocer específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y 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, cada una de las cuales se da a conocer en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere al benzoato de alogliptina. Se dan conocer polimorfos de benzoato de alogliptina en el documento WO 2007/035372. Se da a conocer un procedimiento para preparar alogliptina en el documento WO 2007/112368 y, específicamente, en el documento WO 2007/035629. La alogliptina (a saber, su sal de benzoato) puede formularse como un comprimido y administrarse según se describe en el documento WO 2007/033266. Las formulaciones de alogliptina con metformina o pioglitazona se describen en el documento WO 2008/093882 o WO 2009/011451, respectivamente.

10

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

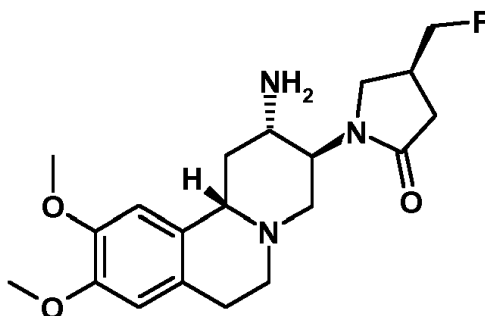
- (2S)-1-[[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente el mesilato, o (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-ilimidazol-1-il)propilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

20 Se dan a conocer estos compuestos y los métodos para su preparación en el documento WO 03/037327.

Se dan a conocer la sal de mesilato del primer compuesto, así como sus polimorfos cristalinos, en el documento WO 2006/100181. Se dan a conocer la sal de fumarato del segundo compuesto, así como sus polimorfos cristalinos, en el documento WO 2007/071576. Estos compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica según se describe en el documento WO 2007/017423.

25 Por tanto, para más detalles, por ejemplo del procedimiento para fabricar, formular o usar 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en el documento WO 2005/000848. Se da a conocer también un procedimiento para preparar este compuesto (específicamente su sal de dihidrocloruro) 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.

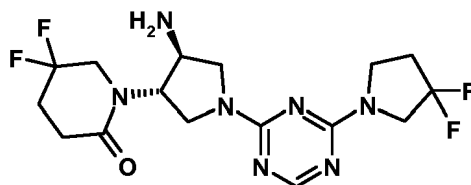
5 Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona (también denominada gosogliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/116014 y US 7291618.

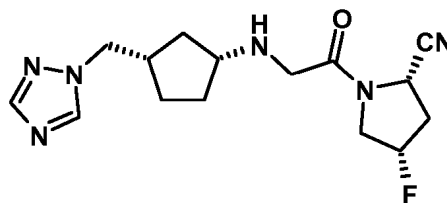
Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (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 sal farmacéuticamente aceptable de la misma;



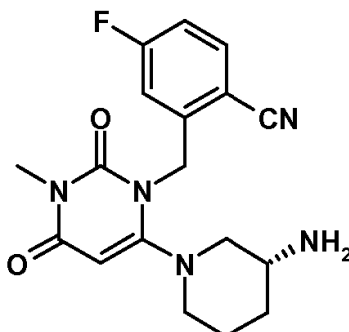
15 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2007/148185 y US 20070299076. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

20 - (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo (también denominado melogliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



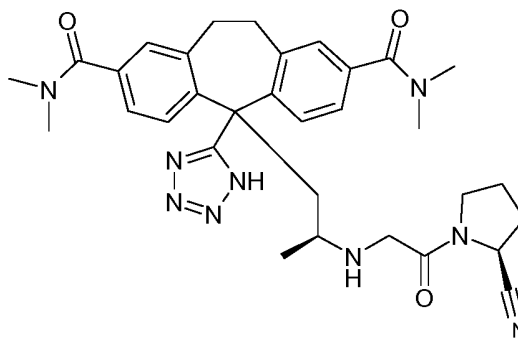
25 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2006/040625 y WO 2008/001195. Las sales específicamente reivindicadas incluyen la sal de metanosulfonato y de p-toluenosulfonato. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (R)-2-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil]-4-fluorobenzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación y uso en los documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/114807, WO 2008/114800 y WO 2008/033851. Las sales reivindicadas de manera específica incluyen el succinato (documento WO 2008/067465), benzoato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato e hidrocloreuro. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- Bis-dimetilamida del 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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



10 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2006/116157 y US 2006/270701. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 3-((2S,4S)-4-[4-(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil)tiiazolidina (también denominada teneligliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

15 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en el documento WO 02/14271. Se dan a conocer sales específicas en los documentos WO 2006/088129 y WO 2006/118127 (incluidos el hidrocloreuro, hidrobromuro, entre otros). Una terapia de combinación utilizando este compuesto se describe en el documento WO 2006/129785. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

20 - Ácido [(2R)-1-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borónico (también denominado dutogliptina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/047297, WO 2008/109681 y WO 2009/009751. Se dan a conocer sales específicas en el documento WO 2008/027273 (incluidos el citrato, tartrato). Una formulación de este compuesto se describe en el documento WO 2008/144730. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

25 - (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

30 Se dan a conocer este compuesto y los métodos para su preparación en los documentos WO 2005/075421, US 2008/146818 y WO 2008/114857. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o 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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

Se dan a conocer estos compuestos y los métodos para su preparación en los documentos WO 2009/084497 y WO 2006/068163, respectivamente. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o una sal del mismo, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

40 Dentro del alcance de la presente descripción se ha encontrado ahora sorprendentemente que ciertos inhibidores de DPP-4 según se define en este documento tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas, que los hacen particularmente adecuados para su uso en la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos (particularmente en pacientes con diabetes tipo 2).

Así, la presente descripción proporciona un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para uso en la curación de heridas en pacientes diabéticos o no diabéticos.

5 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para promover o mejorar la curación de heridas en pacientes diabéticos y no diabéticos, especialmente en pacientes diabéticos.

La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para uso en el tratamiento y/o la prevención (incluyendo prevenir o ralentizar el avance o reducir la incidencia o retrasar el comienzo) del déficit de la curación de heridas o deficiencias en el proceso de curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos.

10 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para tratar y/o prevenir (incluyendo prevenir o ralentizar el avance o reducir la incidencia o retrasar el comienzo) enfermedades de la piel, heridas y/o problemas con la curación de heridas incluyendo, pero no limitadas a, las que están asociadas con la diabetes.

15 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 como se define en este documento para uso en el tratamiento y/o la prevención (incluyendo prevenir o ralentizar el avance o reducir la incidencia o retrasar el comienzo) de ulceraciones, heridas o llagas crónicas en la piel, inflamación de heridas destructivas (por ejemplo, con infiltración de neutrófilos), curación o cierre retrasado o problemático de heridas, o problemas en la regeneración, formación o remodelación de tejidos, especialmente en pacientes diabéticos.

20 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para disminuir el tamaño de la herida y/o para mejorar el cierre de la herida, particularmente de las heridas asociadas con la diabetes.

La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para mejorar la epitelización de heridas, la morfología de heridas y/o la regeneración del tejido, particularmente de las heridas asociadas con la diabetes.

