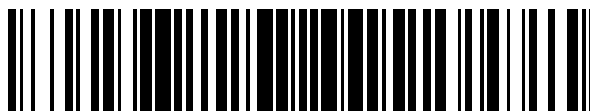


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 890**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2011** **PCT/EP2011/070156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012** **WO12065993**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011** **E 11787655 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 2640371**

54 Título: **Terapia antidiabética vasoprotectora y cardioprotectora**

30 Prioridad:

15.11.2010 EP 10191261

19.11.2010 US 415545 P

09.12.2010 US 421400 P

31.05.2011 EP 11168317

02.06.2011 US 201161492391 P

22.06.2011 EP 11170992

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, THOMAS;
DAIBER, ANDREAS;
JOHANSEN, ODD-ERIK;
MARK, MICHAEL;
PATEL, SANJAYKUMAR y
WOERLE, HANS-JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 777 890 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

Terapia antidiabética vasoprotectora y cardioprotectora

5 La presente invención se refiere a linagliptina para usar en un método que previene, reduce el riesgo de desarrollar, ralentiza el progreso, retrasa el inicio, atenúa, revierte o trata la nefropatía diabética en un paciente (como, por ejemplo, un paciente con diabetes tipo 2), que no responde adecuadamente a la terapia con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB, por sus siglas en inglés, como, por ejemplo, telmisartán),

dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas (por ejemplo, un ARB como por ejemplo telmisartán).

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

La presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir el estrés oxidativo, así como al uso de dichos inhibidores de DPP-4 en el tratamiento y/o prevención de pacientes diabéticos o no diabéticos, incluyendo grupos de pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o renal.

15 La presente descripción se refiere además a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir la disfunción endotelial.

La presente descripción se refiere además a ciertos inhibidores de DPP-4 para uso como antioxidantes y/o anti-inflamatorios.

20 La presente descripción se refiere además a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir el estrés oxidativo, el estrés vascular y/o la disfunción endotelial (por ejemplo, en pacientes diabéticos o no diabéticos), de una forma particularmente independiente o aparte del control glucémico.

La presente descripción se refiere además a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir el estrés oxidativo inducido o asociado con hiperglucemia (por ejemplo, más allá del control glucémico), así como al uso de dichos inhibidores de DPP-4 en una terapia antidiabética.

25 La presente descripción se refiere además a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, tales como diabetes, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o enfermedades relacionadas con la misma (por ejemplo, complicaciones diabéticas), particularmente en pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar estrés oxidativo, estrés vascular y/o disfunción endotelial, o enfermedades o afecciones relacionadas o asociadas con los mismos.

30 Además, la presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, tales como diabetes, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o enfermedades relacionadas con la misma (por ejemplo, complicaciones diabéticas), en pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o renal, tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, ictus o enfermedad oclusiva arterial periférica y/o nefropatía diabética, micro- o macroalbuminuria, o insuficiencia renal aguda o crónica.

35 Además, la presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, tales como diabetes, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o enfermedades relacionadas con la misma, en pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas micro- o macrovasculares, tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, neuropatía diabética, o enfermedades cardio- o cerebrovasculares (tales como, por ejemplo, infarto de miocardio, ictus o enfermedad oclusiva arterial periférica).

40 Además, la presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para modular, bloquear o reducir el efecto de memoria metabólica perjudicial de (episodios crónicos o transitorios de) hiperglucemia, particularmente en complicaciones diabéticas.

Además, la presente descripción se refiere a ciertos inhibidores de DPP-4 para tratar, prevenir o reducir el riesgo de enfermedades micro- o macrovasculares que pueden inducirse, memorizarse o asociarse con exposición al estrés oxidativo.

45 Además, la presente descripción se refiere a un cierto inhibidor de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas tales como diabetes, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o enfermedades relacionadas con la misma (por ejemplo complicaciones diabéticas), en pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o renal, particularmente en los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen riesgo de acontecimientos cardio- o cerebrovasculares, tales como pacientes con diabetes de tipo 2 con uno o más factores de riesgo seleccionados entre A), B), C) y D):

A) enfermedad vascular previa o existente (tal como, por ejemplo, infarto de miocardio (por ejemplo silencioso o no silencioso), arteriopatía coronaria, intervención coronaria percutánea, injerto de bypass de arteria coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, NYHA de clase I o II, por ejemplo,

función del ventrículo izquierdo <40%), o enfermedad oclusiva arterial periférica),

B) lesión en órgano final relacionada con el sistema vascular (tal como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía, alteración de la función renal, enfermedad renal crónica y/o micro- o macroalbuminuria),

C) edad avanzada (tal como, por ejemplo, edad $\geq$ 60-70 años), y

5 D) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados entre

- diabetes mellitus de tipo 2 avanzada (tal como, por ejemplo, > 10 años de duración),
- hipertensión (tal como, por ejemplo, > 130/80 mmHg, o presión sanguínea sistólica >140 mmHg o sometido al menos a un tratamiento para reducir la presión sanguínea),
- consumo diario de cigarrillos en la actualidad,

10 - dislipidemia (tal como, por ejemplo, dislipidemia aterogénica, lipemia posprandial o alto nivel de colesterol LDL (por ejemplo, colesterol LDL $\geq$ 130-135 mg/dL), bajo nivel de colesterol HDL (por ejemplo, <35-40 mg/dL en hombres o <45-50 mg/dL en mujeres) y/o alto nivel de triglicéridos (por ejemplo >200-400 mg/dL) en la sangre, o con al menos un tratamiento para la anomalía de lípidos),

- obesidad (tal como, por ejemplo, obesidad abdominal y/o visceral o índice masa corporal $\geq$ 45 kg/m²),

15 - edad $\geq$ 40 y $\leq$ 80 años,

- síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e

- hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome de ovario poliquístico, apnea del sueño o historia familiar de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,

20 comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

Además, la presente descripción se refiere a un cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo o retrasar la aparición de acontecimientos cardio- o cerebrovasculares, tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (fatal o no fatal) (por ejemplo, IM silencioso o no silencioso), ictus (fatal o no fatal) u hospitalización (por ejemplo, por síndrome coronario agudo, amputación de piernas, procedimientos de revascularización urgentes), insuficiencia cardíaca o por angina de pecho inestable), preferiblemente en pacientes con diabetes de tipo 2, particularmente en los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen riesgo de acontecimientos cardio- o cerebrovasculares, tales como pacientes con diabetes de tipo 2 con uno o más factores de riesgo seleccionados entre A), B), C) y D):

30 A) enfermedad vascular previa o existente (tal como, por ejemplo, infarto de miocardio (por ejemplo silencioso o no silencioso), arteriopatía coronaria, intervención coronaria percutánea, injerto de bypass de arteria coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, NYHA de clase I o II, por ejemplo, función del ventrículo izquierdo <40%), o enfermedad oclusiva arterial periférica),

B) lesión en órgano final relacionada con el sistema vascular (tal como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía, alteración de la función renal, enfermedad renal crónica y/o micro- o macroalbuminuria),

35 C) edad avanzada (tal como, por ejemplo, edad $\geq$ 60-70 años), y

D) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados entre

- diabetes mellitus de tipo 2 avanzada (tal como, por ejemplo, > 10 años de duración),
- hipertensión (tal como, por ejemplo, > 130/80 mmHg, o presión sanguínea sistólica >140 mmHg o sometido al menos a un tratamiento para reducir la presión sanguínea),

40 - hábito diario de fumar cigarrillos,

- dislipidemia (tal como, por ejemplo, dislipidemia aterogénica, lipemia posprandial o alto nivel de colesterol LDL (por ejemplo, colesterol LDL $\geq$ 130-135 mg/dL), bajo nivel de colesterol HDL (por ejemplo, <35-40 mg/dL en hombres o <45-50 mg/dL en mujeres) y/o alto nivel de triglicéridos (por ejemplo >200-400 mg/dL) en la sangre, o con al menos un tratamiento para la anomalía de lípidos),

45 - obesidad (tal como, por ejemplo, obesidad abdominal y/o visceral o índice masa corporal $\geq$ 45 kg/m²),

- edad $\geq$ 40 y $\leq$ 80 años,

- síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, y
- hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome de ovario poliquístico, apnea del sueño o historia familiar de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado,

5 comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

10 Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo o retrasar la aparición de acontecimientos cardio- o cerebrovasculares, tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (fatal o no fatal) (por ejemplo, IM silencioso o no silencioso), ictus (fatal o no fatal) u hospitalización (por ejemplo, por síndrome coronario agudo, amputación de piernas, procedimientos de revascularización (urgentes), insuficiencia cardíaca o angina de pecho inestable) en pacientes con diabetes de tipo 2 con lesiones de órganos finales relacionadas con el sistema vascular, particularmente nefropatía, alteración de la función renal, enfermedad renal crónica, micro- o macroalbuminuria, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

15 Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para mejorar la función cognitiva (por ejemplo, atenuar, invertir o tratar el deterioro cognitivo), mejorar la función de células β (por ejemplo, mejorar la velocidad de secreción de insulina derivada de un ensayo de tolerancia a la comida de 3 h, mejorar la función de células β a largo plazo), mejorar el patrón de glucosa diurno (por ejemplo, mejorar el perfil de glucosa ambulatorio, la variabilidad glucémica, biomarcadores de oxidación, inflamación o función endotelial), y/o
20 mejorar la durabilidad del control de glucosa de acuerdo con el estado de autoanticuerpos de células β (por ejemplo, ácido glutámico descarboxilasa GAD), comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

25 Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar la disfunción cognitiva o el deterioro cognitivo, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

30 Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método (con los objetivos conjuntos) de

35 prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar enfermedades o acontecimientos cardio- o cerebrovasculares (tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento), y

prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar la nefropatía diabética,

40 en un paciente que lo necesita (tal como, por ejemplo, un paciente como se describe en el presente documento, especialmente un paciente con diabetes de tipo 2),

comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, al paciente.

Además, la presente descripción se refiere a uno o más de los siguientes métodos para:

- 45 - tratar, reducir, prevenir y/o proteger frente al estrés oxidativo, tal como, por ejemplo, el estrés oxidativo asociado o inducido por diabetes (hiperglucemia) o no asociado ni inducido por diabetes;
- tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir la disfunción endotelial o mejorar la función endotelial;
- tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir las enfermedades o afecciones asociadas con el estrés oxidativo, tales como las descritas en el presente documento;
- 50 - tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir lesiones de isquemia/reperfusión (renales, cardíacas, cerebrales o hepáticas) y/o reducir el tamaño del infarto de miocardio en el corazón (por ejemplo, después de isquemia/reperfusión del miocardio);

- tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir la remodelación vascular (adversa) tal como la remodelación cardíaca (particularmente después de un infarto de miocardio), que puede caracterizarse por hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial, dilatación del ventrículo, disfunción contráctil y/o muerte celular/apoptosis;
- 5 - tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir la insuficiencia renal crónica o aguda y/o la oclusión arterial periférica;
- tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir la insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, NYHA de clase I, II, III o IV) y/o la hipertrofia cardíaca (por ejemplo, hipertrofia del ventrículo izquierdo), y/o la nefropatía y/o la albuminuria;
- 10 - tratar, prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar o invertir la cardiomiopatía urémica, expansión intersticial y/o fibrosis (cardíaca) (particularmente en pacientes con enfermedades renales y cardíacas crónicas asociadas con frecuencia a la diabetes de tipo 2);
- modular, bloquear, prevenir, reducir o proteger frente al efecto de memoria metabólica perjudicial de (episodios crónicos, prematuros o transitorios de) hiperglucemia, particularmente en complicaciones diabéticas;
- 15 - prevenir o proteger frente a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad aterogénicas o pro-aterogénicas (particularmente, partículas LDL densas pequeñas) y/o formación de placas ateroscleróticas;
- prevenir o proteger frente al deterioro de la función o viabilidad de células beta pancreáticas inducido por estrés oxidativo;
- 20 - tratar, prevenir, mejorar o aminorar la inflamación de islotes pancreáticos o la lipotoxicidad y la glucotoxicidad en islotes, o aumentar la razón células beta/células alfa, proteger las células beta o normalizar/mejorar la morfología o la función de los islotes pancreáticos; y/o
- prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar complicaciones de la diabetes mellitus tales como enfermedades micro- y macrovasculares, tales como, por ejemplo, nefropatía, micro- o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardio- o cerebrovasculares, disfunción endotelial, isquemia de tejidos, pie diabético o úlcera diabética, aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía (incluyendo, por ejemplo, cardiomiopatía urémica), insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular y/o ictus;
- 25 - de una forma particularmente independiente o aparte del control glucémico;
- en un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente con diabetes de tipo 1, LADA o, especialmente, diabetes de tipo 2);
- 30 - comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz de un cierto inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de una o más sustancias activas distintas al paciente.

Además, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar el inicio, atenuar, invertir o tratar la nefropatía diabética, en un paciente (tal como, por ejemplo, un paciente como se describe en el presente documento, especialmente un paciente con diabetes de tipo 2), que no responde adecuadamente a la terapia con un bloqueante del receptor de angiotensina (ARB, tal como, por ejemplo, telmisartán), comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas (por ejemplo, un ARB, tal como, por ejemplo, telmisartán), al paciente.

Las características de la nefropatía diabética pueden incluir hiperfiltración (en las primeras fases), micro- o macroalbuminuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hipertensión, retención de fluidos, edema y/o función renal y de filtro renal progresivamente alterada o reducida (por ejemplo, velocidad de filtración glomerular GFR) que conduce finalmente a insuficiencia renal o enfermedad renal en fase terminal. Otras características pueden incluir glomeruloesclerosis difusa o nodular, arteriolosclerosis hialina aferente y eferente y/o fibrosis y atrofia tubulointersticial. Otras características pueden incluir una relación anómala de albúmina/creatinina o proteína/creatinina y/o una velocidad de filtración glomerular anómala.

La presente descripción se refiere además a un cierto DPP-4 para uso en un método para prevenir o tratar la nefropatía diabética en un paciente con una respuesta inadecuada a la terapia con un bloqueante del receptor de angiotensina (ARB, tal como, por ejemplo, telmisartán). El método puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP-4 y telmisartán al paciente.

Por consiguiente, en una realización particular, un inhibidor de DPP-4 preferido dentro del significado de esta

invención es linagliptina.

También se contemplan combinaciones o composiciones farmacéuticas para uso en estas terapias que comprenden el inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento opcionalmente junto con una o más sustancias activas distintas.

- 5 Además, la presente descripción se refiere a los inhibidores de DPP-4, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno como se define en el presente documento, para uso en las terapias descritas en el presente documento.

Además, la presente invención se refiere al uso de los inhibidores de DPP-4, opcionalmente en combinación con uno, dos o más agentes activos adicionales, cada uno como se define en el presente documento, para preparar
10 composiciones farmacéuticas que sean adecuadas para los fines de tratamiento y/o prevención de la presente invención.

Además, la presente invención se refiere a un método terapéutico (tratamiento o prevención) como se describe en el presente documento, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 como se describe en el presente documento y, opcionalmente, uno o más agentes activos o terapéuticos como se describe
15 en el presente documento al paciente que lo necesita.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de la linagliptina sobre la formación de ROS (especies de oxígeno reactivo) desencadenada por cimosano A (ZymA) en PMN humanos (LPS=lipopolisacárido, PMN=neutrófilos polimorfonucleares, BI1356 = linagliptina, Nebi = nebivolol).

- 20 La Fig. 2 muestra el efecto de la linagliptina sobre la adhesión de leucocitos humanos (PMN) a células endoteliales humanas después de la estimulación con LPS (tinción con Turk y CF-DA, BI1356 = linagliptina).

La Fig. 3 muestra el efecto de la linagliptina sobre la adhesión inducida por LPS (50 µg/ml) de neutrófilos a las células EA.hy, medida por la oxidación del rojo amplex.