25 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para estimular la neo- o la re-epitelización, particularmente de las heridas asociadas con la diabetes.

La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para reducir la inflamación destructiva de heridas, tal como, por ejemplo, para reducir el número de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), particularmente de las heridas asociadas con la diabetes.

30 La presente descripción proporciona además un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para tratar y/o prevenir (incluyendo reducir el riesgo del desarrollo o progreso) trastornos o enfermedades metabólicas, especialmente la diabetes (particularmente la diabetes tipo 2), en pacientes con riesgo, o en riesgo, de padecer enfermedades de la piel, heridas y/o problemas o impedimentos para la curación de heridas (en particular las que están asociadas a la diabetes), tales como, por ejemplo, las descritas en este documento (por ejemplo, ulceraciones crónicas de la piel, heridas o úlceras, inflamación destructiva de heridas (por ejemplo, infiltración de neutrófilos), retraso o problemas en la curación o el cierre de heridas, o problemas en la regeneración, formación o remodelación del tejido afectado).

Además, de acuerdo con otro aspecto de la descripción, se proporciona el uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento para la fabricación de un medicamento para uno o más de los siguientes fines:

40 - prevenir, reducir la progresión de, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica, tal como, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, problemas con la tolerancia de glucosa (IGT), problemas con la glucosa en sangre en ayuno (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, retinopatía, neuropatía, nefropatía y/o síndrome metabólico;

45 - mejorar el control glucémico y/o reducir el nivel de glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática posprandial y/o hemoglobina glicosilada HbA1c;

- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT – siglas en inglés), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG – siglas en inglés), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;

50 - prevenir, reducir el riesgo, retardar la progresión, retrasar o tratar las complicaciones de la diabetes mellitus, tales como enfermedades micro- y macro-vasculares, tales como la nefropatía, micro- o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deficiencia en el aprendizaje o la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardio- o cerebrovasculares, isquemia de tejidos, pie diabético o úlceras, aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo,

angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad arterial periférica oclusiva, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular, y/o accidente cerebrovascular;

- reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal;
- 5 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o estimular y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD – siglas en inglés), incluida esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH – siglas en inglés) y/o fibrosis hepática;
- 10 - prevenir, ralentizar el progreso de, retrasar o tratar la diabetes de tipo 2 con fallo primario o secundario a la monoterapia o terapia de combinación (oral) antihiperlipidémica convencional;
- lograr una reducción en la dosis de una medicación antihiperlipidémica convencional requerida para un efecto terapéutico adecuado;
- para reducir el riesgo de los efectos adversos asociados a la medicación antihiperlipidémica convencional (oral o no oral); y/o
- 15 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

20 particularmente en un paciente que tiene (o está en riesgo de padecer) una enfermedad de la piel, heridas y/o problemas o impedimentos en la curación de heridas, en particular asociadas con la diabetes, tal como, por ejemplo, cualquiera de los trastornos de heridas y/o de la piel descritos en este documento (por ejemplo, úlceras de la piel crónicas, heridas o llagas, inflamación destructiva de heridas (por ejemplo, infiltración de neutrófilos), retraso o problemas en la curación o el cierre de heridas, o problemas en la regeneración, formación o remodelación de tejidos); opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en este documento.

25 La presente descripción proporciona además una composición farmacéutica para uso en la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos, comprendiendo dicha composición farmacéutica un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento y opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 La presente descripción proporciona además una combinación fija o no fija que incluye un kit para uso en la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos, comprendiendo dicha combinación un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento y una o más de otras sustancias activas, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en este documento.

35 La presente descripción proporciona además el uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en este documento, para la fabricación de una composición farmacéutica para la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos.

40 La presente descripción proporciona además una composición farmacéutica para uso en la curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos, comprendiendo dicha composición farmacéutica un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento y opcionalmente una o más de otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en este documento, tal como, por ejemplo, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado de los ingredientes activos.

45 La presente descripción proporciona además un método de curación de heridas, especialmente en pacientes diabéticos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en necesidad de ello (particularmente, un paciente humano) una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 según se define en este documento, opcionalmente solo o en combinación, tal como, por ejemplo, de forma separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada con una cantidad eficaz de una, dos o más de otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en este documento.

50 Una realización de los inhibidores de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se refiere a los inhibidores de DPP-4 que –además de su acción glicémica– ejercen efectos favorables directos (por ejemplo, extraglicémicos) sobre el proceso de reparación de heridas en un sujeto diabético de tipo 2. Más allá de mejorar el control glicémico, estos inhibidores de DPP-4 son adecuados para proporcionar beneficios terapéuticos adicionales a pacientes con o en riesgo de enfermedades de la piel, heridas y/o perturbaciones o deficiencias en la curación de heridas.

Una realización de los pacientes descritos en este documento, particularmente de aquellos que tienen (o están en riesgo de padecer) enfermedades de la piel, heridas y/o alteraciones o impedimentos en la curación de heridas, en particular asociados con diabetes, que son susceptibles a las terapias de esta descripción incluye, sin limitarse a

ellos, pacientes con diabetes para quienes la terapia con metformina es inapropiada debido a problemas de intolerancia o contraindicación y/o que tienen enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia o deterioro de la función renal (incluidos los pacientes con insuficiencia renal crónica, como por ejemplo pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o con enfermedad renal en etapa terminal, y/o con nefropatía, micro- o macroalbuminuria, o proteinuria).

5

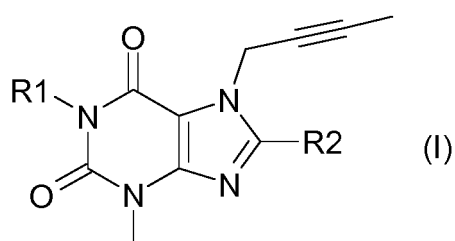
Resultarán evidentes al experto otros aspectos de la presente descripción a partir de los comentarios anteriores y siguientes.

Un inhibidor de DPP4 dentro del alcance de la presente descripción incluye, pero sin limitación, cualquiera de los inhibidores de DPP-4 mencionados en este documento anteriormente y más adelante, preferiblemente inhibidores de DPP-4 que son activos por vía oral.

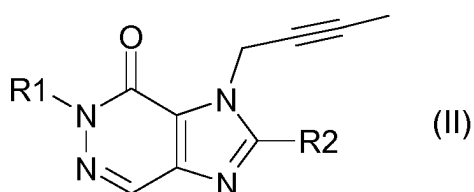
10

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

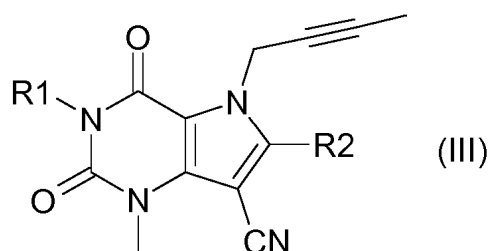
fórmula (I)



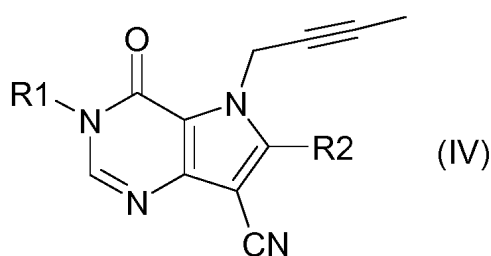
15 o de fórmula (II)



o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)



20

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-ciano-bencilo, (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, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una segunda realización (realización **B**), un inhibidor de DPP-4 en el contexto de la presente descripción es un inhibidor de la DPP4 seleccionado del grupo que consiste en

sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina,

(2*S*)-1-[[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo,

(2*S*)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-ilimidazol-1-il)propilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo,

10 (*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona,

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

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

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,

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

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

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

ácido [(2*R*)-1-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borónico,

20 (2*S*,4*S*)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,

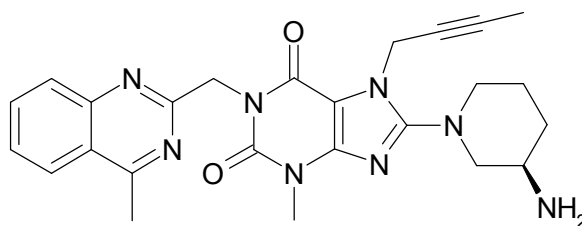
2-({6-[(3*R*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo, y

6-[(3*R*)-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,

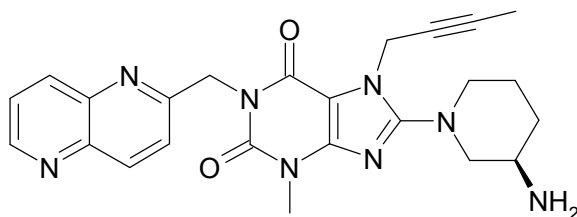
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En relación con la primera realización (realización **A**), son inhibidores de DPP-4 preferidos todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

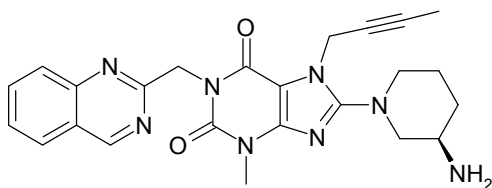
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):



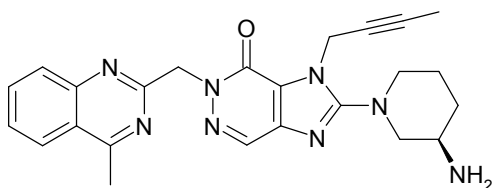
- 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



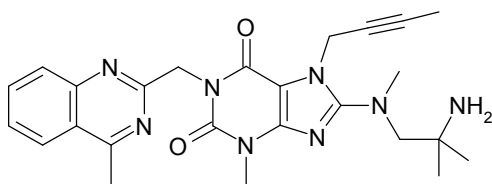
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



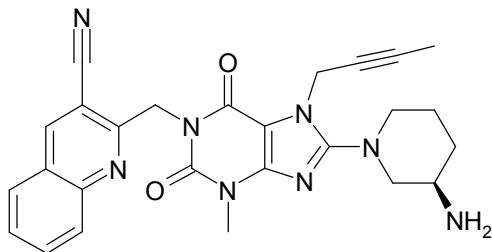
- 5
- 2-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metilquinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con el documento WO 2004/050658, ejemplo 136):



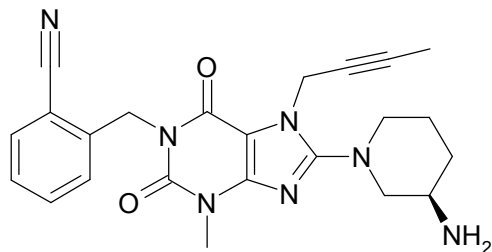
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metilpropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



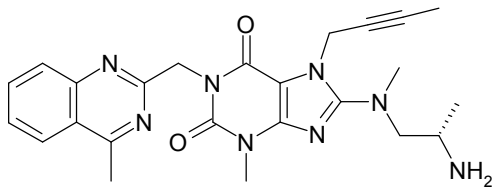
- 10
- 1-[(3-cianoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):



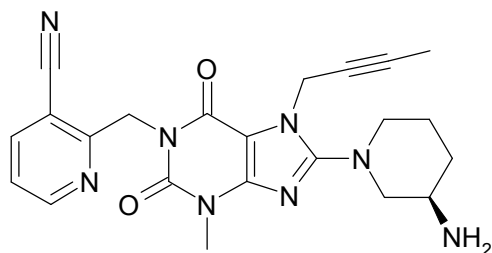
- 1-(2-cianobencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



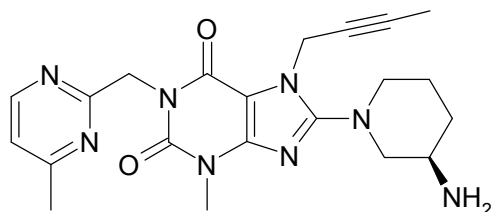
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-aminopropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



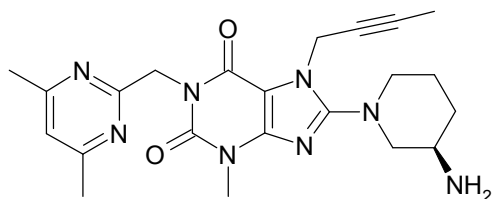
- 5 • 1-[(3-cianopiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



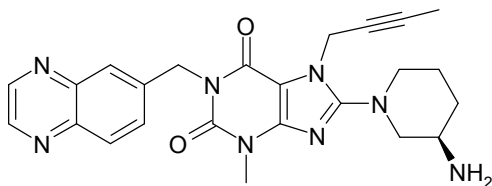
- 1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(-3-(R)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 10 • 1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(-3-(R)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



- 15 • 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(83)).



Estos inhibidores de DPP-4 se distinguen de inhibidores de DPP-4 estructuralmente comparables en que combinan una excepcional potencia y un efecto prolongado con propiedades farmacológicas favorables, selectividad de receptores y un perfil de efectos secundarios favorable, u originan ventajas terapéuticas o mejoras inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Se da a conocer su preparación en las publicaciones mencionadas.

Es un inhibidor de DPP-4 más preferido entre los inhibidores de DPP-4 anteriormente mencionados de la realización **A** de esta descripción la 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina, en particular la base libre de la misma (que también se conoce como BI 1356).

5 A menos que se indique otra cosa, ha de entenderse según esta descripción que las definiciones de los compuestos activos (incluyendo los inhibidores de DPP-4) mencionadas anteriormente y más adelante en la presente memoria comprenden también sus sales farmacéuticamente aceptables así como hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se hace referencia particularmente a los que se refieren en la presente memoria.

10 Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis de los inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de esta descripción son conocidos para el experto en la técnica. Ventajosamente, los inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de esta descripción pueden prepararse usando métodos de síntesis como los descritos en la bibliografía. Por tanto, por ejemplo, pueden obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 o WO 2006/048427.