- 25 La Fig. 4A muestra el efecto de las gliptinas sobre el estallido oxidativo en neutrófilos humanos aislados tras la estimulación con LPS o cimosano A medido con quimioluminiscencia mejorada con luminol/peroxidasa de rábano picante (HRP) (LPS = lipopolisacárido, PMN = neutrófilos polimorfonucleares, LG = BI1356 = linagliptina, AG = alogliptina, VG = vildagliptina, SaG = saxagliptina, SiG = sitagliptina, Nebi = nebivolol).

- La figura 4B muestra el efecto de las gliptinas sobre el estallido oxidativo en monocitos/linfocitos humanos aislados tras la estimulación con LPS o cimosano A medido con quimioluminiscencia mejorada con luminol/peroxidasa de rábano picante (HRP) (LPS = lipopolisacárido, WBC = glóbulos blancos, LG = BI1356 = linagliptina, AG = alogliptina, VG = vildagliptina, SaG = saxagliptina, SiG = sitagliptina, Nebi = nebivolol).
30

La figura 5 es una tabla que compara las gliptinas en cuanto a sus efectos antioxidantes directos in vitro.

- La Fig. 6 muestra el efecto de la linagliptina sobre la oxidación impulsada por neutrófilos activados con LPS de la captación por L-012 de ROS derivadas de peroxidasa y sobre la inhibición de la actividad de NADPH oxidasa. Cuantificación del estallido oxidativo en PMN humanos aislados (5×10^5 células/ml) con concentraciones crecientes de LPS y linagliptina mediante quimioluminiscencia mejorada usando el análogo de luminol L-012 (100 µM). (PBS = solución salina tamponada con fosfato, LPS = lipopolisacárido, PMN = neutrófilos polimorfonucleares LG = BI1356 = linagliptina).
35

- Las Figuras 7A y 7B muestran el efecto de la linagliptina sobre el estallido oxidativo /estrés oxidativo de sangre total en la tolerancia al nitrato inducida por nitroglicerina (LPS = lipopolisacárido, EtOH Ctr = control de etanol, GTN s.c. = gliceril trinitrato - subcutáneo, BI1356 = linagliptina).
40

La Fig. 8A y la Fig. 8B muestran la mejora de la disfunción endotelial por linagliptina en ratas tratadas con GTN o LPS (pretratamiento con linagliptina (3-10 mg/kg, inducción de disfunción endotelial por nitratos o LPS (3 días).

- La figura 8A muestra el efecto de la disfunción endotelial inducida por GTN y el tratamiento con linagliptina sobre la relajación dependiente del endotelio (EtOH Ctr = control de etanol, GTN s.c. = trinitrato de glicerilo - subcutáneo, BI1356 = linagliptina).
45

La Fig. 8B muestra el efecto del tratamiento in vivo con LPS (10 mg/kg/d i.p.) y el tratamiento con linagliptina sobre la relajación dependiente del endotelio (LPS = lipopolisacárido, EtOH Ctr = control).

- Las figuras 9A y 9B muestran los efectos vasodilatadores directos de las gliptinas. La vasodilatación inducida por la gliptina se determina mediante el registro de la tensión isométrica en segmentos aislados de anillo aórtico y la relajación en respuesta al aumento de las concentraciones acumulativas (1 nM a 32 µM) de linagliptina, sitagliptina o saxagliptina (Fig. 9A). En otro conjunto de experimentos, se prueba la relajación aórtica en respuesta al aumento de
50

las concentraciones acumulativas (1 nM a 32 o 100 μ M) de linagliptina, alogliptina o vildagliptina (Fig. 9B). Los datos son medias $\pm$ SEM de 12 (Fig. 9A) o 4 (Fig. 9B) anillos aórticos de 10 ratas en total. *, $p < 0.05$ vs. DMSO (control de solvente); #, $p < 0.05$ vs. sita- / vildagliptin y §, $p < 0.05$ vs. saxa- / alogliptin.

La figura 10 muestra la función renal basada en el azúcar en sangre detectado después del tratamiento con linagliptina, telmisartán o la combinación versus placebo en animales tratados con STZ:

- 1) Ratones de control eNOS ko no diabéticos, placebo (natrosol) (n = 14)
- 2) Ratones diabéticos eNOS ko con tratamiento simulado, placebo (natrosol) (n = 17)
- 3) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Telmisartán (p.o.1 mg/kg) (n = 17)
- 4) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Linagliptina (p.o.3 mg/kg) (n = 14)
- 5) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Telmisartán (1 mg/kg) + Linagliptina (3 mg / kg) (n = 12).

La figura 11 muestra la razón albúmina/creatinina de animales no diabéticos versus diabéticos:

- 1) Ratones de control eNOS ko no diabéticos, placebo (natrosol) (n = 14)
- 2) ratones diabéticos eNOS ko con tratamiento simulado, placebo (natrosol) (n = 17)
- 3) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Telmisartán (n = 17)
- 4) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Linagliptina (p.o.3 mg / kg) (n = 14)
- 5) Ratones diabéticos eNOS ko tratados con Telmisartán (1 mg/kg) + Linagliptina (3 mg / kg) (n = 12).

La Fig. 12 muestra los resultados de un estudio en ratas que muestra los efectos de la combinación de telmisartán (Telmi) con linagliptina (BI 1356), y la monoterapia de temisartán (Telmi solo) o de linagliptina (BI 1356 solo) sobre la presión sanguínea en un modelo de la hipertrofia cardíaca inducida por hipertensión queda como resultado insuficiencia cardíaca. En la Fig. 12, entre el punto de tiempo 3 y el punto de tiempo 6, la primera línea desde arriba se refiere al placebo 2K1C (RR sistólico más alto), la segunda línea desde arriba se refiere a linagliptina, la línea en el medio se refiere a telmisartán, la segunda línea desde abajo se refiere al placebo simulado, y la primera línea desde abajo se refiere a telmisartán + linagliptina (RR sistólico más bajo).

La figura 13 es una tabla que muestra los resultados de un estudio en modelo de insuficiencia renal crónica en ratas que muestra los efectos de la linagliptina sobre los marcadores de fibrosis cardíaca y los marcadores de disfunción ventricular izquierda en el tejido cardíaco (TGF- β = factor de crecimiento transformante beta, TIMP = inhibidor de metaloproteinasa de tejido, Col1 α = colágeno tipo 1 alfa, Col3 α = colágeno tipo 3 alfa, BNP = péptido natriurético tipo B).

La Fig. 14 muestra los resultados de un estudio en ratones diabéticos eNOS knockout C57BL/6J como modelo de nefropatía diabética que es refractaria al tratamiento con ARB que muestra los efectos de la linagliptina y el telmisartán sobre la albuminuria.

Descripción detallada

El estrés oxidativo representa un desequilibrio entre la producción de especies de oxígeno reactivo (que incluyen radicales libres, que típicamente tienen un electrón desapareado basado en oxígeno o nitrógeno en sus orbitales externos y peróxidos) y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los intermediarios reactivos o reparar la lesión resultante. Las alteraciones en el estado redox normal de los tejidos pueden producir efectos tóxicos mediante la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo proteínas, lípidos y ácido nucleico/ADN. El estrés oxidativo puede dirigirse a muchos órganos (tales como vasos sanguíneos, ojos, corazón, piel, riñón, articulaciones, pulmón, cerebro, sistema inmune, hígado o múltiples órganos) y puede estar implicado en muchas enfermedades y afecciones. Los ejemplos de dichas enfermedades o afecciones asociadas con el estrés oxidativo incluyen aterosclerosis (por ejemplo, activación de plaquetas y formación de placas ateromatosas), disfunción endotelial, reestenosis, hipertensión, enfermedad vascular oclusiva periférica, lesiones de isquemia reperusión (por ejemplo, lesiones de isquemia y reperusión renal, hepática, cardíaca o cerebral), fibrosis (por ejemplo, fibrosis renal, hepática, cardíaca o pulmonar); degeneración macular, degeneración de la retina, cataratas, retinopatía; enfermedad cardíaca coronaria, isquemia, infarto de miocardio; psoriasis, dermatitis; enfermedad renal crónica, nefritis, insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis, nefropatía; artritis reumatoide, osteoartritis; asma, COPD, síndrome de insuficiencia respiratoria; ictus, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo; inflamaciones sistémicas crónicas, inflamación perivascular, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa; EHNA/EHNA; síndrome de fatiga crónica, síndrome de ovario poliquístico, sepsis, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipercolesterolemia,

hiperlipidemia, etc. Además de sus propiedades farmacológicas originales, ciertos fármacos usados clínicamente, incluyendo, sin limitación, agentes anti-hipertensión, bloqueantes del receptor de angiotensina y agentes anti-hiperlipidémicos, tales como estatinas, protegen a diversos órganos mediante mecanismos contra el estrés oxidativo.

- 5 A los pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar estrés oxidativo y/o vascular se les puede diagnosticar determinando marcadores del estrés oxidativo del paciente, tales como, por ejemplo, LDL oxidado, marcadores del estado inflamatorio (por ejemplo, interleucinas pro-inflamatorias) 8-OHdG, isoprostanos (por ejemplo, F2-isoprostanos, 8-iso-prostaglandina F2alfa), nitrotirosina, o N-carboximetil lisina (CML).

- 10 La disfunción endotelial, que comúnmente se evalúa clínicamente como una vasomoción dependiente del endotelio alterada (por ejemplo, desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción), es una discapacidad fisiológica de células endoteliales, las células que revisten la superficie interna de los vasos sanguíneos, arterias y venas, que impide que realicen sus funciones bioquímicas normales. Las células endoteliales normales están implicadas en la mediación de los procesos de coagulación, adhesión plaquetaria, función inmune, control de volumen y contenido de electrolitos de los espacios intravasculares y extravasculares. La disfunción endotelial está asociada con cambios proinflamatorios, pro-oxidativos y protrombóticos dentro de la pared arterial. Se cree que la disfunción endotelial es un acontecimiento clave en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y rigidez arterial, y precede a las complicaciones vasculares clínicamente evidentes. La disfunción endotelial tiene un significado de pronóstico para detectar la enfermedad vascular y predecir acontecimientos vasculares adversos. Los factores de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad/acontecimientos vasculares están asociados con la disfunción endotelial. La lesión endotelial también contribuye al desarrollo de lesión renal y/o daños en el riñón progresivos o crónicos, tales como, por ejemplo, fibrosis tubulointersticial, glomerulonefritis, micro- o macroalbuminuria, nefropatía y/o enfermedad renal crónica o insuficiencia renal. Existen pruebas de apoyo de que el estrés oxidativo no solo contribuye a la disfunción o daño endotelial, sino que también contribuye a la enfermedad vascular.

- 25 La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad común crónica y progresiva que surge de una compleja fisiopatología que implica los efectos endocrinos dobles de resistencia a la insulina y secreción de insulina deteriorada con la consecuencia de que no se cumplen las demandas requeridas para mantener los niveles de glucosa en el plasma en el intervalo normal. Esto conduce a hiperglucemia y sus complicaciones micro- y macrovasculares asociadas o lesiones crónicas, tales como, por ejemplo, nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones macrovasculares (por ejemplo, cardio- o cerebrovasculares). El componente de la enfermedad vascular juega un papel significativo, pero no es el único factor en el espectro de trastornos asociados con la diabetes. La alta frecuencia de complicaciones conduce a una reducción significativa de la expectativa de vida. La diabetes es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión en los adultos, insuficiencia renal y amputación en el mundo industrializado debido a las complicaciones inducidas por la diabetes, y está asociada con un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

- 35 Ciertos estudios aleatorios grandes han establecido que un control glucémico intenso y estricto durante las primeras fases de la diabetes (diagnóstico reciente de hasta 5 años) tiene efectos beneficiosos duraderos y reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto micro- como macrovasculares. Sin embargo, muchos pacientes con diabetes desarrollan complicaciones diabéticas a pesar de recibir un control glucémico intensificado.

- 40 Los datos epidemiológicos y prospectivos confirman una influencia a largo plazo del control metabólico precoz (diagnosticado recientemente hasta 5 años) sobre los resultados clínicos. Se ha descubierto que la hiperglucemia tiene efectos perjudiciales de larga duración tanto en la diabetes de tipo 1 como en la diabetes de tipo 2 y que el control glucémico, si no se comienza en una etapa muy temprana de la enfermedad o no se proporciona de forma intensa o estricta, puede no ser suficiente para reducir completamente las complicaciones. Además se ha descubierto que los episodios transitorios de hiperglucemia (por ejemplo, acontecimientos hiperglucémicos) pueden inducir cambios moleculares y que estos cambios pueden persistir o son irreversibles después del retorno a la normoglucemia. Colectivamente, estos datos sugieren que se almacenan memorias metabólicas precozmente en el transcurso de la diabetes y que, en ciertas condiciones diabéticas, pueden persistir el estrés oxidativo y/o vascular después de la normalización de la glucosa. Este fenómeno del entorno glucémico precoz y/o incluso la hiperglucemia transitoria, se recuerda con consecuencias clínicas en los órganos finales diana (por ejemplo, vasos sanguíneos, retina, riñón, corazón, extremidades) y se ha denominado recientemente "memoria metabólica".

- 50 Los mecanismos potenciales para propagar esta "memoria" son ciertos cambios epigenéticos, la glicación no enzimática de proteínas y lípidos celulares (por ejemplo, formación de productos finales de glicación avanzada), lipoproteínas aterogénicas modificadas oxidativamente y/o un exceso de especies de nitrógeno y oxígeno reactivo celulares (RONS), en particular originadas a nivel de las proteínas mitocondriales glicadas, que quizás actúan asociadas entre sí para mantener la señalización de estrés.

- 55 Las mitocondrias son una de las fuentes principales de especies de oxígeno reactivo (ROS) en las células. La disfunción mitocondrial aumenta la fuga de electrones y la generación de ROS a partir de la cadena respiratoria mitocondrial (MRC). Los altos niveles de glucosa y lípidos afectan negativamente a las actividades de enzimas del complejo MRC. Por ejemplo, la enzima NADPH oxidasa de la MRC genera superóxido a partir de NADPH en las células. Puede detectarse una mayor actividad de NADPH oxidasa en pacientes diabéticos.

Además, hay pruebas de que la superproducción de radicales libres, tales como por ejemplo especies de oxígeno reactivo (ROS), contribuye al estrés oxidativo y vascular después de la normalización de la glucosa y al desarrollo y/o mantenimiento de la memoria metabólica, y por lo tanto a la asociación de unificación entre hiperglucemia y efectos de memoria celular, tal como, por ejemplo, en la disfunción endotelial u otras complicaciones de la diabetes.

- 5 De esta manera, principalmente relacionados con el estrés oxidativo persistente (a largo plazo) inducido por o asociado con hiperglucemia (crónica, prematura o episodios transitorios), hay ciertas condiciones metabólicas en las que, incluso normalizando la glucemia, aún puede estar presente una activación persistente a largo plazo de muchas rutas implicadas en la patogénesis de las complicaciones diabéticas. Uno de los descubrimientos principales en el transcurso de la diabetes ha sido la demostración de que incluso en caso de normoglucemia e independientemente de los niveles glucémicos reales, puede ser evidente una superproducción de radicales libres. Por ejemplo, la disfunción endotelial (un marcador causante de complicaciones vasculares diabéticas) puede persistir después incluso de normalizar la glucemia. Sin embargo, hay pruebas de que la combinación de una terapia antioxidante con la normalización de la glucemia puede usarse para interrumpir prácticamente la disfunción endotelial.

- 10 Por lo tanto, el tratamiento del estrés oxidativo y/o vascular particularmente más allá del control glucémico, tal como mediante la reducción de especies reactivas celulares y/o de glicación (por ejemplo mediante la inhibición de la producción de radicales de nitrógeno y oxígeno libre), preferiblemente de forma independiente del estado glucémico, puede modular de forma beneficiosa, y reducir, bloquear o proteger frente al efecto de memoria de la hiperglucemia y reducir el riesgo de desarrollar, prevenir, tratar o retrasar el inicio de las complicaciones diabéticas a largo plazo, particularmente las que están asociadas o inducidas por el estrés oxidativo, en pacientes que lo necesiten.

- 15 El tratamiento de la diabetes de tipo 2 normalmente empieza con dieta y ejercicio, seguido de la monoterapia antidiabética oral, y aunque la monoterapia convencional inicialmente puede controlar la glucosa en la sangre en algunos pacientes, está asociada, sin embargo, con una alta tasa de fracaso secundario. Las limitaciones de la terapia con un solo agente para mantener el control glucémico se pueden superar, al menos en algunos pacientes y durante un periodo de tiempo limitado, combinando múltiples fármacos para lograr reducciones de la glucosa en la sangre que no pueden mantenerse con la terapia a largo plazo con un solo agente. Los datos disponibles dan soporte a la conclusión de que en la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2, la monoterapia actual fracasará y será necesario el tratamiento con múltiples fármacos.

- 20 Pero, debido a que la diabetes de tipo 2 es una enfermedad progresiva, incluso los pacientes con respuestas iniciales buenas a la terapia de combinación convencional, finalmente necesitarán un aumento de la dosificación u otro tratamiento con insulina, porque es muy difícil mantener estable el nivel de glucosa en la sangre durante un periodo de tiempo largo. Aunque la terapia de combinación que existe tiene la capacidad de potenciar el control glucémico, no carece de limitaciones (en especial con respecto a la eficacia a largo plazo). Además, las terapias tradicionales pueden presentar un mayor riesgo de efectos secundarios, tales como hipoglucemia o aumento de peso, que pueden comprometer su eficacia y aceptabilidad.

- 25 Así, para muchos pacientes, estas terapias con fármacos existentes dan como resultado el deterioro progresivo del control metabólico a pesar del tratamiento, y no controlan suficientemente el estado metabólico, en especial a largo plazo, y por lo tanto no pueden alcanzar y mantener el control glucémico en la fase avanzada o tardía de la diabetes de tipo 2, incluyendo la diabetes con control glucémico inadecuado a pesar de la medicación antidiabética oral o no oral, convencional.

- 30 Por lo tanto, aunque el tratamiento intensivo de la hiperglucemia puede reducir la incidencia de daños crónicos, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen estando inadecuadamente tratados, en parte debido a limitaciones en la eficacia a largo plazo, la tolerancia y la inconveniencia de la dosificación de las terapias antihiperglucémicas convencionales.

- 35 Esta alta incidencia de fallo terapéutico es un contribuyente principal a la alta proporción de complicaciones asociadas con hiperglucemia a largo plazo o lesiones crónicas (incluyendo complicaciones micro- y macrovasculares tales como, por ejemplo, nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cerebro- o cardiovasculares, tales como por ejemplo, infarto de miocardio, ictus o mortalidad o morbilidad vascular) en pacientes con diabetes de tipo 2.

- 40 Los fármacos antidiabéticos orales usados convencionalmente en la terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadida)) incluyen, sin estar restringidos a los mismos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas, glinidas e inhibidores de la α -glucosidasa.

Los fármacos antidiabéticos no orales (típicamente inyectados) usados convencionalmente en terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadida)) incluyen, sin estar restringidos a los mismos, GLP-1 o análogos de GLP-1, e insulina o análogos de insulina.

- 45 Sin embargo, el uso de estos agentes antidiabéticos o antihiperglucémicos convencionales se puede asociar con varios efectos adversos. Por ejemplo, la metformina se puede asociar con acidosis láctica o efectos secundarios gastrointestinales; las sulfonilureas, glinidas e insulina o análogos de insulina se pueden asociar con hipoglucemia y aumento de peso; las tiazolidinodionas se pueden asociar con edemas, fractura ósea, aumento de peso e

insuficiencia cardiaca/efectos cardiacos; y los bloqueantes de alfa-glucosidasa y análogos de GLP-1 o GLP-1 se pueden asociar con efectos adversos gastrointestinales (p. ej. dispepsia, flatulencia o diarrea, o náuseas o vómitos) y, lo que es más grave (pero raro)), pancreatitis.

Por lo tanto, sigue siendo necesario en la técnica proporcionar terapias antidiabéticas eficaces, seguras y tolerables.

- 5 Además, dentro de la terapia de la diabetes de tipo 2, existe la necesidad de tratar la afección eficazmente, evitando las complicaciones intrínsecas a la afección, y retrasando la progresión de la enfermedad, por ejemplo, para conseguir un efecto terapéutico beneficioso de larga duración.

- 10 Además, sigue siendo necesario que los tratamientos antidiabéticos no solo prevengan las complicaciones a largo plazo que se encuentran a menudo en las fases avanzadas de la enfermedad, sino que también sean una opción terapéutica en aquellos pacientes con diabetes que hayan desarrollado o tengan riesgo de desarrollar complicaciones, tales como insuficiencia renal.

Además, sigue siendo necesario proporcionar prevención o reducción de riesgo para los efectos adversos asociados con terapias antidiabéticas convencionales.

- 15 La enzima DPP-4 (dipeptidilpeptidasa IV), también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por conducir a la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de una serie de proteínas que tienen en su extremo N-terminal un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los agentes inhibidores de la DPP-4 interfieren con el nivel plasmático de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

- 20 Por ejemplo, se describen inhibidores de la DPP-4 y sus usos 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, WO 2007/014886; 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.

- 25 En el seguimiento del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c, el producto de la glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina, es de importancia excepcional. Puesto que su formación depende esencialmente de la concentración de azúcar en la sangre y del tiempo de vida de los eritrocitos, la concentración de HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en la sangre", refleja la concentración media de azúcar en la sangre de las 4-12 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuya concentración de HbA1c se haya controlado bien durante un tiempo largo mediante un tratamiento de diabetes más intensivo (es decir < 6,5% de la hemoglobina total en la muestra) están significativamente mejor protegidos de la microangiopatía diabética. Los tratamientos disponibles para la diabetes pueden dar al diabético una mejora media en su concentración de HbA1c del orden de 1,0-1,5%. Esta reducción de la concentración de HbA1c no es suficiente para llevar a todos los diabéticos al intervalo diana deseado de < 7,0%, preferiblemente < 6,5% y más preferiblemente < 6% de HbA1c.
- 30

- 35 En el alcance de esta invención, el control glucémico inadecuado o insuficiente significa, en particular, una afección en la que los pacientes presentan valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 7,0%, incluso más preferiblemente por encima de 7,5%, en especial por encima de 8%. Una realización de pacientes con control glucémico inadecuado o insuficiente incluye, sin estar limitado, pacientes que tienen un valor de HbA1c de 7,5 a 10% (o, en otra realización, de 7,5 a 11%). Una sub-realización especial de pacientes controlados de forma inadecuada se refiere a pacientes con poco control glucémico, incluyendo, pero sin limitar, pacientes que tienen un valor de HbA1c $\geq$ 9%.
- 40

- En el control glucémico, además de la mejora de la concentración de HbA1c, otros objetivos terapéuticos recomendados para pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 son la mejora de las concentraciones de glucosa en el plasma en ayunas (GPA) y de glucosa en el plasma posprandial (GPP) hasta normales o tan cerca de las normales como sea posible. Son intervalos diana deseados recomendados de glucosa preprandial en plasma (en ayunas) 70-130 mg/dL (ó 90-130 mg/dL) o <110 mg/dL, y de glucosa posprandial en plasma a las 2 horas <180 mg/dL o <140 mg/dL.
- 45

- En una realización, los pacientes con diabetes dentro del alcance de esta invención pueden incluir pacientes que no han sido tratados previamente con un fármaco antidiabético (pacientes sin tratamiento antidiabético previo). Por lo tanto, en una realización, las terapias descritas en la presente memoria se pueden usar en pacientes sin tratamiento previo. En otra realización, los pacientes con diabetes dentro del alcance de esta invención pueden incluir pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en fase avanzada o tardía (incluyendo pacientes en los que fracasa la terapia antidiabética convencional), tales como, p. ej. pacientes con control glucémico inadecuado que toman uno, dos o más fármacos antidiabéticos convencionales orales y/o no orales como se definen en la presente memoria, tales como p. ej., pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la (mono)terapia con metformina, un tiazolidinadiona (en particular pioglitazona), una sulfonilurea, una glinida, GLP-1 o análogo de GLP-1, insulina o análogo de insulina, o un inhibidor de α -glucosidasa, o a pesar de la terapia de combinación doble con metformina/sulfonilurea, metformina/tiazolidinadiona (en particular pioglitazona), sulfonilurea/inhibidor de α -glucosidasa, pioglitazona/sulfonilurea, metformina/insulina, pioglitazona/insulina o sulfonilurea/insulina. Por lo tanto,
- 50
- 55

en una realización, las terapias descritas en la presente memoria se pueden usar en pacientes que han probado la terapia, p. ej., con medicación antidiabética oral y/o no oral convencional de un fármaco o combinación doble o triple, como se menciona en la presente memoria.

5 Una realización adicional de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta invención se refiere a pacientes no elegibles para terapia con metformina, incluyendo

- pacientes para los que la terapia con metformina está contraindicada, por ejemplo pacientes que tienen una o más contraindicaciones frente a la terapia con metformina según la ficha técnica, tal como por ejemplo pacientes con al menos una contraindicación seleccionada de:

10 enfermedad renal, insuficiencia renal o disfunción renal (p. ej., como especifica la información del producto de la metformina aprobada localmente),

deshidratación,

insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda,

acidosis metabólica aguda o crónica, y

intolerancia hereditaria a la galactosa;

15 y

- pacientes que padecen uno o más efectos secundarios intolerables atribuidos a la metformina, particularmente efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina tales como, por ejemplo, pacientes que padecen al menos un efecto secundario gastrointestinal seleccionado de:

náuseas,

20 vómitos,

diarrea,

gas intestinal, e

incomodidad abdominal grave.

25 Una realización adicional de los pacientes diabéticos que se pueden tratar con las terapias de esta invención, puede incluir, sin estar limitado, aquellos pacientes diabéticos para los que la terapia con metformina normal no es adecuada, tales como p. ej. aquellos pacientes diabéticos que necesitan una terapia con metformina de dosis reducida, debido a una menor tolerancia, intolerancia o contraindicación frente a la metformina, o debido a una función renal deteriorada/reducida (levemente) (incluyendo pacientes mayores, tales como p. ej., ≥ 60 -65 años).

30 Otra realización de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta invención se refiere a pacientes que tienen enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal leve, moderada y grave), por ejemplo, como lo sugieren los niveles elevados de creatinina en el suero (por ejemplo, niveles de creatinina en el suero por encima del límite superior normal para su edad, por ejemplo ≥ 130 -150 $\mu\text{mol/l}$, o $\geq 1,5$ mg/dL (≥ 136 $\mu\text{mol/l}$) en hombres y $\geq 1,4$ mg/dL (≥ 124 $\mu\text{mol/l}$) en mujeres) o un aclaramiento de creatinina anormal (por ejemplo, tasa de filtración glomerular (GFR) ≤ 30 -60 ml/min).

35 En este contexto, como ejemplo más detallado, un aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $\leq 1,7$ mg/dL en hombres y de $\leq 1,5$ mg/dL en mujeres), por ejemplo, puede sugerir insuficiencia renal leve; puede sugerir una insuficiencia renal moderada, por ejemplo, un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $> 1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dL en hombres y de $> 1,5$ a $\leq 2,5$ mg/dL en mujeres); y puede sugerir una disfunción renal grave, por ejemplo, un aclaramiento de creatinina de < 30 ml/min (aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina sérica de $> 3,0$ mg/dL en hombres y de $> 2,5$ mg/dL en mujeres). Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal requieren diálisis (por ejemplo, hemodiálisis o diálisis peritoneal).

40 Para otro ejemplo más detallado, los pacientes con enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal, incluyen pacientes con insuficiencia o disfunción renal crónica, que se pueden estratificar de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (GFR, ml/min/1,73 m²) en 5 fases de la enfermedad: fase 1 caracterizada por la GFR normal ≥ 90 y además albuminuria persistente o enfermedad renal estructural o hereditaria conocida; fase 2 caracterizada por una reducción leve de la GFR (GFR 60-89) que describe insuficiencia renal leve; fase 3 caracterizada por una reducción moderada de la GFR (GFR 30-59) que describe insuficiencia renal moderada; fase 4 caracterizada por una reducción grave de la GFR (GFR 15-29) que describe insuficiencia renal grave; y fase terminal 5 caracterizada por requerir diálisis o GFR < 15 que describe insuficiencia renal establecida (enfermedad renal en fase terminal, ERSD).

50

Una realización adicional de pacientes diabéticos con el significado de esta descripción se refiere a pacientes con diabetes de tipo 2 con o en riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas micro- o macrovasculares, tales como, por ejemplo, las descritas en el presente documento (por ejemplo, los pacientes en riesgo descritos como se indica a continuación).

- 5 Una realización adicional de pacientes diabéticos dentro del alcance de esta descripción se refiere a pacientes con diabetes de tipo 2 con o con riesgo de desarrollar complicaciones renales, tales como nefropatía diabética (incluyendo insuficiencia renal crónica y progresiva, albuminuria, proteinuria, retención de líquidos en el cuerpo (edema) y/o hipertensión).

- 10 Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden tratarse con las terapias de esta descripción pueden incluir, sin limitación, los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen o están en riesgo de desarrollar complicaciones de la retina, tales como retinopatía diabética.

- 15 Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden tratarse con las terapias de esta descripción pueden incluir, sin limitación, los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen o con riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, ictus isquémico o hemorrágico y/o enfermedad oclusiva arterial periférica.

Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden tratarse con las terapias de esta descripción pueden incluir, sin limitación, los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen o con riesgo de enfermedades o acontecimientos cardio- o cerebrovasculares (tales como, por ejemplo, los pacientes con riesgo cardiovascular descritos en el presente documento).

- 20 Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden tratarse con las terapias de esta descripción pueden incluir, sin limitación, los pacientes con diabetes (especialmente diabetes de tipo 2) con edad avanzada y/o con diabetes avanzada, tales como, por ejemplo, pacientes en tratamiento con insulina, pacientes con una terapia oral antidiabética triple, pacientes con acontecimientos cardio- y/o cerebrovasculares preexistentes y/o pacientes con una duración de la enfermedad prolongada (por ejemplo, ≥ 5 a 10 años).

- 25 Una realización adicional de los pacientes con diabetes que pueden tratarse con las terapias de esta descripción pueden incluir, sin limitación, los pacientes con diabetes (especialmente pacientes con diabetes de tipo 2) con uno o más factores de riesgo cardiovasculares seleccionados entre A), B), C) y D):

- 30 A) enfermedad vascular previa o existente (tal como, por ejemplo, infarto de miocardio (por ejemplo silencioso o no silencioso), arteriopatía coronaria, intervención coronaria percutánea, injerto de bypass de arteria coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, NYHA de clase I o II, por ejemplo, función del ventrículo izquierdo $<40\%$), o enfermedad oclusiva arterial periférica),

B) lesión en órgano final relacionada con el sistema vascular (tal como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía, alteración de la función renal, enfermedad renal crónica y/o micro- o macroalbuminuria),

C) edad avanzada (tal como, por ejemplo, edad ≥ 60 -70 años), y

- 35 D) uno o más factores de riesgo cardiovasculares seleccionados entre

- diabetes mellitus de tipo 2 avanzada (tal como, por ejemplo, > 10 años de duración),
- hipertensión (tal como, por ejemplo, $> 130/80$ mmHg, o presión sanguínea sistólica >140 mmHg o sometido al menos a un tratamiento para reducir la presión sanguínea),
- consumo diario de cigarrillos en la actualidad,
- 40 - dislipidemia (tal como, por ejemplo, dislipidemia aterogénica, lipemia posprandial o alto nivel de colesterol LDL (por ejemplo, colesterol LDL ≥ 130 -135 mg/dL), bajo nivel de colesterol HDL (por ejemplo, <35 -40 mg/dL en hombres o <45 -50 mg/dL en mujeres) y/o alto nivel de triglicéridos (por ejemplo >200 -400 mg/dL) en la sangre, o con al menos un tratamiento para la anomalía de lípidos),
- obesidad (tal como, por ejemplo, obesidad abdominal y/o visceral o índice masa corporal ≥ 45 kg/m²),
- 45 - edad ≥ 40 y ≤ 80 años,
- síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, y
- hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome de ovario poliquístico, apnea del sueño o historia familiar de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado.