15 Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 o WO 2005/110999.

20 Los derivados de purina de fórmulas (III) y (IV) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670. En las publicaciones mencionadas en relación con ellos se da a conocer la preparación de los inhibidores de DPP-4 que se han mencionado de forma específica anteriormente en la presente memoria. En los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724 se dan a conocer modificaciones de cristales polimorfos y formulaciones de inhibidores particulares de DPP-4, respectivamente. Se describen Formulaciones de inhibidores de DPP-4 particulares con metformina u otros coparticipes de combinación en el documento PCT/EP2009053978. Fuerzas de dosificación típicas de la combinación dual de BI 1356 / metformina son 2,5/500 mg, 2,5/850 mg y 2,5/1000 mg.

25 Con respecto a la realización **B**, se describen métodos de síntesis de los inhibidores de DPP-4 de la realización **B** en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, en particular en los citados en la presente memoria.

30 Para aplicación farmacéutica a vertebrados de sangre caliente, particularmente a seres humanos, los compuestos de esta invención se usan habitualmente en dosificaciones de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1-15 mg/kg, en cualquier caso 1 a 4 veces al día. Con este fin, 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 sustancias grasas tales como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos, a preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos sencillos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

35 Las composiciones farmacéuticas según esta descripción que comprenden los inhibidores de DPP-4 como se definen en la presente memoria se preparan por tanto por el experto en la técnica usando excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables como se describen en la técnica. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen, sin limitación, diluyentes, aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, promotores del flujo, retardantes de la cristalización, disgregantes, solubilizantes, colorantes, reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.

40 En cierta realización, un inhibidor de DPP-4 de la descripción es preferiblemente para uso oral y así está preferiblemente en la forma de un comprimido. Tal comprimido típicamente comprende el(los) ingrediente(s) activo(s) con uno o más diluyentes, cargas y/o vehículos, y, opcionalmente, uno o más aglomerantes, uno o más lubricantes, uno o más desintegrantes, y/o uno o más deslizantes, así como, si se desea, un revestimiento de película.

45 Los ejemplos de diluyentes adecuados según la realización **A** incluyen celulosa en polvo, hidrogenofosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol. Entre estos diluyentes se han de destacar manitol, hidroxipropil-celulosa de baja sustitución y almidón pregelatinizado.

50 Los ejemplos de lubricantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio. Entre estos lubricantes se ha de destacar estearato de magnesio.

55 Los ejemplos de aglutinantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Entre estos aglutinantes se han de destacar copovidona y almidón pregelatinizado.

Los ejemplos de disgregantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen almidón de maíz o

crospovidona. Entre estos disgregantes se ha de destacar almidón.

Son métodos adecuados de preparación de formulaciones farmacéuticas de inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de la descripción:

- 5
- la formación directa de comprimidos de la sustancia activa en mezclas en polvo con excipientes de formación de comprimido adecuados;
 - la granulación con excipientes adecuados y posterior mezclado con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos así como recubrimiento con película; o
 - el envasado de mezclas en polvo o gránulos en cápsulas.

Son métodos de granulación adecuados

- 10
- la granulación en húmedo en mezclador intensivo seguido de secado en lecho fluidificado;
 - la granulación en un recipiente;
 - la granulación en lecho fluidificado; o
 - la granulación en seco (por ejemplo, mediante compactación por rodillos) con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos o envasado en cápsulas.

15 Una composición a modo de ejemplo, preferiblemente para uso oral (en particular un comprimido), de un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción comprende el primer diluyente manitol, almidón pregelatinizado en calidad de un segundo diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el desintegrante almidón de maíz y estearato de magnesio en calidad de lubricante, en donde copovidona y/o almidón de maíz pueden ser opcionales.

20 En otra realización, un inhibidor de DPP-4 de la descripción puede ser para uso tópico y así, por ejemplo, estar en la forma de un ungüento. Tal preparación tópica comprende típicamente el(los) ingrediente(s) activo(s) con materiales vehiculares adecuados para preparaciones tópicas, tales como, por ejemplo, glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y/o derivados de celulosa.

25 Para más detalles de las formas de dosificación, formulaciones y administración de inhibidores de DPP-4 de esta descripción, se hace referencia a la bibliografía científica y/o a documentos de patente publicados, particularmente a los citados en la presente memoria.

30 Con respecto a la primera realización (realización **A**), la dosificación requerida típicamente para los inhibidores de DPP-4 mencionados en la presente memoria en la realización **A**, cuando se administran por vía intravenosa, es de 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,25 mg a 5 mg, y cuando se administran por vía oral, de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en cualquier caso de 1 a 4 veces al día. Por tanto, por ejemplo, la dosificación requerida de la 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina, cuando se administra por vía oral, es de 0,5 mg a 10 mg por paciente y día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg por paciente y día.

35 Una forma farmacéutica preparada con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 mencionado en la presente memoria en la realización **A** contiene el ingrediente activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg. Por tanto, por ejemplo, cantidades de dosificación particulares de 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

40 Con respecto a la segunda realización (realización **B**), las dosis de inhibidores de DPP-4 mencionados en la presente memoria en la realización **B** a administrar a mamíferos, por ejemplo a seres humanos de por ejemplo aproximadamente 70 kg de peso corporal, pueden ser en general de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 350 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, preferiblemente de 20 a 200 mg, más preferiblemente de 20 a 100 mg, del resto activo por persona y por día, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg, por persona y por día, divididas preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Las cantidades de dosificación unitarias comprenden, por ejemplo, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 y 200 mg del resto activo del inhibidor de DPP-4.

45 Una fuerza de dosificación del inhibidor de DPP-4 sitagliptina habitualmente está entre 25 y 200 mg del resto activo. Es una dosis recomendada de sitagliptina 100 mg calculados para el resto activo (anhidrato de la base libre) una vez al día. Son fuerzas de dosificación unitarias de anhidrato de base libre de sitagliptina (resto activo) 25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg. Son fuerzas de dosificación unitarias particulares de sitagliptina (por ejemplo, por comprimido) 25, 50 y 100 mg. Se emplea una cantidad equivalente de fosfato de sitagliptina monohidrato frente al anhidrato de la base libre de sitagliptina en las composiciones farmacéuticas, a saber, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 y 257 mg,

respectivamente. Se emplean unas dosificaciones ajustadas de 25 y 50 mg de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal. Fuerzas de dosificación típicas de la combinación dual de sitagliptina/metformina son 50/500 mg y 50/1000 mg.

5 El intervalo de dosificación del inhibidor de DPP-4 vildagliptina se encuentra habitualmente entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg, 25 y 100 mg o 25 y 50 mg o 50 y 100 mg al día. Son ejemplos particulares de dosificación oral diaria 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ó 150 mg. En un aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede estar entre 25 y 150 mg o entre 50 y 100 mg. En otro aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede ser 50 ó 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las cantidades de dosificación particulares son 50
10 mg o 100 mg de vildagliptina. Cantidades de dosificación típicas de la combinación dual de vildagliptina / metformina son 50/850 mg y 50/1000 mg.