- 50 En ciertas realizaciones, los pacientes que pueden ser susceptibles a las terapias de esta descripción pueden tener o están en riesgo de tener una o más de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones: diabetes tipo 1,

diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT) , alteración de la glucosa en sangre en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia posabsorbente, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), sobrepeso, obesidad, dislipidemia (incluyendo, por ejemplo, dislipidemia aterogénica), hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperNEFA-emia, lipemia postprandial, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), síndrome de ovario poliquístico, hiperuricemia, síndrome metabólico, nefropatía, micro o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o de la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, isquemia tisular, pie diabético o úlcera diabética, aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía (incluyendo, p. ej. cardiomiopatía urémica), insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular, accidente cerebrovascular, isquemia (renal, cardíaca, cerebral o hepática), lesiones por isquemia/reperfusión, (renal, cardíaca, cerebral o hepática) fibrosis, (renal, cardíaca, cerebral o hepático) remodelación vascular; una enfermedad diabética, especialmente diabetes tipo 2, prefiriéndose la diabetes melitudo mellitus (por ejemplo, como enfermedad subyacente).

En una realización adicional, los pacientes que pueden ser susceptibles a las terapias de esta descripción tienen una enfermedad diabética, especialmente diabetes mellitus tipo 2, y pueden tener o están en riesgo de tener una o más de otras enfermedades, trastornos o afecciones, tales como p. ej. seleccionada de las mencionadas inmediatamente arriba.

Dentro del alcance de la presente descripción, ahora se ha descubierto que ciertos inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas (por ejemplo seleccionadas entre las descritas anteriormente en el presente documento), así como combinaciones farmacéuticas, composiciones o usos combinados de acuerdo con esta invención de dichos inhibidores de DPP-4 como se definen en el presente documento, tienen propiedades que hacen que sean adecuados para los fines de esta invención y/o para satisfacer una o más de las necesidades anteriores.

Por lo tanto, la presente descripción se refiere a cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356), para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356), en combinación con metformina, para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356), en combinación con pioglitazona, para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356), en combinación con telmisartán, para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356), para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356) y metformina, para uso en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un cierto inhibidor de DPP-4 como se define en el presente documento, preferiblemente linagliptina (BI 1356) y pioglitazona, para usar en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a una combinación que comprende cierto inhibidor de DPP-4 (particularmente BI 1356) y una o más sustancias activas distintas seleccionadas entre las mencionadas en el presente documento, por ejemplo, seleccionadas entre otras sustancias antidiabéticas, sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en sangre, sustancias activas que reducen el nivel de lípidos en sangre, sustancias activas que elevan el nivel de HDL en sangre, sustancias activas que reducen la presión sanguínea, sustancias activas que están indicadas en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad, agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes y agentes protectores del endotelio vascular, por ejemplo, cada uno como se describe en el presente documento; particularmente para uso simultáneo, separado o secuencial en las terapias descritas en el presente documento.

La presente descripción se refiere además a una combinación que comprende cierto inhibidor de DPP-4 (particularmente BI 1356) y uno o más antidiabéticos distintos seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-gamma, un

inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina y GLP-1 o un análogo de GLP-1, particularmente para uso simultáneo, separado o secuencial en las terapias descritas en el presente documento, opcionalmente en combinación con telmisartán.

La presente descripción se refiere además a un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con ellas (por ejemplo complicaciones diabéticas) que comprende la administración combinada (por ejemplo, simultánea, separada o secuencial) de una cantidad eficaz de uno o más antidiabéticos distintos seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina y GLP-1 o un análogo de GLP-1, y una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 (particularmente BI 1356) como se define en el presente documento y, opcionalmente, de una cantidad eficaz de telmisartán, al paciente (particularmente paciente humano) que lo necesita, tal como, por ejemplo, un paciente como se describe en el presente documento, incluyendo grupos de pacientes con riesgo.

La presente descripción se refiere además a terapias o métodos terapéuticos descritos en este documento, tales como p.ej. un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y/o afecciones relacionadas con ellas (por ejemplo, complicaciones diabéticas), que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina (BI 1356) y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, como, p.ej., antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidindiona, un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina, y GLP-1 o un análogo de GLP-1, y/o telmisartán, al paciente (particularmente paciente humano) que lo necesite, como, p.ej., un paciente como se describe aquí (p.ej., un paciente en riesgo como se describe aquí).

La presente descripción se refiere además a terapias o métodos terapéuticos descritos en este documento, tales como, p.ej., un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y/o afecciones relacionadas con ellas (p.ej., complicaciones diabéticas), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina (BI 1356) al paciente (particularmente paciente humano) que lo necesite, como, p.ej., un paciente como se describe en este documento, incluido un paciente en riesgo (particularmente un paciente con o en riesgo de enfermedades o eventos cardiovasculares o cerebrovasculares y/o con o en riesgo de enfermedades renales) como se describe en este documento.

La presente descripción se refiere además a terapias o métodos terapéuticos descritos en este documento, tales como, p.ej., un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y/o afecciones relacionadas con ellas (p.ej., complicaciones diabéticas), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina (BI 1356) y metformina al paciente (particularmente paciente humano) que lo necesita, como, p. ej., un paciente como se describe en este documento, incluido un paciente en riesgo (particularmente un paciente con o en riesgo de enfermedades o eventos cardiovasculares o cerebrovasculares) como se describe en este documento.

La presente descripción se refiere además a terapias o métodos terapéuticos descritos en este documento, tales como, p.ej., un método para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y/o afecciones relacionadas con ellas (por ejemplo, complicaciones diabéticas), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina (BI 1356) y telmisartán al paciente (particularmente paciente humano) que lo necesita, como, p. ej., un paciente como se describe en el presente documento, incluido un paciente en riesgo (particularmente un paciente con o en riesgo de enfermedades o eventos cardiovasculares o cerebrovasculares y/o en riesgo de enfermedades renales) como se describe en el presente documento.

Los ejemplos de dichos trastornos metabólicos o enfermedades susceptibles de tratamiento por la terapia de esta descripción, particularmente en los pacientes que tienen o están riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular y/o renal, pueden incluir, sin limitación, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa sanguínea en ayunas (ITGA), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia posabsorptiva, diabetes autoinmune latente del adulto (DALA), sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperNEFA-emia, lipemia posprandial, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, síndrome de ovario poliquístico y/o síndrome metabólico

La presente descripción se refiere además a al menos uno de los siguientes métodos:

- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica, tal como por ejemplo diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa sanguínea en ayunas (ITGA), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia posabsorptiva, diabetes autoinmune latente del adulto (DALA), sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperNEFA-emia, lipemia posprandial, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, síndrome de ovario poliquístico y/o síndrome metabólico;

- mejorar y/o mantener el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial, la glucosa plasmática posabsorción y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
 - prevenir, ralentizar, retrasar o revertir el avance desde la prediabetes, intolerancia a la glucosa (ITG), intolerancia a la glucosa en ayunas (ITGA), resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;
 - prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, ralentizar la progresión, retrasar o tratar complicaciones de la diabetes mellitus tales como enfermedades micro- y macrovasculares, tales como, por ejemplo, nefropatía, micro- o macroalbuminuria, proteinuria, retinopatía, cataratas, neuropatía, deterioro del aprendizaje o la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardio- o cerebrovasculares, disfunción endotelial, isquemia de tejidos, pie diabético o úlcera, aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía (incluyendo, por ejemplo, cardiomiopatía urémica), insuficiencia cardiaca, trastornos del ritmo cardiaco, reestenosis vascular y/o ictus;
 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento del peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o grasa corporal;
 - 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, conservar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o estimular y/o restablecer o proteger la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluyendo esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o fibrosis hepática (tal como p. ej. prevenir, ralentizar el avance, retrasar, atenuar, tratar o revertir la esteatosis hepática, inflamación (hepática) y/o acumulación anormal de grasa hepática);
 - prevenir, ralentizar el avance, retrasar o tratar la diabetes de tipo 2 en la que fracasa la monoterapia o terapia de combinación antidiabética convencional;
 - lograr una reducción en la dosis del medicamento antidiabético convencional necesaria para el efecto terapéutico adecuado;
 - reducir el riesgo de efectos adversos asociados con la medicación antidiabética convencional (por ejemplo, hipoglucemias y/o aumento de peso); y/o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesita (tal como, por ejemplo, un paciente como se describe en el presente documento, especialmente un paciente con diabetes de tipo 2),
- particularmente
- en un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar estrés oxidativo, estrés vascular y/o disfunción endotelial, o enfermedades o afecciones relacionadas o asociadas con los mismos, o
 - en un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o renal (tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, ictus o enfermedad oclusiva arterial periférica y/o retinopatía diabética, micro- o macroalbuminuria, o insuficiencia renal aguda o crónica), o
 - en un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados entre A), B), C) y D):
 - A) enfermedad vascular previa o existente (tal como, por ejemplo, infarto de miocardio (por ejemplo silencioso o no silencioso), arteriopatía coronaria, intervención coronaria percutánea, injerto de bypass de arteria coronaria, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardiaca congestiva (por ejemplo, NYHA de clase I o II, por ejemplo, función del ventrículo izquierdo <40%), o enfermedad oclusiva arterial periférica),
 - B) lesión en órgano final relacionada con el sistema vascular (tal como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía, alteración de la función renal, enfermedad renal crónica y/o micro- o macroalbuminuria),
 - C) edad avanzada (tal como, por ejemplo, edad ≥ 60-70 años), y
 - D) uno o más factores de riesgo cardiovascular seleccionados entre
 - diabetes mellitus de tipo 2 avanzada (tal como, por ejemplo, > 10 años de duración),
 - hipertensión (tal como, por ejemplo, > 130/80 mmHg, o presión sanguínea sistólica >140 mmHg o sometido

al menos a un tratamiento para reducir la presión sanguínea),

- consumo diario de cigarrillos en la actualidad,
- dislipidemia (tal como, por ejemplo, dislipidemia aterogénica, lipemia posprandial o alto nivel de colesterol LDL (por ejemplo, colesterol LDL ≥ 130 -135 mg/dL), bajo nivel de colesterol HDL (por ejemplo, < 35 -40 mg/dL en hombres o < 45 -50 mg/dL en mujeres) y/o alto nivel de triglicéridos (por ejemplo > 200 -400 mg/dL) en la sangre, o con al menos un tratamiento para la anomalía de lípidos),
- obesidad (tal como, por ejemplo, obesidad abdominal y/o visceral o índice masa corporal ≥ 45 kg/m²),
- edad ≥ 40 y ≤ 80 años,
- síndrome metabólico, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, e
- hiperuricemia, disfunción eréctil, síndrome de ovario poliquístico, apnea del sueño o historia familiar de enfermedad vascular o cardiomiopatía en un pariente de primer grado;

comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cierto inhibidor de DPP-4, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticas, como se describe en el presente documento.

- 15 Otros aspectos de la presente invención se harán evidentes para el experto en la técnica a partir de las observaciones anteriores y siguientes (incluyendo los ejemplos y reivindicaciones).

Los aspectos de la presente invención, en particular los compuestos farmacéuticos, composiciones, combinaciones, métodos y usos, se refieren a inhibidores de DPP-4 como se ha definido anteriormente y posteriormente en el presente documento.

- 20 Un inhibidor de DPP-4 dentro del significado de la presente invención incluye, pero sin limitación, cualquiera de los agentes inhibidores de DPP-4 mencionados en esta solicitud y de aquí en adelante en la presente invención, preferiblemente agentes inhibidores de DPP-4 que son activos por vía oral.

- 25 Una realización de esta descripción se refiere a un inhibidor de la DPP-4 para usar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas (en particular, diabetes mellitus de tipo 2) en pacientes con diabetes de tipo 2, en la que dichos pacientes además padecen enfermedad renal, disfunción renal o insuficiencia renal, particularmente caracterizada porque dicho inhibidor de la DPP-4 se administra a dichos pacientes con los mismos niveles de dosis que a los pacientes con función renal normal, así, por ejemplo dicho inhibidor de la DPP-4 no requiere la disminución del ajuste de la dosis para la función renal deteriorada.

- 30 Por ejemplo, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta invención (en especial uno que pueda ser adecuado para pacientes con función renal deteriorada) puede ser un inhibidor de la DPP-4, el cual y cuyos metabolitos activos tengan preferiblemente una ventana terapéutica relativamente amplia (por ejemplo, aproximadamente > 100 veces) y/o, especialmente que se eliminen principalmente mediante metabolismo hepático o excreción biliar (preferiblemente sin añadir carga adicional al riñón).

- 35 En un ejemplo más detallado, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta invención (en especial uno que pueda ser adecuado para pacientes con función renal deteriorada) puede ser un inhibidor de la DPP-4 administrado por vía oral, el cual tenga una ventana terapéutica relativamente amplia (por ejemplo, aproximadamente > 100 veces) (preferiblemente un perfil de seguridad comparable con el placebo) y/o reúna una o más de las siguientes propiedades farmacocinéticas (preferiblemente en sus niveles de dosis orales terapéuticas):

- El inhibidor de la DPP-4 se excreta sustancialmente o en su mayor parte por el hígado (por ejemplo, $> 80\%$ o incluso $> 90\%$ de la dosis oral administrada) y/o la excreción renal para dicho inhibidor no representa una ruta de eliminación sustancial o es sólo minoritaria (por ejemplo $< 10\%$, preferiblemente $< 7\%$, de la dosis oral administrada medida, por ejemplo, siguiendo la eliminación de una dosis oral de sustancia con carbono radiomarcado (¹⁴C));
- El inhibidor de la DPP-4 se excreta en su mayor parte inalterado en forma del fármaco original (por ejemplo, con una media de $> 70\%$, o $> 80\%$ o, preferiblemente 90% de la radiactividad excretada en orina y heces después de la dosificación oral de sustancia con carbono radiomarcado (¹⁴C)), y/o se elimina en una medida no sustancial o sólo minoritaria mediante el metabolismo (por ejemplo, $< 30\%$, o $< 20\%$ o, preferiblemente, 10%);
- El o los metabolitos (principales) del inhibidor de la DPP-4 son farmacológicamente inactivos. De modo, por ejemplo, que el metabolito principal no se une a la enzima diana DPP-4 y, opcionalmente, se elimina rápidamente en comparación con el compuesto original (por ejemplo, con una semivida terminal del metabolito de ≤ 20 h o, preferiblemente, $\leq$ aproximadamente 16 h, tal como, por ejemplo, 15,9 h).

En una realización, el metabolito (principal) en el plasma (que puede ser farmacológicamente inactivo) de un inhibidor de la DPP-4 que tiene un sustituyente 3-amino-piperidin-1-ilo es dicho derivado cuando el grupo amino del resto 3-amino-piperidin-1-ilo se sustituye por un grupo hidroxilo para formar el resto 3-hidroxi-piperidin-1-ilo (p. ej. el resto 3-(S)-hidroxi-piperidin-1-ilo, que se forma por inversión de la configuración del centro quiral).

- 5 Otras propiedades de un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta descripción pueden ser una o más de las siguientes: Alcance rápido del estado estacionario (por ejemplo, alcanzando niveles plasmáticos en estado estacionario ($> 90\%$ de la concentración en plasma en estado estacionario) entre el segundo y el quinto día de tratamiento con concentraciones de dosis orales terapéuticas), poca acumulación (por ejemplo, con una tasa de acumulación media $R_{A,AUC} \leq 1,4$ con niveles de dosis orales terapéuticas) y/o conservación de un efecto de larga duración sobre la inhibición de DPP-4, preferiblemente cuando se usa una vez al día (por ejemplo, con inhibición de DPP-4 casi completa ($> 90\%$) en niveles de dosis orales terapéuticas, $> 80\%$ de inhibición durante un intervalo de 24 h después de la toma una vez al día de dosis de fármaco oral terapéutica), reducción significativa de las fluctuaciones de la glucosa sanguínea posprandial a las 2 h en $\geq 80\%$ (ya el primer día de terapia) en niveles de dosis terapéuticas, y estando la cantidad acumulada de compuesto original inalterado excretada en la orina el primer día por debajo del 1% de la dosis administrada y aumentando a no más de aproximadamente 3-6% en el estado estacionario.

- Así, por ejemplo, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque dicho inhibidor de la DPP-4 tiene una ruta de excreción principalmente no renal, es decir, dicho inhibidor de la DPP-4 no es excretado sustancialmente o solo en pequeña medida (p. ej. $< 10\%$, preferiblemente $< 7\%$, p. ej. aproximadamente 5 % de la dosis oral administrada, preferiblemente de la dosis oral terapéutica) por el riñón (medido, por ejemplo, siguiendo la eliminación de la dosis oral de una sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)).

Además, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta descripción puede caracterizarse porque dicho inhibidor de DPP-4 es excretado sustancialmente o principalmente a través del hígado o las heces (medido, por ejemplo, siguiendo la eliminación de una dosis oral de sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)).

- 25 Además, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta descripción puede caracterizarse porque:

dicho inhibidor de la DPP-4 se excreta principalmente inalterado como fármaco parental (por ejemplo, con una media de $> 70\%$, o $> 80\%$, o preferiblemente 90% de radiactividad excretada en orina y heces después de la administración oral de una sustancia con carbono radiomarcado (^{14}C)),

dicho inhibidor de la DPP-4 se elimina en una medida no sustancial o sólo minoritaria por medio del metabolismo, y/o

- 30 el metabolito principal de dicho inhibidor de la DPP-4 es farmacológicamente inactivo o tiene una ventana terapéutica relativamente amplia.

Además, un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con esta descripción se puede caracterizar porque:

- dicho inhibidor de la DPP-4 no deteriora significativamente la función glomerular y/o tubular de un paciente con diabetes de tipo 2 con insuficiencia renal crónica (p. ej., insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal terminal), y/o

dichos niveles mínimos de inhibidor de la DPP-4 en el plasma sanguíneo de los pacientes con diabetes de tipo 2 con insuficiencia renal leve o moderada son comparables con los niveles en pacientes con función renal normal,

y/o

- 40 dicho inhibidor de la DPP-4 no requiere que se ajuste la dosis en un paciente con diabetes de tipo 2 con función renal deteriorada (p. ej., insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal terminal, preferiblemente independientemente de la fase de la insuficiencia renal).

Además, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta invención se puede caracterizar porque:

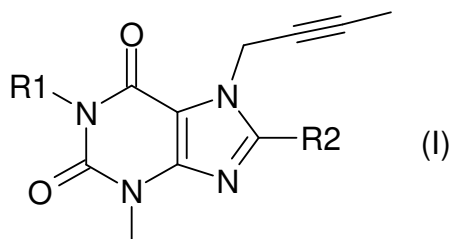
dicho inhibidor de la DPP-4 proporciona su dosis eficaz mínima con la dosis que produce $>50\%$ de inhibición de la actividad de la DPP-4 en el mínimo (24 h después de la última dosis) en $>80\%$ de los pacientes y/o

- 45 dicho inhibidor de la DPP-4 proporciona su dosis terapéutica completa con la dosis que produce $>80\%$ de inhibición de la actividad de la DPP-4 en el mínimo (24 h después de la última dosis) en $>80\%$ de los pacientes.

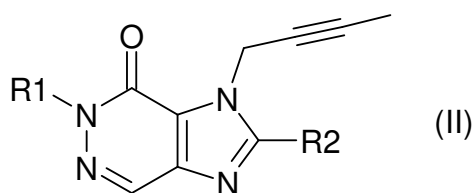
Además, un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con esta invención se puede caracterizar porque es adecuado para usar en pacientes con diabetes de tipo 2 a los que se ha diagnosticado insuficiencia renal y/o que tienen riesgo de desarrollar complicaciones renales, p. ej., pacientes con o que tienen riesgo de nefropatía diabética (incluyendo insuficiencia renal crónica y progresiva, albuminuria, proteinuria, retención de líquidos en el cuerpo (edema) y/o hipertensión.

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

cualquier inhibidor de la DPP-4 de
fórmula (I)

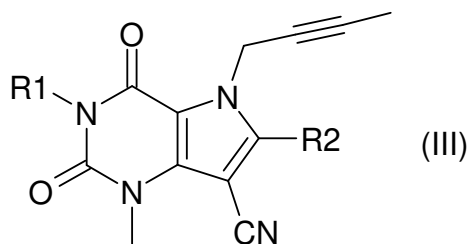


o fórmula (II)

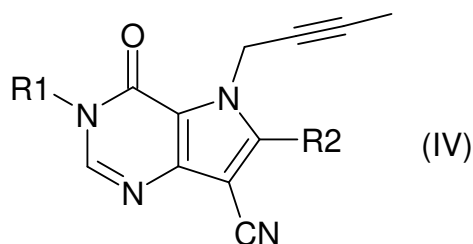


5

o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)

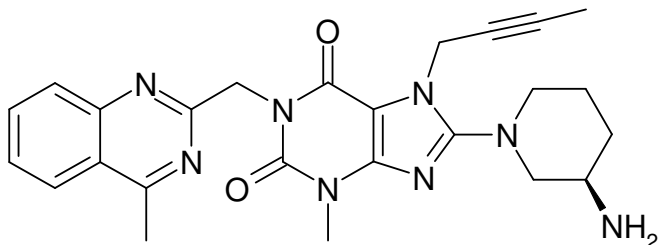


10 en las que **R1** indica ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** indica 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino,

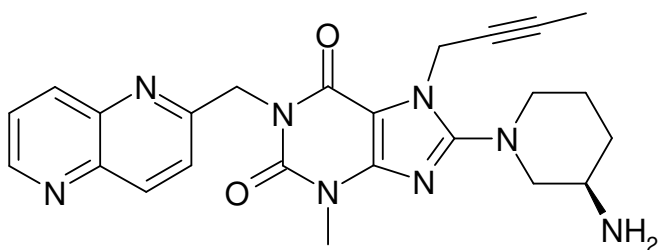
o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 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:

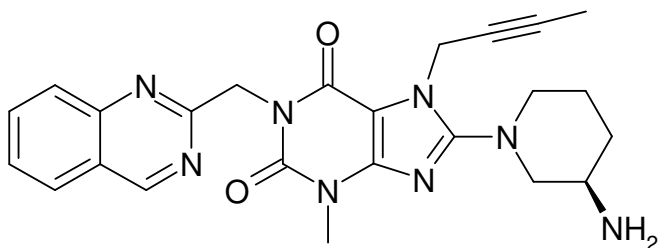
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):



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

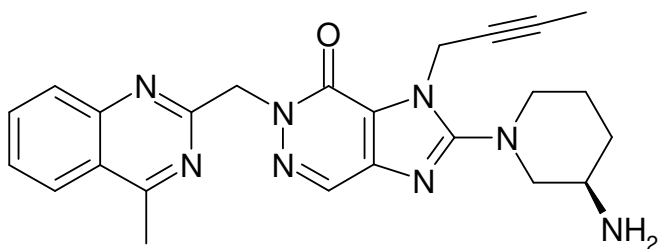


- 1-[(Quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):

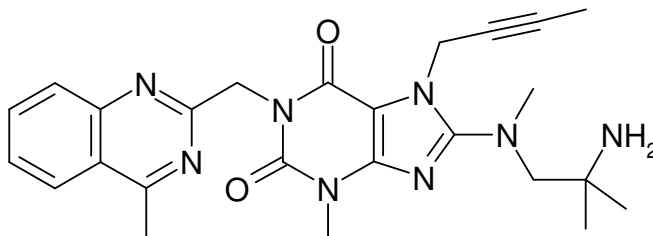


10

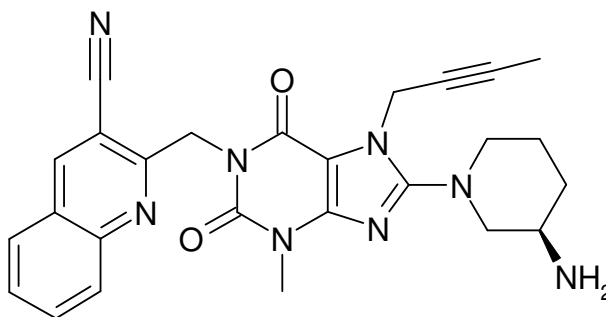
- 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con el documento WO 2004/050658, ejemplo 136):



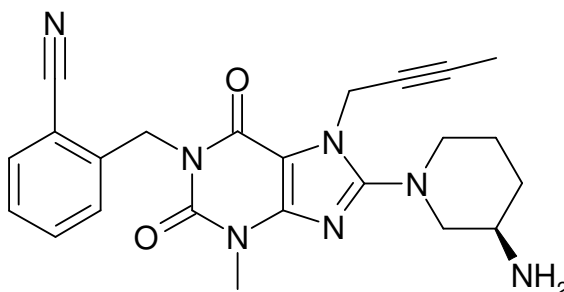
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metilpropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



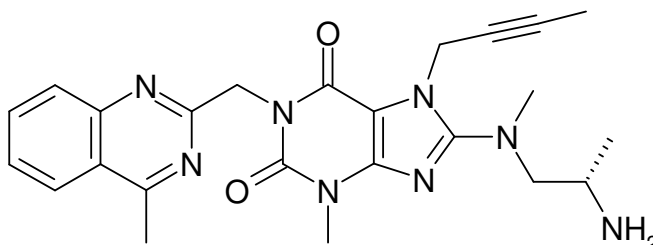
- 5
- 1-[(3-Ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):



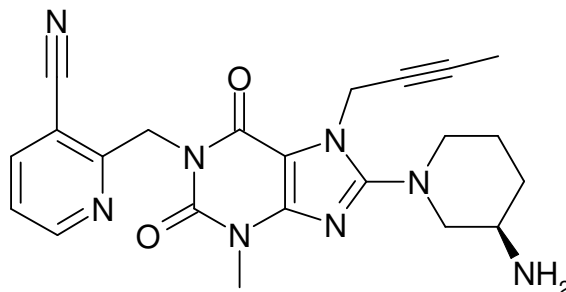
- 1-(2-Ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



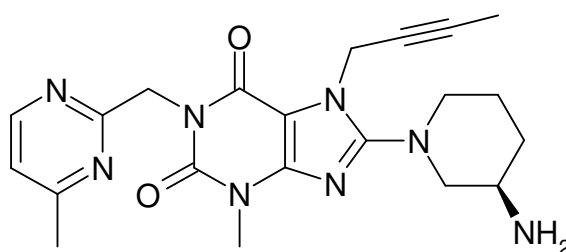
- 10
- 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-aminopropil)metilamino]xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



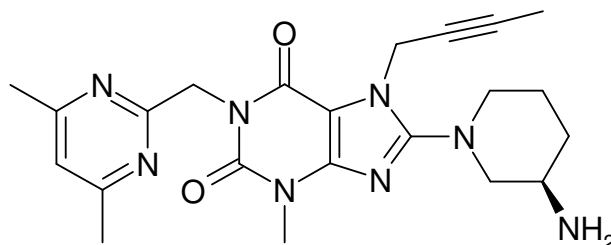
- 1-[(3-Ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



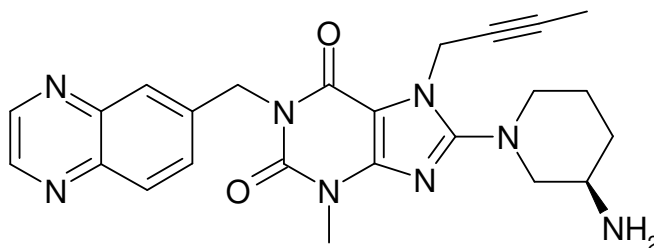
- 5
- 1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((-3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 1-[(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento 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 con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(83)).



- 15
- Estos inhibidores de la DPP-4 se distinguen de inhibidores de la 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 o mejoras terapéuticas inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Se describe su preparación en las publicaciones mencionadas.

- 20
- Un inhibidor de la DPP4 más preferido entre los inhibidores de la DPP4 antes mencionados de la realización **A** de esta descripción es la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en particular la base libre de la misma (que también se conoce como linagliptina o BI 1356).

Un inhibidor de la DPP-4 particularmente preferido en la presente descripción es la linagliptina. El término "linagliptina" como se usa en la presente memoria se refiere a la linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma, preferiblemente linagliptina se refiere a la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina. Se describen formas cristalinas en el documento WO 2007/128721. En los documentos WO 2004/018468 y WO 2006/048427, por ejemplo, se describen métodos para la fabricación de linagliptina. La linagliptina se distingue de los inhibidores de la DPP-4 estructuralmente comparables, porque combina una potencia excepcional y un efecto de larga duración con propiedades farmacológicas favorables, selectividad del receptor y un perfil favorable de efectos secundarios o logra inesperadas ventajas terapéuticas o mejoras en la monoterapia o terapia de combinación doble o triple.

Para evitar cualquier duda, la descripción de cada uno de los documentos anteriores y los siguientes citados antes en relación con los inhibidores de la DPP-4 especificados, se incorpora específicamente en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Dentro de esta descripción debe entenderse que las combinaciones, composiciones o usos combinados según esta descripción pueden contemplar la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes o ingredientes activos.

En este contexto, "combinación" o "combinados" dentro del significado de esta descripción pueden incluir, sin limitación, formas fijadas y no fijadas (por ejemplo, libres) (incluyendo kits) y usos, tales como por ejemplo el uso simultáneo, secuencial o separado de los componentes o ingredientes.

La administración combinada de esta descripción puede tener lugar administrando los componentes o ingredientes activos juntos, tal como p. ej., administrándolos simultáneamente en una o en dos formulaciones o formas de dosificación separadas. Alternativamente, la administración puede tener lugar administrando los componentes o ingredientes activos de forma secuencia, tal como p. ej. sucesivamente en dos formulaciones o formas de dosificación separadas.

Para la terapia de combinación de esta descripción los componentes o ingredientes activos se pueden administrar por separado (lo que implica que se formulan por separado) o se pueden formular juntos (lo que implica que se formulan en la misma preparación o en la misma forma de dosificación). Por tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente descripción puede ser antes, al mismo tiempo o después de la administración del otro elemento de la combinación.

Salvo que se indique lo contrario, la terapia de combinación se puede referir a terapia de primera línea, de segunda línea o de tercera línea, terapia de combinación inicial o añadida o terapia de sustitución.

Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis de los agentes inhibidores de la DPP-4 según la realización **A** de esta descripción son conocidos para el especialista en la técnica. Ventajosamente, los agentes 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, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria. Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 ó WO 2005/110999, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria. 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 ó WO 2008/017670, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria. Se describe la preparación de los agentes inhibidores de DPP-4 que se han mencionado específicamente en lo que antecede en la presente memoria en las publicaciones mencionadas en relación con ellos. En los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria en su totalidad, se describen modificaciones de cristales polimorfos y formulaciones de inhibidores particulares de la DPP-4, respectivamente. Se describen formulaciones de inhibidores de la DPP-4 particulares con metformina u otras copartícipes de combinación en el documento WO 2009/121945, cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad.