La alogliptina puede administrarse a un paciente a una dosis diaria comprendida entre 5 mg/día y 250 mg/día, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de alogliptina (en todos los casos basada en el peso molecular de la forma de base libre de alogliptina). Por tanto,
15 las cantidades de dosificación específicas que pueden emplearse incluyen, pero no sin limitación, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de alogliptina al día. La alogliptina puede administrarse en su forma de base libre o como una forma salina farmacéuticamente aceptable.

La saxagliptina puede administrarse a un paciente a una dosis diaria de entre 2,5 mg/día y 100 mg/día, opcionalmente entre 2,5 mg y 50 mg. Las cantidades de dosificación específicas que pueden emplearse incluyen,
20 pero no sin limitación, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg y 100 mg de saxagliptina al día. Cantidades de dosificación típicas de la combinación dual de saxagliptina / metformina son 2,5/500 mg y 2,5/1000 mg.

Una realización especial de los inhibidores de DPP-4 de esta descripción se refiere a los inhibidores administrados oralmente de DPP-4 que son terapéuticamente eficaces a bajos niveles de dosis, por ejemplo, a niveles de dosis oral < 100 mg o < 70 mg por paciente por día, preferiblemente < 50 mg, más preferiblemente < 30 mg o < 20 mg,
25 incluso más preferiblemente entre 1 mg y 10 mg, particularmente entre 1 mg y 5 mg (más particularmente 5 mg), por paciente por día (si se requiere, dividido en entre 1 y 4 dosis sencillas, particularmente 1 ó 2 dosis sencillas, que pueden ser del mismo tamaño, preferiblemente, administrados oralmente una o dos veces al día (más preferiblemente una vez al día), ventajosamente, administrados a cualquier hora del día, con o sin alimento. Así, por ejemplo, la cantidad oral diaria 5 mg BI 1356 puede ser administrada en un régimen de dosificación de una vez al día (es decir 5 mg BI 1356 una vez al día) o en un régimen de dosificación de dos veces al día (es decir 2,5 mg BI
30 1356 dos veces al día), en cualquier momento del día, con o sin alimento.

Un inhibidor de DPP-4 particularmente preferido a recalcar dentro del alcance de la presente descripción es la 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina (también conocida como BI 1356). La BI 1356 exhibe una alta potencia, una duración eficaz de 24 h y una amplia ventana terapéutica. En
35 pacientes con diabetes de tipo 2 que reciben múltiples dosis orales de 1, 2,5, 5 ó 10 mg de BI 1356 una vez al día durante 12 días, la BI 1356 muestra un perfil farmacodinámico y farmacocinético favorable (véase, por ejemplo, la Tabla 1 siguiente) con un alcance rápido del estado estacionario (por ejemplo, alcanzando niveles plasmáticos en estado estacionario (> 90% de la concentración plasmática predosificación el día 13) entre el segundo y el quinto día de tratamiento en todos los grupos de dosis), poca acumulación (por ejemplo, con una tasa de acumulación media
40 $R_{A,AUC} \leq 1,4$ con dosis superiores a 1 mg) y conservando un efecto duradero sobre la inhibición de DPP-4 (por ejemplo, con una inhibición de DPP-4 casi completa (> 90%) a los niveles de dosis de 5 mg y 10 mg, concretamente 92,3 y 97,3% de inhibición en estado estacionario, respectivamente, y >80% de inhibición durante un intervalo de 24 h después de la toma de medicamento), así como una reducción significativa de las fluctuaciones de glucosa sanguínea posprandial a las 2 h de $\geq 80\%$ (ya el día 1) a dosis $\geq 2,5$ mg, y estando la cantidad acumulada de
45 compuesto original intacto excretado en la orina el día 1 por debajo del 1% de la dosis administrada y aumentando a no más de aproximadamente 3-6% el día 12 (el aclaramiento renal $CL_{R,ss}$ es de aproximadamente 14 a aproximadamente 70 ml/min para las dosis orales administradas, por ejemplo, para la dosis de 5 mg el aclaramiento renal es de aproximadamente 70 ml/min). En personas con diabetes de tipo 2, la BI 1356 muestra una seguridad y tolerabilidad similar al placebo. Con dosis bajas de aproximadamente ≥ 5 mg, la BI 1356 actúa como un verdadero
50 fármaco oral de una vez al día con una duración de 24 h completas de la inhibición de DPP-4. A niveles de dosis oral terapéutica, la BI 1356 se excreta en su mayoría por el hígado y sólo en una extensión minoritaria (aproximadamente < 7% de la dosis oral administrada) por el riñón. La BI 1356 se excreta principalmente intacta por la bilis. La fracción de BI 1356 eliminada por los riñones aumenta sólo muy ligeramente con el tiempo y al aumentar la dosis, de modo que probablemente no habrá necesidad de modificar la dosis de BI 1356 basándose en la función
55 renal de los pacientes. La eliminación no renal de BI 1356 en combinación con su bajo potencial de acumulación y amplio margen de seguridad pueden ser un beneficio significativo en una población de pacientes que tiene una alta prevalencia de insuficiencia renal y nefropatía diabética.

Tabla 1: Media geométrica (mediaG) y coeficiente de variación geométrica (CVg) de los parámetros farmacocinéticos de BI 1356 en estado estacionario (día 12)

Parámetro	1 mg mediaG (CVg)	2,5 mg mediaG (CVg)	5 mg mediaG (CVg)	10 mg mediaG (CVg)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/l]	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
AUC _{T,ss} [nmol·h/l]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C _{máx} [nmol/l]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
C _{máx,ss} [nmol/l]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
t _{máx} * [h]	1,50 [1,00–3,00]	2,00 [1,00–3,00]	1,75 [0,92–6,02]	2,00 [1,50–6,00]
t _{máx,ss} * [h]	1,48 [1,00–3,00]	1,42 [1,00–3,00]	1,53 [1,00–3,00]	1,34 [0,50–3,00]
T _{½,ss} [h]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Acumulación t _½ , [h]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
R _{A,Cmáx}	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
R _{A,AUC}	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
CL _{R,ss} [ml/min]	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

* mediana y rango [min-max]

NC no calculado como los mayores valores por debajo del límite inferior de cuantificación