Las cantidades típicas de la combinación fija doble por unidad de dosificación (comprimido) de linagliptina/metformina LI (liberación inmediata) son 2,5/500 mg, 2,5/850 mg y 2,5/1000 mg, que se pueden administrar 1-3 veces al día, en particular dos veces al día.

Las cantidades típicas de la combinación fija doble por unidad de dosificación (comprimido) de linagliptina/metformina XR (liberación prolongada) son 5/500 mg, 5/1000 mg y 5/1500 mg (cada comprimido) o 2,5/500 mg, 2,5/750 mg y 2,5/1000 mg (cada dos comprimidos), que pueden administrarse 1-2 veces al día, particularmente una vez al día, y preferiblemente se toman por la mañana junto con la comida.

La presente descripción proporciona además un inhibidor de la DPP-4 como se define en la presente memoria, para usar en la terapia de combinación (añadida o inicial) con metformina (p. ej. en una cantidad diaria total de 500 a 2000 mg de hidrocloreto de metformina, tal como p. ej. 500 mg, 850 mg o 1000 mg una o dos veces al día).

- Para la aplicación farmacéutica en vertebrados de sangre caliente, particularmente en seres humanos, los compuestos de esta descripción normalmente se usan en dosificaciones de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,01-15 mg/kg o 0,1-15 mg/kg, en todos los casos 1 a 4 veces al día. Con este fin, los compuestos, opcionalmente combinados con otras sustancias activas pueden incorporarse, junto con uno o más
- 5 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 hidrogenada o mezclas adecuadas de los mismos, a preparados galénicos convencionales tales como comprimidos sencillos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.
- 10 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta descripción que comprenden los inhibidores de la DPP-4 como se definen en la presente memoria, se preparan por el experto en la técnica usando excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables como se describe en la técnica y adecuados para la vía de administración deseada. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen, sin limitación, diluyentes, aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, promotores del flujo, retardantes de la cristalización, disgregantes, solubilizantes,
- 15 colorantes, reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.
- Las preparaciones o formas de dosificación orales del inhibidor de la DPP-4 de esta descripción se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas.
- 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.
- 20 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.
- 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
- 25 sustitución (L-HPC).
- Los ejemplos de disgregantes adecuados para los compuestos según la realización **A** incluyen almidón de maíz o crospovidona.
- Son métodos adecuados de preparación de formulaciones farmacéuticas de los agentes inhibidores de DPP-4 según la realización **A** de la descripción:
- 30
- la formación directa de comprimidos de la sustancia activa en mezclas en polvo con excipientes de formación de comprimidos adecuados;
 - la granulación con excipientes adecuados y posterior mezcla con excipientes adecuados y posterior formación de comprimidos además de recubrimiento con película; o
 - el envasado de mezclas en polvo o gránulos en cápsulas.
- 35 Son métodos de granulación adecuados
- la granulación en húmedo en el mezclador intensivo seguido de secado en lecho fluidizado;
 - la granulación realizada en un solo recipiente;
 - la granulación en lecho fluidizado; o
 - la granulación en seco (por ejemplo, mediante compactación por rodillos) con excipientes adecuados y
- 40 posterior formación de comprimidos o envasado en cápsulas.
- Una composición ilustrativa (p. ej., núcleo de comprimido) de un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción comprende como primer diluyente manitol, almidón pregelatinizado como segundo diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz, y estearato de magnesio como lubricante; en la que la copovidona y/o el almidón de maíz pueden ser opcionales.
- 45 Un comprimido de un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción puede estar recubierto con película, preferiblemente el recubrimiento de película comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (p. ej., rojo y/o amarillo).
- Las composiciones (o formulaciones) farmacéuticas se pueden envasar en una variedad de formas. En general, un artículo para la distribución incluye uno o más recipientes que contienen una o más composiciones farmacéuticas en
- 50 una forma adecuada. Los comprimidos se envasan típicamente en un envase primario adecuado para una manipulación, distribución y almacenamiento fáciles y para asegurar la estabilidad adecuada de la composición en el

contacto prolongado con el entorno durante el almacenamiento. Los recipientes primarios para comprimidos pueden ser botellas o envases blíster.

- Una botella adecuada, p. ej. para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción, puede estar hecha de vidrio o polímero (preferiblemente polipropileno (PP) o polietileno de alta densidad (HD-PE)) y cerrada con un tapón de rosca. El tapón de rosca se puede proporcionar con un cierre de seguridad resistente para niños (p. ej. cierre de presionar y girar) para prevenir o impedir a los niños el acceso al contenido. Si es necesario (p. ej. en regiones con humedad alta), se puede prolongar la vida útil de la composición envasada mediante el uso adicional de un desecante (tal como p. ej., arcilla bentonita, tamices moleculares, o preferiblemente gel de sílice).
- Un envase blíster adecuado, p. ej. para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un inhibidor de la DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la descripción, comprende o está formado por una lámina superior (que pueden romper los comprimidos) y una parte inferior (que contiene cavidades para los comprimidos). La lámina superior puede contener una lámina metálica, en particular una lámina de aluminio o aleación de aluminio (p. ej. 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 termosellable en su cara interior (lado de sellado). La parte inferior puede contener una lámina de polímero de multicapas (tal como p. ej. 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 multicapas de polímero-metal-polímero (tal como p. ej. una composición de PVC/aluminio/poliamida laminada conformable en frío).
- Para asegurar un largo periodo de almacenamiento, especialmente en condiciones climáticas cálidas y húmedas, para los blísteres se puede usar una envoltura adicional o una bolsa hecha de una lámina de polímero-metal-polímero multicapa (por ejemplo, una composición laminada de polietileno/aluminio/poliéster). Un desecante complementario (tal como, por ejemplo, arcilla bentonítica, tamices moleculares o, preferentemente, gel de sílice) en esta bolsa puede prolongar la vida útil incluso más en estas condiciones rigurosas.
- El artículo puede comprender además una etiqueta o inserto en el envase, que se refiere a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que puede contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o insertos del envase indican que la composición se puede usar para cualquiera de los propósitos descritos en la presente memoria.
- Con respecto a la primera realización (realización **A**), la dosificación requerida típicamente de los agentes inhibidores de la 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 todos los casos de 1 a 4 veces al día. Por tanto, por ejemplo, la dosificación de la 1-[(4-metil-quinazolin-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.

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

- Una realización especial de los inhibidores de la DPP-4 de esta descripción se refiere a los inhibidores de DPP-4 administrados por vía oral que son terapéuticamente eficaces en niveles bajos de dosis, por ejemplo, en niveles de dosis orales < 100 mg o < 70 mg por paciente por día, preferiblemente < 50 mg, más preferiblemente < 30 mg o < 20 mg, 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 individuales, particularmente 1 ó 2 dosis individuales, que pueden ser del mismo tamaño, preferiblemente, administrados por vía oral 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 de 5 mg de BI 1356 puede administrarse 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 momento del día, con o sin alimento.

- La dosificación de los principios activos en las combinaciones y composiciones de acuerdo con la presente descripción se puede variar, aunque la cantidad de los principios activos debe ser tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. Por tanto, la dosificación seleccionada y la forma de dosificación seleccionada dependerán del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. Los intervalos de dosificación adecuados para la combinación son desde la dosis máxima tolerada para un agente individual hasta dosis menores, por ejemplo, hasta una décima parte de la dosis máxima tolerada.

Un inhibidor de la DPP4 particularmente preferido a destacar dentro del alcance de la presente descripción es la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (también conocida como BI

- 1356 o linagliptina). La BI 1356 exhibe una alta potencia, una duración de acción de 24 h y una amplia ventana terapéutica. En 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 siguiente Tabla 1) 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 $R_{A,AUC} \leq 1,4$ con dosis superiores a 1 mg) y conservando un efecto duradero sobre la inhibición de la DPP-4 (por ejemplo, con una inhibición de la DPP-4 casi completa (> 90%) en 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 del medicamento), así como una reducción significativa de las variaciones 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 compuesto original intacto excretado en la orina el día 1 por debajo de 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 tolerancia similar al placebo. Con dosis bajas de aproximadamente ≥ 5 mg, la BI 1356 actúa como un verdadero fármaco oral de una vez al día con una duración de 24 h completas de la inhibición de DPP-4. Con niveles de dosis orales terapéuticas, la BI 1356 se excreta en su mayor parte por el hígado y sólo en una medida 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 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)
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
$C_{m\acute{a}x}$ [nmol/L]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
$C_{m\acute{a}x,ss}$ [nmol/L]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
$t_{m\acute{a}x}^*$ [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]
$t_{m\acute{a}x,ss}^*$ [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]
$T_{1/2,ss}$ [h]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Acumulación $t_{1/2}$, [h]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
$R_{A,Cm\acute{a}x}$	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)
$fe_{\tau,ss}$ [%]	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 e intervalo [mín-máx]

NC no calculado ya que la mayoría de los valores están por debajo del límite inferior de cuantificación

Ya que a menudo aparecen de forma simultánea diferentes trastornos funcionales metabólicos, bastante a menudo está indicado combinar entre sí una serie de principios activos diferentes. Por tanto, dependiendo de los trastornos

funcionales diagnosticados, pueden obtenerse resultados de tratamiento mejorados si se combina un inhibidor de la DPP-4 con sustancias activas habituales para los respectivos trastornos tales 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, elevan el nivel de HDL en la sangre, reducen la presión sanguínea o están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.

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 de la copartícipe de combinación necesarias para esto pueden obtenerse o bien comercialmente en forma de composiciones farmacéuticas o pueden formularse por el especialista usando métodos convencionales. Las sustancias activas que pueden obtenerse comercialmente 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".

Los ejemplos de copartícipes de combinación de antidiabéticos son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidon, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; mitoglitazona; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR-gamma tales como metaglitazidas; agonistas de PPAR-gamma tal como p. ej. rivoglitazona, mitoglitazona, INT-131 y balaglitazona; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tal como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta tales como p. ej. lobeglitazona; activadores de AMPK tales 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 del receptor 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-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-2-(4-metanosulfonil-fenilo)-piridina; 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 degludec, insulina tregopil, insulina en suspensión de zinc e insulina glargina; péptido inhibidor gástrico (PIG); amilina y análogos de amilina (p. ej. pramlintida o davalintida); GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como exendina-4, p. ej. exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, lixisenatida (AVE-0010), LY-2428757 (una versión PEGilada de GLP-1), dulaglutida (LY-2189265), semaglutida o albiglutida; inhibidores de SGLT2 tales como p. ej. dapagliflozina, sergliflozina (KGT-1251), atigliflozina, canagliflozina, ipragliflozina o tofogliflozina; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (p. ej. trodusquemina); inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de la glucógeno fosforilasa; antagonistas del receptor de glucagón; inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasaquinasa (PDK); inhibidores de tirosina quinasas (50 mg a 600 mg) tales como quinasa receptora de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976) o de las serina/treonina quinasas; moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluyendo activadores de glucoquinasa; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasas; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa de tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2); inhibidores de la IKK tales como salicilato en dosis alta; inhibidores de la JNK1; inhibidores de la proteína quinasa C-theta; agonistas de beta 3 tales como ritobegrón, YM 178, solabegrón, talibegrón, N-5984, GRC-1087, rafabegrón, FMP825; inhibidores de la aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores del SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40 tales como p. ej. ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético; inhibidores de SCD-1; antagonistas del CCR-2 agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina [Cycloset]); ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilo)-4-oxobutanoico; estimulantes de sirtuina; y otros agentes inhibidores de la DPP IV.

La metformina se administra habitualmente en dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2.000 mg hasta 2.500 mg al día usando diversos regímenes de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1.000 mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1.000 mg o preferiblemente de 500 mg a 1.000 mg una o dos veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2.000 mg una vez al día. Las cantidades particulares por unidad de dosificación pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1.000 mg de clorhidrato de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis de partida recomendada de metformina es 500 mg dada una vez al día. Si la dosis no produce los resultados adecuados, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. Se pueden hacer aumentos adicionales en incrementos de 500 mg semanales hasta un dosis diaria máxima de 2000 mg, dados en dosis divididas (p. ej. 2 ó 3 dosis divididas). La metformina puede administrarse con alimento para disminuir las náuseas.

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

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

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

- 5 La glipizida se administra habitualmente en dosis de 2,5 a 10-20 mg una vez al día (o hasta 40 mg dividida en dos veces) (cantidades típicas por unidad de dosificación son 5 y 10 mg), o glibenclamida de liberación prolongada en dosis de 5 a 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (son cantidades típicas por unidad de dosificación 2,5, 5 y 10 mg).

La glimepirida se administra habitualmente en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (son cantidades típicas por unidad de dosificación 1, 2 y 4 mg).

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

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

- 15 Una combinación doble de glimepirida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/250 a 4/1000 mg dos veces al día.

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

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

- 20 Una combinación doble de rosiglitazona/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/500 a 4/1000 mg dos veces al día (son cantidades típicas por unidad de dosificación 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).

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

- 25 El secretagogo de insulina de tipo no sulfonilurea nateglinida se administra habitualmente en dosis de 60 a 120 mg con comidas (hasta 360 mg/día, son cantidades típicas por unidad de dosificación 60 y 120 mg); la repaglinida se administra habitualmente en dosis de 0,5 a 4 mg con comidas (hasta 16 mg/día, son cantidades típicas por unidad de dosificación 0,5, 1 y 2 mg). Una combinación doble de repaglinida/metformina está disponible en cantidades por unidad de dosificación de 1/500 y 2/850 mg.

- 30 La acarbosa se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas. El miglitol se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas.

- 35 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 tales como p. ej. ácido {4-[(R)-2-etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; inhibidores de acil-coenzima A:colesterilaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tales como avasimiba; inhibidores de la reabsorción de colesterol tales como ezetimib; sustancias que se unen a ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; inhibidores del transporte de ácidos biliares; sustancias activas moduladoras de FXR; Inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 (dalcetrapib) o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572 (anacetrapib) o evacetrapib; moduladores del receptor de LDL inhibidores de MTP (p. ej. lomitapida); y ARN antisentido ApoB100.

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

- 45 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, furosemina, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamilo, galopamilo y diltiazem; agentes inhibidores de ACE tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueantes de receptor de angiotensina II (ARB) tales como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, azilsartán y eprosartán.

Una dosificación de telmisartán es habitualmente de 20 mg a 320 mg ó 40 mg a 160 mg al día.

Son ejemplos de copartícipes de combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre los inhibidores de la

proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP); inhibidores de la 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 en el plasma de la apolipoproteína A-I.

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

Son ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la aterosclerosis los inhibidores de la 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; y los agentes inhibidores de VCAM-1. Además, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente también el inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más antioxidantes, anti-inflamatorios y/o agentes protectores del endotelio vascular distintos.

Son ejemplos de los copartícipes de combinación antioxidantes selenio, betaína, vitamina C, vitamina E y beta caroteno.

Un ejemplo de un copartícipe de combinación anti-inflamatorio es pentoxifilina; otro ejemplo de un copartícipe de combinación anti-inflamatorio es un inhibidor de PDE-4, tal como, por ejemplo, tetomilast, roflumilast o ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico (u otra especie descrita en los documentos US 7153854, WO 2004/063197, US 7459451 y/o WO 2006/004188).

Otro ejemplo de un fármaco de copartícipe anti-inflamatorio es un inhibidor de caspasa, tal como, por ejemplo, ácido (3S)-5-fluoro-3-([[(5R)-5-isopropil-3-(1-isoquinolinil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil]carbonil]amino-4-oxopentanoico (u otra especie descrita en los documentos WO 2005/021516 y/o WO 2006/090997).

Un ejemplo de un agente protector del endotelio vascular es un inhibidor de PDE-5, tal como, por ejemplo, sildenafil, vardenafil o tadalafil; otro ejemplo de un agente protector del endotelio vascular es un donante o estimulador de óxido nítrico (tal como, por ejemplo, L-arginina o tetrahidrobiopterina).