- 5 Ya que a menudo aparecen simultáneamente diferentes trastornos funcionales metabólicos, a menudo está bastante indicado combinar una serie de principios activos diferentes entre sí. Por tanto, dependiendo de los trastornos funcionales diagnosticados, pueden obtenerse resultados mejorados si se combina un inhibidor de DPP-4 con sustancias activas acostumbradas para los trastornos respectivos tales como, por ejemplo, una o más sustancias activas seleccionadas entre otras sustancias antidiabéticas, especialmente sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en la sangre o el nivel de lípido en la sangre, elevan el nivel de LAD en la sangre, reducen la presión sanguínea o están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.
- 10 Además, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente y adicionalmente a otras parejas de combinación, un inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más fármacos típicamente usados para tratar heridas (crónicas).
- 15 Los inhibidores de DPP-4 mencionados anteriormente, además de su uso en monoterapia, pueden usarse también junto con otras sustancias activas mediante las que pueden obtenerse resultados de tratamiento mejorados. Dicho tratamiento combinado puede administrarse en forma de una combinación libre de sustancias o en forma de una combinación fija, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Las formulaciones farmacéuticas del(de los) asociado(s) de combinación necesarias para esto pueden obtenerse en el mercado en forma de composiciones farmacéuticas o pueden formularse por el experto en la técnica usando métodos convencionales. Las sustancias activas que pueden obtenerse en el mercado en forma de composiciones farmacéuticas se describen en numerosos lugares en la técnica anterior, por ejemplo, en la lista de fármacos que aparece anualmente, la "Rote Liste ®" de la asociación federal de la industria farmacéutica, o en la recopilación actualizada anualmente de información de fabricantes sobre fármacos con receta conocida como "Physicians' Desk Reference".
- 20 Los ejemplos de copartícipes en la combinación antidiabética son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidon, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR-gamma tales como metaglididas; agonistas de PPAR-gamma tales como GI 262570; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, aleglitazar, indeglitazar, AVE0897, muraglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta; activadores de AMPK tales como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerolacetiltransferasa (DGAT); agonistas de GCRP de células beta pancreáticas tales
- 25

como agonistas de receptor SMT3 y GPR119; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas o análogos de FGF19; bloqueantes de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas de alfa-2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, insulina asparto de ADNr, insulina NPH, insulina detemir, insulina en suspensión de cinc e insulina glargina; péptido inhibidor gástrico (PIG); pramlintida, davalintida; amilina y análogos de amilina o GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como Exendin-4, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, AVE-0010, LY-2428757, LY-2189265, semaglutida o albiglutida; inhibidores de SGLT2 tales como KGT-1251; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; moduladores de fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de glicógeno fosforilasa; antagonistas de receptor de glucagón; inhibidores de fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa (PDK); inhibidores de tirosina quinasa (50 mg a 600 mg) tales como quinasa del receptor de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluyendo activadores de glucoquinasa; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa; inhibidores de inositol 5-fosfatasa de tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2); inhibidores de IKK tales como salicilato a alta dosis; inhibidores de JNK1; inhibidores de proteína quinasa C-teta; agonistas de beta 3 tales como ritobegrón, YM 178, solabegrón, talibegrón, N-5984, GRC-1087, rafabegrón, FMP825; inhibidores de aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2, tales como, por ejemplo, dapagliflozina, sergliflozina, atigliflozina, larnagliflozina o canagliflozina (o el compuesto de fórmula (I-S) o (I-K) del documento WO 2009/035969); inhibidores de canal KV 1.3; moduladores de GPR40; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina/Ciclosetil) y otros inhibidores de DPP IV.

La metformina se administra normalmente a dosis variables de entre aproximadamente 250 mg y 3000 mg, particularmente entre aproximadamente 500 mg y 2000 mg hasta 2500 mg por día usando regímenes de dosificación variables, tales como, por ejemplo, entre aproximadamente 100 mg y 500 mg o entre 200 mg y 850 mg (1-3 veces al día), o aproximadamente entre 300 mg y 1000 mg una vez o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente entre 100 mg y 1000 mg o preferiblemente entre 500 mg y 1000 mg una o dos veces al día o de aproximadamente entre 500 mg y 2000 mg una vez al día. Las cantidades de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

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

La rosiglitazona se administra usualmente en dosis entre 4 y 8 mg una vez al día (o dividido en dos veces) (típicas cantidades de dosificación son 2, 4 y 8 mg).

La glibenclamida (gliburida) se administra usualmente en dosis entre 2,5 y 20 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (típicas cantidades de dosificación son 1,25, 2,5 y 5 mg), o glibenclamida micronizada en dosis entre 0,75 y 12 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (típicas cantidades de dosificación son 1,5, 3, 4,5 y 6 mg).

La glipizida se administra usualmente en dosis entre 2,5 y 40 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (típicas cantidades de dosificación son 5 y 10 mg), o glipizida de liberación extendida en dosis entre 5 y 20 mg una vez al día (típicas cantidades de dosificación son 2,5, 5 y 10 mg).

La glimepirida se administra usualmente en dosis entre 1 y 8 mg una vez al día (típicas cantidades de dosificación son 1, 2 y 4 mg).

Una combinación dual de glibenclamida/metformina se administra usualmente en dosis de 1,25/250 una vez al día a 10/1000 mg dos veces al día (típicas cantidades de dosificación son 1,25/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

Una combinación dual de glipizida/metformina se administra usualmente en dosis de 2,5/250 a 10/1000 mg dos veces al día (típicas cantidades de dosificación son 2,5/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

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

Una combinación dual de rosiglitazona/glimepirida se administra usualmente en dosis de 4/1 una o dos veces al día a 4/2 mg dos veces al día (típicas cantidades de dosificación son 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 y 8/4 mg).

Una combinación dual de pioglitazona/glimepirida se administra usualmente en dosis de 30/2 a 30/4 mg una vez al día (típicas cantidades de dosificación son 30/4 y 45/4 mg).

Una combinación dual de rosiglitazona/metformina se administra usualmente en dosis de 1/500 a 4/1000 mg dos veces al día (típicas cantidades de dosificación son 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).

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

El secretagogo de insulina no sulfonilurea nateglinida se administra usualmente en dosis de 60 a 120 mg con comidas (hasta 360 mg/día, típicas cantidades de dosificación son 60 y 120 mg); la repaglinida se administra

usualmente en dosis de 0,5 a 4 mg con comidas (hasta 16 mg/día, típicas cantidades de dosificación son 0,5, 1 y 2 mg). Una combinación dual de repaglinida/metformina está disponible en cantidades de dosificación de 1/500 y 2/850 mg.

5 La acarbosa se administra usualmente en dosis de 25 a 100 mg con comidas (hasta 300 mg/día, típicas cantidades de dosificación son 25, 50 y 100 mg). El miglitol se administra usualmente en dosis de 25 a 100 mg con comidas (hasta 300 mg/día, típicas cantidades de dosificación son 25, 50 y 100 mg).

10 Los antidiabéticos y antihiperlipémicos convencionales, típicamente usados en monoterapia o terapia de combinación doble o triple (añadida o inicial) pueden incluir, sin estar limitados a metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, GLP-1 y análogos de GLP-1, así como insulina y análogos de insulina, tales como, por ejemplo, los agentes indicados en este documento a modo de ejemplo, incluidas combinaciones de los mismos.

15 Son ejemplos de copartícipes de combinación que reducen el nivel lipídico en la sangre inhibidores de 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 los derivados del mismo tales como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta; inhibidores de acil-coenzima A:colesterilaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tales como avasimiba; inhibidores de la resorción de colesterol tales como ezetimib; sustancias que se unen a ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; inhibidores del transporte de ácido biliar; sustancias activas moduladoras de LAD tales como D4F, D4F inverso, sustancias moduladoras de LXR y sustancias activas moduladoras de FXR; Inhibidores de
20 CETP tales como torcetrapib, JTT-705/dalcetrapib, anacetrapib o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572/anacetrapib; moduladores de receptor de LBD y ARN antisentido ApoB100.

Una dosis de atorvastatina está usualmente entre 1 mg y 40 mg o 10 mg y 80 mg una vez al día.

25 Son ejemplos de copartícipes de combinación que reducen la presión sanguínea beta-bloqueantes tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; bloqueantes de canal de calcio tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nifedipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamilo, galopamilo y diltiazem; inhibidores de ACE tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como
30 bloqueantes de receptor de angiotensina II (ARB) tales como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán y eprosartán.

Una dosis de telmisartán está usualmente entre 20 mg y 320 mg o 40 mg y 160 mg al día.

35 Son ejemplos de copartícipes de combinación que aumentan el nivel de LAD en la sangre inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); inhibidores de lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXRalfa/beta y sustancias que aumentan la expresión y/o la concentración plasmática de apolipoproteína A-I.

40 Son ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la obesidad sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); cetilistat; alizima; dexfenfluramina; axocina; antagonistas de receptor cannabinoide 1 tales como el antagonista de CB1 rimonobant; antagonistas de receptor MCH-1; agonistas de receptor MC4; antagonistas de NPY5 así como de NPY2; agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas de receptor 5HT2c tales como APD 356/lorcaserina; inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de esteroil-CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de ácido graso sintasa (FAS); agonistas de receptor de CCK; moduladores de receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas de receptor de orexina; y tesofensina; así como las combinaciones duales bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, topiramato/fentermina y pramlintida/metreleptina.

45 Son ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la aterosclerosis los inhibidores de fosfolipasa A2; inhibidores de tirosina quinasas (50 mg a 600 mg) tales como quinasa del receptor de PDGF (véanse los documentos 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.

50 Los ejemplos de fármacos típicamente usados para tratar heridas (crónicas) incluyen, sin estar limitados, agentes oralmente y tópicamente aplicados, tales como, por ejemplo, pentoxifilina, iloprost, antimicrobianos (tales como, por ejemplo, preparaciones basadas en yodo, agentes de liberación de plata, agentes antimicrobianos que reconocen a bacterias en diversos niveles, antibióticos sistémicos o similares), trinitrato de glicerilo (donador de óxido nítrico), antagonistas de calcio (tal como diltiazem o nifedipina), corticosteroides sistémicos, cinc (aplicado tópicamente u oralmente), fenitoina (aplicada tópicamente), retinoides y/o analgésicos.

55 El alcance de la presente descripción no está limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria a partir de la presente divulgación. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

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

Ejemplos

- 5 Se ha usado el ratón ob/ob que está aceptado como modelo experimental para los problemas de la curación de heridas en la diabetes. Estos animales sufren diversas diabetes y síndromes de obesidad que muestran características similares a la situación presentada en humanos (por ejemplo, obesidad, resistencia a la insulina). La insulina y el cuidado de la dieta reducen la hiperglucemia en ratones obesos tal como ocurre en sujetos obesos y diabéticos, pero no mejora la curación en estos animales como se ha mostrado recientemente.
- 10 Los ratones Ob/ob tratados durante 12 días con BI 1356 muestran una marcada mejoría de la re-epitelización de heridas bajo el tratamiento, ya que la distancia entre el epitelio marginal de la herida parece reducirse significativamente (BI 1356: $0,74 \pm 0,90$ mm; control: $2,02 \pm 1,07$ mm, A, B). De acuerdo con la mejor epitelización de heridas, los inventores observan una acumulación global de PMN en heridas problemáticas de control pero no en ratones ob/ob BI 1356. La excursión de glucosa después de un ensayo de tolerancia de glucosa oral se reduce en un 25% (AUC absoluta) para animales tratados con BI 1356 (C).

En resumen, BI 1356 muestra una sorprendente aceleración de la curación de heridas en ratones ob/ob lo que se correlaciona con una reducida excursión de glucosa. Estos efectos podrían ser, al menos, parcialmente imputables a su capacidad de reducir el azúcar en sangre. Por lo tanto, el inhibidor de DPP-4 BI 1356 podría usarse para una posterior complicación diabética asociada a la curación de heridas como el pie diabético.

20 Métodos

Se usaron ratones C57Bl/6J-ob/ob hembra (Charles River, Sulzfeld) con edades de 8-9 semanas. Se realizaron 6 heridas por escisión (incluyendo el panículo carnoso) sobre la espalda de cada animal bajo anestesia con ketamina. Los animales se trataron diariamente con 3 mg/kg de BI 1356 o metilcelulosa (1-2%). El día 10 se realizó un ensayo de tolerancia de glucosa oral (2g/kg) (0, 30, 60, 90, 120 y 180 min) en la punta de la cola. Los animales se sacrificaron bajo anestesia de isoflurano por dislocación cervical y las heridas se extirparon para realizar el análisis histológico. Se tomó además suero para la detección de la actividad de DPP-4. La histología se realizó en recortes fijados de 6-8 μ m embebidos en parafina y paraformaldehído con tinción de eosina-hematoxilina. Además, se identificaron neutrófilos polimorfonucleares (PMN) por tinción inmunohistológica de Ly6G como una lectura robusta para la inflamación de heridas. (Ref. S. Frank, Methods in Molecular Medicine 2003, Kämpfer, Diabetes 2006).

30 Resultados

A) Histología de heridas con y sin tratamiento con BI 1356

Como se muestra en la Figura 1, el análisis histológico de tejidos de herida revela una profunda mejora de la morfología de la herida y re-epitelización de la herida en animales tratados con BI 1356.

Además, como se muestra en la Figura 1, se evalúan neutrófilos polimorfonucleares (PMN) mediante análisis inmunohistológico de Ly6G (indicado con triángulos, Figura 1, reflejando de este modo el estado de la inflamación) como una lectura robusta de la inflamación de heridas. Los neutrófilos como las células de defensa de primera línea en las heridas; sin embargo, la infiltración de neutrófilos prolongada de las heridas crónicas amplifica la inflamación e impide que la herida se cierre. Se observa, de acuerdo con la mejor epitelización de heridas, una reducción global de la acumulación de PMN en ratones ob/ob tratados con BI 1356, pero no en los animales control.

40 B) Resumen de tamaños de heridas en BI 1356 y ratones ob/ob no tratados

Como se muestra en la Figura 2, después de la administración de BI 1356 a ratones ob/ob y la cuantificación de la distancia entre el epitelio marginal de la herida se demuestra que los animales tratados con BI 1356 tienen unos tamaños de heridas significativamente reducidos.

C) Homeostasis de glucosa en ratones ob/ob tratados con BI 1356 o vehículo

45 Como se muestra en la Figura 3, después de la administración de BI 1356 a ratones ob/ob la excursión de glucosa disminuye.