Además, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente además, el inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más agentes antiplaquetarios, tales como, por ejemplo, (una baja dosis de) aspirina (ácido acetilsalicílico), un inhibidor selectivo de COX-2 o un inhibidor no selectivo de COX-1/COX-2, o un inhibidor del receptor de ADP, tal como una tienopiridina (por ejemplo, clopidogrel o prasugrel), elinogrel o ticagrelor, o un antagonista del receptor de trombina tal como vorapaxar.

Además, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente también, el inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más agentes anticoagulantes, tales como, por ejemplo, heparina, warfarina o un inhibidor directo de trombina, (tal como, por ejemplo, dabigatrán) o un inhibidor del Factor Xa (tal como, por ejemplo, rivaroxabán o apixabán o edoxabán u otamixabán).

Aún más, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente también, el inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Ejemplos de copartícipes de combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca son los betabloqueantes como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y nebivolol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; Inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) tales como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán y eprosartán; glucósidos del corazón tales como digoxina y digitoxina; bloqueadores alfa/beta combinados tales como carvedilol; vasodilatadores; fármacos antiarrítmicos; o péptido natriurético de tipo B (BNP) y péptidos derivados de BNP y productos de fusión de BNP.

Además, dentro del significado de esta descripción, opcionalmente también, un inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más agonistas de CCK-2 o gastrina, tal como, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones (incluyendo inhibidores reversibles así como irreversibles de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica), por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol o lansoprazol.

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 descripción además de las descritas en la presente memoria a partir de la presente descripción.

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

Ejemplos

5 Efectos antioxidantes:

Potencial antiinflamatorio y vasodilatador de la linagliptina

Los efectos antioxidantes directos de las gliptinas (linagliptina, alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina) se evalúan por interferencia con la formación de superóxido a partir de la oxidación de 1 electrón mediada por la xantina oxidasa, peroxinitrito (auténtico y derivado de Sin-1) o peróxido de hidrógeno/peroxidasa. Estas oxidaciones se detectan por fluorescencia, quimioluminiscencia y nitración de fenoles (seguido por HPLC). Los efectos antioxidantes indirectos de la gliptinas se miden en leucocitos humanos aislados (PMN) por interferencia con el estallido oxidativo (activación de NADPH oxidasa) inducido por el éster de forbol PDBu, las endotoxinas LPS y cimosano A y el péptido quimiotáctico fMLP. También se ensayan los efectos antioxidantes indirectos de la linagliptina en un modelo de rata de tolerancia a nitratos inducida por nitroglicerina.

Los efectos vasodilatadores directos de las gliptinas se miden mediante la técnica de tensión isométrica en segmentos de anillo aórtico aislados. Los efectos antioxidantes indirectos de la linagliptina también se prueban en un modelo en ratas de tolerancia a los nitratos inducida por nitroglicerina y tratamiento con linagliptina (3-10 mg / kg / día con una dieta especial durante 7 días) mediante la determinación de la función endotelial (relajación dependiente de acetilcolina de segmentos de vasos aórticos preconstruidos por fenilefrina), y la función del músculo liso (relajación dependiente de nitroglicerina) mediante registros de tensión isométrica. Además, se determina la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) en mitocondrias cardíacas aisladas y el estallido oxidativo desencadenado por LPS o PDBu en sangre completa. Además, el potencial antiinflamatorio de la linagliptina se prueba en un modelo experimental de choque séptico inducido por LPS (10 mg / kg i.p. durante 24 h) en ratas Wistar. Los efectos de la sepsis y la coterapia con linagliptina (3-10 mg / kg / día con una dieta especial durante 7 días) se evalúan mediante registros de tensión isométrica, formación de RONS vasculares, cardíacas y sanguíneas y expresión de proteínas mediante transferencia Western.

Resultados:

(Véanse las Figuras 1-6)

Propiedades antioxidantes directas:

Todas las gliptinas sólo muestran una capacidad antioxidante directa marginal. Se observa una supresión minoritaria (pero significativa) de la formación de superóxido para la vildagliptina y para la linagliptina en respuesta a la nitración mediada por la formación de peroxinitrito. Todas las gliptinas excepto la saxagliptina muestran una interferencia significativa con oxidaciones de 1 electrón por el sistema de peróxido de hidrógeno/peroxidasa, siendo la linagliptina el compuesto más potente.

Propiedades antioxidantes indirectas en neutrófilos humanos aislados:

La linagliptina muestra la mejor inhibición del estallido oxidativo en leucocitos humanos aislados en respuesta a la activación de la NADPH oxidasa por LPS y cimosano A. El uso de L-012 aumentó la quimioluminiscencia, LPS (0,5, 5 y 50 µg/ml) aumenta la señal de RONS derivada de PMN de una forma dependiente de la concentración y la linagliptina suprime la señal de una forma dependiente de la concentración.

En experimentos con luminol/peroxidasa aumenta la quimioluminiscencia. La linagliptina es mucho más eficiente que otras gliptinas suprimiendo el estallido oxidativo desencadenado por LPS o cimosano A en PMN aislados. En este ensayo, la linagliptina es tan eficiente como el nebivolol. La eficiencia inhibiendo la formación de RONS dependiente de LPS es algo más pronunciada que el efecto supresor sobre RONS desencadenadas por cimosano A. Todas estas medidas confirman un efecto antioxidante superior de la linagliptina en neutrófilos aislados en comparación con otras gliptinas.

Inhibición de la adhesión de neutrófilos activados a células endoteliales:

Al estudiar la adhesión de neutrófilos humanos estimulados por LPS a células endoteliales cultivadas (el número de PMN adherentes se correlaciona con el estallido oxidativo desencadenado por PDBu que puede medirse por fluorescencia de peroxidasa/rojo amplex), la linagliptina suprime la adhesión de leucocitos a las células endoteliales en presencia de LPS.

Tratamiento de la disfunción vascular y/o el estrés oxidativo:

Efectos del tratamiento oral con linagliptina sobre la disfunción vascular y el estrés oxidativo en ratas tolerantes de nitratos:

Los estudios de tensión isométrica en baños de órganos revelan que el tratamiento con nitroglicerina y LPS induce una disfunción endotelial notable y tolerancia de nitratos. La disfunción endotelial producida por los dos factores se mejora significativamente por la terapia con linagliptina (Figuras 8A y 8B) mientras que la tolerancia de nitratos no se altera. El tratamiento con nitroglicerina evoca un aumento en la formación de ROS mitocondriales cardíacas y el estallido oxidativo desencadenado por LPS/cimosano A en sangre entera. Todos estos efectos adversos se mejoran por el tratamiento con linagliptina (Figura 7). Ni la nitroglicerina ni el tratamiento con linagliptina tiene efectos sobre el peso corporal de los animales, mientras que los niveles de glucosa en sangre aumentan ligeramente en el grupo de nitroglicerina, lo que se normaliza por el tratamiento con linagliptina.

En resumen, el tratamiento con linagliptina *in vivo* mejora la disfunción endotelial inducida por nitroglicerina y muestra una mejora minoritaria de la formación de ROS en mitocondrias cardíacas aisladas y el estallido oxidativo en sangre entera en ratas tolerantes de nitratos.

Efectos del tratamiento con linagliptina sobre la disfunción vascular y el estrés oxidativo en ratas sépticas:

Se observan efectos protectores muy similares para la linagliptina en un modelo experimental de shock séptico. La función vascular (relajación dependiente de Ach, GTN y NONOato de dietilamina) se ven afectadas en gran medida por LPS y casi normalizadas por la terapia con linagliptina. La producción de RONS mitocondriales y de sangre completa (LPS, estimulada por PDBu) aumenta drásticamente con LPS y mejora con el tratamiento con linagliptina. El estrés oxidativo vascular (medido por microtopografía fluorescente dependiente de DHE) y los marcadores de inflamación vascular (VCAM-1, Cox-2 y NOS-2) aumentan drásticamente con el tratamiento con LPS y mejoran significativamente con la terapia con linagliptina. Se observan efectos similares para la nitración de la tirosina de proteína aórtica y el contenido de malondialdehído (ambos marcadores para el estrés oxidativo), así como para la expresión de la subunidad aórtica NADPH oxidasa (Nox1 y Nox2). Como prueba de concepto, la actividad de DPP-4 y los niveles de GLP-1 se detectan en los animales respectivos y demuestran una inhibición potente de DPP-4 y un aumento aproximado de 10 veces en los niveles de GLP-1 en plasma.

Efectos vasodilatadores directos de las gliptinas:

El registro de tensión isométrica revela que varias gliptinas muestran efectos vasodilatadores directos en el rango de concentración de 10-100 μ M. La linagliptina es el compuesto más potente seguido directamente por la alogliptina y la vildagliptina, mientras que la sitagliptina y la saxagliptina no son más eficientes en la inducción de la vasodilatación que el control de disolvente en solitario (DMSO) (véanse las Figuras 9A y 9B).

Estas observaciones dan soporte a las propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes pleiotrópicas de la linagliptina, que no se comparten (o se comparten en un grado minoritario) con otras gliptinas. Además, la linagliptina reduce la adhesión de leucocitos a las células endoteliales debido a la presencia de LPS y mejora el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por nitroglicerina y por la inflamación y. Esto puede contribuir a una mejora de la función endotelial y da soporte a la acción cardioprotectora de la linagliptina. De esta manera, hay pruebas de que la linagliptina confiere efectos antioxidantes que influyen de forma beneficiosa en las enfermedades cardiovasculares, que son secundarias a las complicaciones diabéticas con altos niveles de morbilidad y mortalidad.

Tratamiento de nefropatía diabética y albuminuria:

Las lesiones endoteliales son características de la diabetes de tipo 2 y contribuyen al desarrollo de la enfermedad renal en fase terminal. Además, la actividad de la NO sintasa del endotelio vascular (eNOS) se altera en T2D y las anomalías genéticas en el gen respectivo (NOS3) están asociadas con el desarrollo de nefropatía diabética (DN) avanzada en pacientes con diabetes de tipo 1 y tipo 2. El uso de una baja dosis de STZ para inducir T2D en este fenotipo genético (eNOS^{-/-}), según se ha notificado recientemente (Brosius et al, JASN 2009), es un modelo experimental válido para DN.

Se hacen diabéticos ratones eNOS^{-/-} de ocho semanas de edad con inyecciones intraperitoneales de estreptozotocina (100 mg/kg al día durante dos días consecutivos). El desarrollo de diabetes (definido por glucosa en sangre > 250 mg/dL) se verifica una semana después de la inyección de estreptozotocina. No se administra insulina porque podría prevenir el desarrollo de nefropatía diabética. Los ratones se tratan durante 4 semanas con:

- 1) Ratones de control ko para eNOS no diabéticos, placebo (natrosol) (n=14)
- 2) Ratones ko para eNOS diabéticos, tratados de forma simulada, placebo (natrosol) (n=17)
- 3) Ratones ko para eNOS diabéticos tratados con telmisartán (p.o. 1 mg/kg) (n=17)
- 4) Ratones ko para eNOS diabéticos tratados con inhibidor de linagliptina (p.o. 3 mg/kg) (n=14)
- 5) Ratones ko para eNOS diabéticos tratados con telmisartán (1 mg/kg) + linagliptina (3 mg/kg) (n=12)

Se detectan la función renal (s-creatinina, albuminuria) y el nivel de glucosa en sangre.

No se detectan diferencias significativas en el azúcar en sangre después del tratamiento con linagliptina, telmisartán

o la combinación frente a placebo en animales tratados con STZ (véase la Figura 10).

A pesar de que no se detecta ningún efecto sobre la glucosa en sangre, la razón albúmina/creatinina se reduce significativamente en el grupo que recibe linagliptina + telmisartán (barra central, Nº 5 en la Figura 11)). El monoterapiamiento respectivo también reduce la razón albúmina/creatinina, sin embargo, sin llegar a ser significativa.

- 5 También se reduce significativamente la razón albúmina/creatinina de animales no diabéticos frente a diabéticos (véase la Figura 11). La combinación de linagliptina y telmisartán ofrece una nueva estrategia terapéutica para pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar nefropatía diabética y albuminuria.

Tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva e hipertrofia cardiaca:

- 10 Los presentes solicitantes proponen la hipótesis de que el suministro de glucosa/energía es particularmente importante en el fallo cardiaco que se caracteriza por hipertrofia cardiaca. Un suministro de energía inadecuado se considera una de las etapas más importantes del paso desde hipertrofia del ventrículo izquierdo compensada a descompensada lo que da como resultado un fallo cardiaco. Un modelo clásico de hipertrofia del ventrículo izquierdo inducida por hipertensión que tiene como resultado a largo plazo un fallo del ventrículo izquierdo y una remodelación patológica es el modelo de hipertensión renovascular de dos riñones y un clip (Goldblatt) (modelo 2K1C).

- 15 Los animales se tratan durante 3 meses con el siguiente régimen:

1. ratas 2K1C, Telmisartán en agua potable (10 mg/ kg KG) (n=14)
2. ratas 2K1C, Linagliptina (B11356) en el pienso (89 ppm, correspondiente a 3-10 mg/kg por sonda oral) (n=15)
3. ratas 2K1C, Telmisartán (10 mg/ kg) + Linagliptina (B11356) en el pienso (89 ppm) (n=15)
- 20 4. ratas 2K1C, placebo (n=17)
5. ratas SIMULADAS, placebo (n=11)

En todos los grupos se mide la presión sanguínea sistólica de forma no invasiva en los puntos de tiempo (1. antes del tratamiento; 2. después de 1 semana 3. después de 4 semanas; 4. después de 6 semanas 5. después de 12 semanas; y 6. después de 6 semanas de tratamiento con los compuestos respectivos.

- 25 Antes del tratamiento, solo los animales tratados de forma simulada son significativamente diferentes de todos los demás grupos. Desde la semana 1 de tratamiento hasta el final del estudio, el telmisartán y la combinación de telmisartán con linagliptina siempre son significativos frente a los animales tratados con vehículo. La combinación de telmisartán con linagliptina alcanza el nivel de animales tratados de forma simulada con placebo y muestra efectos adicionales al monoterapiamiento de telmisartán (véase la Figura 12). Estos efectos dan soporte al uso de linagliptina y telmisartán en el tratamiento y/o la prevención de hipertrofia cardiaca y/o insuficiencia cardiaca congestiva. La combinación de linagliptina y telmisartán ofrece una nueva estrategia terapéutica para pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar hipertrofia cardiaca y/o insuficiencia cardiaca congestiva.

Tratamiento de cardiomiopatía urémica:

- 35 La cardiomiopatía urémica contribuye sustancialmente a la morbilidad y mortalidad de pacientes con enfermedad renal crónica, lo cual a su vez también es una complicación frecuente de la diabetes de tipo 2. El péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) puede mejorar la función cardiaca y el GLP-1 es degradado principalmente por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La linagliptina es el único inhibidor de DPP-4 que puede usarse clínicamente (por ejemplo, en pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía diabética) en todas las etapas de insuficiencia renal sin ajuste de la dosis.

- 40 Se investiga linagliptina en un modelo en rata de insuficiencia renal crónica (5/6 nefrectomía [5/6N]):

Ocho semanas después de la cirugía 5/6N o simulada, las ratas se tratan por vía oral con 3,3 mg/kg de linagliptina o vehículo durante 4 días y, posteriormente, se extrae muestra de plasma durante 72 h para la cuantificación de la actividad DPP-4 y los niveles de GLP-1. Al final del estudio, se recoge tejido cardiaco para los análisis de ARNm.