De acuerdo con la excursión disminuida de glucosa, la actividad de DPP-4 se reduce de forma muy significativa ($p < 0,0001$) al 80% en ratones ob/ob después de 12 días de tratamiento con BI 1356 en la dosis de 3 mg/kg/d.

50 En ratones C57Bl/6 normales (n=10, cada grupo), un tratamiento de 14 días con la dosis más alta de 30 mg/kg/d logra una inhibición completa de DPP-4 del 95% ($p < 0,0001$). En estos animales el tratamiento con BI 1356 también muestra una tendencia a la mejoría de la curación de la herida. La semivida estimada del cierre de la herida, es decir, el tiempo al cual el 50% del área de las heridas se cierra, se calcula que es 7,7 días para los controles (n=10) y 6,8 días en animales tratados con BI 1356 (n=10), siendo, no obstante, no significativo estadísticamente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra tejido de herida en ratones *ob/ob* tratados con control (a) y BI 1356- (b). Las *flechas* y la *línea* indican márgenes epiteliales, los *triángulos* indican neutrófilos teñidos, *gt*, tejido de granulación, *he*, epitelios hiperproliferativos; *ne*, neoepitelio. Barra de escala = 300 μ m.

5 La Figura 2 muestra el tamaño de la herida en ratones *ob/ob* tratados con BI 1356 o control (10 días, n = 9).

La Figura 3 muestra el AUC de glucosa después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, 10 días de tratamiento con BI 1356 o control en ratones *ob/ob* (n = 9, OGTT el día 10).

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de DPP-4 para uso en la curación de heridas en pacientes diabéticos, en donde dicho inhibidor de DPP-4 se selecciona entre el grupo que consiste en
- 5 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina,
 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
 2-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metilquinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
 1-[(3-cianoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-aminopropil)metilamino]-xantina,
- 10 1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina y
 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 donde dicho inhibidor de DPP-4 se administra tópicamente.
2. El inhibidor de DPP-4 para uso según la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de DPP-4 es
- 15 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina.
3. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para mejorar la epitelización de heridas.
4. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para estimular la neopitelización.
- 20 5. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para estimular la regeneración de tejidos.
6. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para disminuir el tamaño de las heridas.
7. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para reducir la inflamación destructiva de heridas, tal como, por ejemplo, para reducir el número de neutrófilos polimorfonucleares (PMN).
- 25 8. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para tratar y/o prevenir el déficit de la curación de heridas o deficiencias en el proceso de curación de heridas en pacientes diabéticos.
9. Una preparación tópica para uso en la curación de heridas en pacientes diabéticos, cuya preparación tópica comprende un inhibidor de DPP-4 seleccionado del grupo que consiste en .
- 30 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina,
 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
 2-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metilquinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
 1-[(3-cianoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
- 35 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-aminopropil)metilamino]-xantina,
 1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina y
 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)xantina,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 con materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas.
- 40 10. La preparación tópica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, que es una pomada.

11. La preparación tópica para uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde los materiales portadores para preparaciones tópicas se seleccionan entre glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y / o derivados de celulosa.
- 5 12. El inhibidor de DPP-4 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados entre metformina, pioglitazona y telmisartán, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en curación de heridas.
13. El inhibidor de DPP-4 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho inhibidor de DPP-4 ejerce efectos directos favorables (por ejemplo, extragluicémicos) sobre el proceso de reparación de heridas en un sujeto con diabetes tipo 2.
- 10 14. El inhibidor de DPP-4 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho inhibidor de DPP-4 es adecuado para proporcionar beneficios terapéuticos adicionales a pacientes diabéticos con o en riesgo de enfermedades de la piel, heridas y/o alteraciones o impedimentos en la curación de heridas más allá de mejorar el control glucémico.

Figura 1:

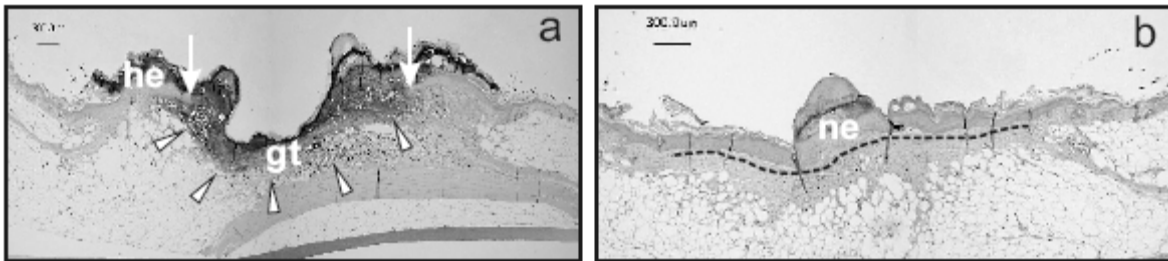
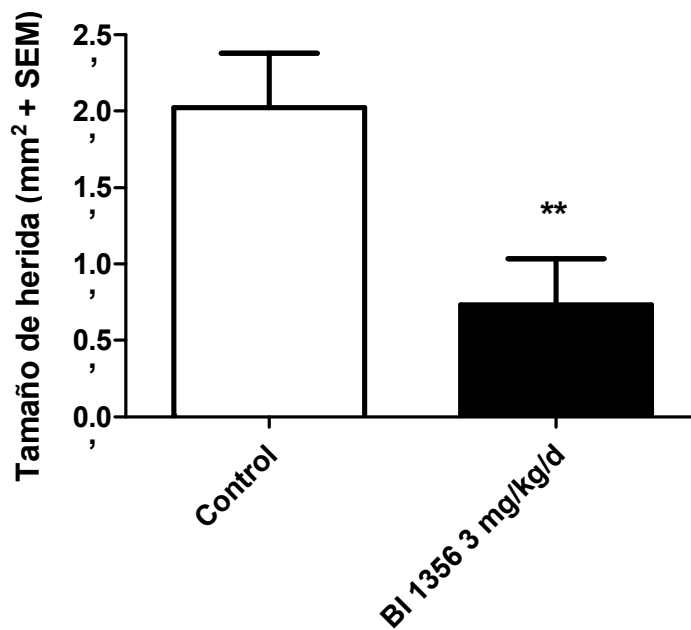


Figura 1: Tejido de herida del control (a) y BI 1356- (b) ratones tratados con *ob/ob*. Las *Flechas* y la *línea* indican los márgenes epiteliales, los *triángulos* indican neutrófilos teñidos. *gt*, tejido de granulación, *he*, epitelio hiperproliferativo; *ne*, neo-epitelio. Escala gráfica = 300 μ m

Figura 2:

**Tamaño de herida en ratones ob/ob tratados con BI 1356 o control
(día 10, n=9)**



Ensayo t no apareado	
valor P	0,0070
sumario del valor P	**
Son las medias sign. diferentes? (P < 0,05)	Sí
valor P de una o dos colas?	Una cola

Figura 3:

AUC de glucosa después de un análisis de tolerancia de glucosa oral, tratamiento de 10 días con BI1356 o control en ratones ob/ob (n=9, OGTT el día 10)