- 45 5/6N produce una reducción significativa ($p < 0,001$) en GFR medido por el aclaramiento de creatinina (simulado: 2510 ± 210 mL/24 h; 5/6N: $1665 \pm 104,3$ mL/24 h) y un aumento de los niveles de cistatina C (simulado: $700 \pm 35,7$ ng/mL; 5/6N: $1434 \pm 77,6$ ng/mL). La actividad de DPP-4 se reduce significativamente en todos los puntos de tiempo sin diferencia entre la situación simulada o los animales 5/6N. Por el contrario, los niveles de GLP-1 activo se aumentan significativamente en los animales 5/6N, como se mide por la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$; 5/6N: $6,36 \pm 2,58$ pg/mL frente a simulado: $3,91 \pm 1,86$ pg/mL; $p < 0,001$) y $AUC_{(0-72h)}$ (5/6N: 201 pg/mL frente a simulado: 114 pg·h/mL; $p < 0,001$). Los niveles de ARNm de marcadores de la fibrosis cardiaca (factores pro-fibróticos) tales como TGF- β , inhibidor de tisular de la metaloproteína 1 de matriz (TIMP-1) y colágenos 1 α 1 y 3 α 1 así como marcadores de la disfunción del ventrículo izquierdo tales como el péptido natriurético cerebral (BNP) aumentan significativamente en los animales 5/6N frente a simulados y por consiguiente están reducidos o incluso se

normalizan por el tratamiento con linagliptina (todos $p < 0,05$, véase la Figura 13).

La linagliptina aumenta el AUC de GLP-1 aproximadamente dos veces en un modelo de rata de insuficiencia renal, y reduce la expresión génica de BNP, un marcador de la disfunción del ventrículo izquierdo, así como marcadores de la fibrosis cardiaca (TGF- β , TIMP-1, Col 1 α 1 y Col 3 α 1) en corazones de ratas urémicas. Estos efectos confirman el uso de linagliptina en el tratamiento y/o la prevención de la cardiomiopatía urémica. La linagliptina ofrece una nueva estrategia terapéutica para pacientes con cardiomiopatía urémica.

Efecto sobre el tamaño del infarto y la función cardiaca después de la isquemia del miocardio/reperfusión:

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos cardiacos (particularmente sobre isquemia miocárdica/reperfusión, función cardiaca o tamaño del infarto) de un inhibidor de DPP-4 basado en xantina de esta descripción, tal como, por ejemplo, en condiciones que implican el factor 1 derivado de células estromáticas alfa (SDF-1 α).

Se dividen ratas Wistar macho en 3 grupos: grupos simulado, isquemia/reperfusión (I/R) e I/R+inhibidor de DPP-4 de esta descripción; $n=10-12$ por grupo. El inhibidor de DPP-4 se administra a una vez al día empezando 2 días antes de I/R. La arteria coronaria descendente anterior izquierda se liga durante 30 minutos. Se realiza una ecocardiografía después de 5 días y cateterización cardiaca después de 7 días. El inhibidor de DPP-4 reduce significativamente el tamaño de infarto absoluto (-27,8%; $p < 0,05$), la proporción de tejido infartado con respecto al área total con riesgo (-18,5%; $p < 0,05$) y el grado de fibrosis miocárdica (-31,6 %; $p < 0,05$). El inhibidor de DPP-4 aumenta significativamente la acumulación de células madre/progenitoras como se caracteriza por la expresión de CD34, CXCR4 y C-kit y la inmunorreactividad cardiaca para SDF-1 α activo en el miocardio infartado. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es similar en todos los grupos IM después de 7 días, sin embargo, la inhibición de DPP-4 reduce el tamaño del infarto, reduce la remodelación fibrótica y aumenta la densidad de células madre en área infartadas bloqueando la degradación de SDF-1 α .

Un inhibidor de DPP-4 basado en xantina de esta descripción puede reducir el tamaño del infarto después del infarto de miocardio. Los mecanismos de acción pueden incluir una menor degradación de SDF-1 α con el posterior aumento del reclutamiento de las células madre CXCR-4 $^{+}$ circulantes y/o rutas dependientes del receptor de incretina.

Estos datos refuerzan la posibilidad de usar un inhibidor de DPP-4 basado en xantina de esta descripción para aumentar el reclutamiento de células madre, mejorar la reparación de tejidos, activar la regeneración del miocardio, reducir el tamaño del infarto, reducir la remodelación fibrótica y/o aumentar la densidad de células madre en áreas cardiacas infartadas en el tratamiento o prevención de isquemia/reperfusión de miocardio y/o en cardio-protección.

Basándose en que el tamaño del infarto es un elemento de predicción de acontecimientos futuros (incluyendo la mortalidad), se postula que un inhibidor de DPP-4 basado en xantina de esta descripción puede ser útil también para mejorar la función cardiaca (sistólica), la contractilidad cardiaca y/o la mortalidad después de la isquemia/reperfusión del miocardio.

Efecto de linagliptina sobre el tamaño del infarto y la función cardiaca después de isquemia/reperfusión del miocardio:

Materiales y Métodos: Se dividen ratas Wistar macho en tres grupos: simulado, I/R e I/R más linagliptina ($n=16-18$ por grupo). La linagliptina se administra una vez al día (3 mg/kg) empezando 30 días antes de I/R. I/R se induce por ligamiento de la arteria coronaria descendente anterior izquierda durante 30 minutos. La ecocardiografía se realiza después de 58 días y la cateterización cardiaca después de 60 días.

La linagliptina reduce significativamente la proporción de tejido infartado con respecto al área total con riesgo en (-21%; $p < 0,001$) así como el tamaño del infarto absoluto (-18%; $p < 0,05$) en este modelo de lesión de isquemia/reperfusión (I/R). Además, los niveles de péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) aumentan 18 veces ($p < 0,0001$) y la actividad de DPP-4 se reduce en 78% ($p < 0,0001$). La presiones diastólica y sistólica terminales en el ventrículo izquierdo así como los parámetros ecocardiográficos son similares entre los grupos, con una mejora significativa de los índices de contractilidad isovolumétrica (dP/dT_{min}) desde -4771 ± 79 mmHg/s a -4957 ± 73 mmHg/s o una mejora de la velocidad máxima de reducción de la presión del ventrículo izquierdo. Estos datos confirman además una función cardioprotectora de la linagliptina en situación de un infarto de miocardio agudo.

Tratamiento de nefropatía diabética resistente a ARB:

La necesidad de un tratamiento mejorado para la nefropatía diabética es máxima en pacientes que no responden de forma adecuada a los bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB). Este estudio investiga el efecto de la linagliptina, sola y en combinación con el ARB telmisartán, sobre la progresión de la nefropatía diabética en ratones knockout para eNOS diabéticos, un nuevo modelo que se parece mucho a la patología humana.

Se dividen sesenta y cinco ratones C57BL/6J knockout para eNOS macho en 4 grupos después de recibir estreptozotocina de alta dosis intraperitoneal: telmisartán (1 mg/kg), linagliptina (3 mg/kg), linagliptina+telmisartán (3+1 mg/kg), y vehículo. Como controles no diabéticos se usan catorce ratones. Después de 12 semanas, se

obtienen orina y sangre y se mide la presión sanguínea. Las concentraciones de glucosa están aumentadas y son similares en todos los grupos diabéticos. El telmisartán solo reduce la presión sanguínea modestamente 5,9 mmHg frente a los controles diabéticos ($111,2 \pm 2,3$ mmHg frente a $117,1 \pm 2,2$ mmHg; media $\pm$ SEM; $n=14$ cada uno; $p=0,071$) y ninguno de los demás tratamientos alcanza significado. El tratamiento combinado reduce significativamente la albuminuria (por ejemplo excreción de albúmina en orina por 24 h y/o la razón albúmina/creatinina) en comparación con los controles diabéticos ($71,7 \pm 15,3$ $\mu\text{g}/24$ h frente a $170,8 \pm 34,2$ $\mu\text{g}/24$ h; $n=12-13$; $p=0,017$), mientras que los efectos de un solo tratamiento con telmisartán ($97,8 \pm 26,4$ $\mu\text{g}/24$ h; $n=14$) o linagliptina ($120,8 \pm 37,7$ $\mu\text{g}/24$ h; $n=11$) no son estadísticamente significativos (véase la Figura 13). La linagliptina, sola y en combinación, conduce a niveles de osteopontina en plasma significativamente menores en comparación con el telmisartán solo donde los valores son similares a los controles diabéticos. Las concentraciones de TNF- α en plasma son significativamente menores en todos los grupos de tratamiento en comparación con el vehículo. Los niveles de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en plasma se aumentan significativamente después del tratamiento con telmisartán en comparación con ratones diabéticos no tratados, este efecto se previene por el tratamiento combinado con linagliptina.

Además, la linagliptina, sola y en combinación con telmisartán, conduce a una glomerulosclerosis reducida significativamente en el riñón medida por puntuación histológica en comparación con controles diabéticos ($2,1 \pm 0,0$ frente a $2,4 \pm 0,0$; $p<0,05$), mientras que la reducción conseguida por el telmisartán solo no es significativamente diferente. En conclusión, la linagliptina reduce significativamente la excreción de albúmina en orina en ratones knockout para eNOS diabéticos que son refractarios a ARB (por ejemplo, de una manera independiente de la presión sanguínea). Estos efectos pueden confirmar el uso de linagliptina en renoprotección y en el tratamiento y/o prevención de la nefropatía diabética resistente a ARB. La linagliptina puede ofrecer una nueva estrategia terapéutica para pacientes resistentes al tratamiento con ARB.

Retraso del inicio de la diabetes y conservación de la función de células beta en diabéticos de tipo 1 no obesos:

Aunque la reducción de la migración de células T pancreáticas y la alteración de la producción de citocinas se consideran agentes importantes para el inicio de la insulinitis, aún no se entiende completamente el mecanismo exacto y los efectos sobre la reserva de células pancreáticas. En un intento de evaluar el efecto de la linagliptina sobre la inflamación pancreática y la masa de células beta, se examina la progresión de la diabetes en ratones diabéticos no obesos (NOD) durante un periodo experimental de 60 días acoplado con la evaluación estereológica terminal de los cambios pancreáticos celulares.

En el estudio se incluyen sesenta ratones NOD hembra (10 semanas de edad) y se alimentan con una dieta de pienso normal o una dieta que contiene linagliptina (0,083 g de linagliptina/kg de pienso; correspondiente a 3-10 mg/kg, p.o) a lo largo de todo el periodo de estudio. Se obtienen muestras plasmáticas cada dos semanas para determinar el inicio de la diabetes ($\text{BG} > 11$ mmol/l). Al final, los páncreas se extirpan y se obtiene una muestra de sangre terminal para la evaluación de los niveles de GLP-1 activo.

Al final del periodo de estudio, la incidencia de diabetes aumenta significativamente en los ratones tratados con linagliptina (9 de 30 ratones) en comparación con el grupo de control (18 de 30 ratones, $p = 0,021$). La posterior evaluación estereológica de la masa de células beta (identificada por inmunorreactividad de insulina) demuestra una masa de células beta significativamente mayor (vehículo $0,18 \pm 0,03$ mg; lina $0,48 \pm 0,09$ mg, $p<0,01$) y una masa de islote total (vehículo $0,40 \pm 0,04$ mg; lina $0,70 \pm 0,09$ mg, $p<0,01$) en los ratones tratados con linagliptina. Hay una tendencia de la linagliptina a reducir los linfocitos de infiltración peri-islote ($1,06 \pm 0,15$; lina $0,79 \pm 0,12$ mg, $p=0,17$). Como era de esperar, los niveles de GLP-1 en plasma activos son mayores al final en los ratones tratados con linagliptina.

En resumen, los datos demuestran que la linagliptina puede retrasar el inicio de la diabetes en un modelo diabético de tipo 1 (ratón NOD). Los efectos de agotamiento de células beta pronunciados que pueden observarse en este modelo animal indican que la inhibición de DPP-4 no solo protege a las células beta al aumentar los niveles de GLP-1 activo, sino que también puede ejercer acciones anti-inflamatorias directas o indirectas. Estos efectos pueden dar soporte al uso de linagliptina en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1 o diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA). La linagliptina puede ofrecer una nueva estrategia terapéutica para pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1 o LADA.

Efecto de linagliptina sobre el peso corporal, grasa corporal total, grasa hepática y grasa intramiocelular

En un estudio adicional se investiga la eficacia del tratamiento crónico con linagliptina sobre el peso corporal, la grasa corporal total, la grasa intramiocelular, y la grasa hepática en un modelo no diabético de obesidad inducida por la dieta (DIO) en comparación con el supresor del apetito subutramina:

La ratas se alimentan con una dieta de alto contenido de grasa durante 3 meses y reciben vehículo, linagliptina (10 mg/kg) o sibutramina (5 mg/kg) durante 6 semanas más, mientras se continúa con la dieta de alto contenido de grasa. Se realiza un análisis de espectroscopia de resonancia magnética (MRS) de la grasa corporal total, la grasa muscular y la grasa hepática antes del tratamiento y al final del estudio.

La sibutramina produce una reducción significativa del peso corporal (-12%) frente al control, mientras que la linagliptina no tiene ningún efecto significativo (-3%). La grasa corporal total también se reduce significativamente por la sibutramina (-12%), mientras que los animales tratados con linagliptina no muestran una reducción significativa (-5%). Sin embargo, la linagliptina y la sibutramina dan como resultado una potente reducción de la grasa intramiocelular (-24% y -34%, respectivamente). Además, el tratamiento con linagliptina da como resultado una profunda reducción de la grasa hepática (-39%), mientras que el efecto de la sibutramina (-30%) no alcanza significado (véase la Tabla mostrada a continuación). De esta manera, la linagliptina es neutra para el peso pero mejora la acumulación de lípidos intramiocelulares y hepáticos. También se observa una reducción de la esteatosis, inflamación y fibrosis en el hígado medida por evaluación histológica para el tratamiento de linagliptina.

Tabla: Efecto de linagliptina sobre peso corporal, grasa corporal total, grasa hepática y grasa intramiocelular

	Peso corporal		Grasa corporal total		Grasa hepática		Grasa intramiocelular	
	% contr.	% basal	% contr.	% basal	% contr.	% basal	% contr.	% basal
Control	-	+15% p=0,016	-	+11% p=0,001	-	+27% p=0,09	-	+23% p=0,49
Linagliptina	-3% p=0,56	+12% p=0,001	-5% p=0,27	+5% p=0,06	-39% p=0,022	-30% p=0,05	-36% p=0,14	-24% p=0,039
Sibutramina	-12% p=0,018	+1% p=0,64	-12% p=0,008	-0,4% p=0,86	-30% p=0,13	-29% p=0,12	-55% p=0,037	-34% p=0,007

En conclusión, el tratamiento con linagliptina provoca una potente reducción de los lípidos intramiocelulares y la grasa hepática que son independientes de la pérdida de peso. El tratamiento con linagliptina proporciona efectos beneficiosos adicionales a pacientes con diabetes que están afectados adicionalmente por esteatosis hepática (por ejemplo, EHGA). Los efectos de la sibutramina sobre la grasa muscular y hepática se atribuyen principalmente a la reducción de peso conocida inducida por este compuesto.

La linagliptina tiene una eficacia similar a la glimepirida, pero mejora la seguridad cardiovascular durante 2 años en pacientes con diabetes de tipo 2 controlados de manera inadecuada con metformina:

En un ensayo doble ciego de 2 años se investiga la eficacia y seguridad a largo plazo de la adición de linagliptina o glimepirida a metformina en curso para tratar la diabetes de tipo 2 (T2DM). Se distribuyen aleatoriamente pacientes T2DM con metformina estable (≥ 1500 mg/d) durante ≥ 10 semanas para recibir 5 mg/día de linagliptina (N=764) o 1-4 mg/día de glimepirida (N=755) durante 2 años. Los análisis de eficacia se basan en cambio de HbA1c desde el punto inicial en el grupo de análisis completo (FAS) y la población por protocolo (PP). Las evaluaciones de seguridad incluyen la captura pre-especificada, prospectiva y adjudicada de acontecimientos cardiovasculares (CV) (muerte CV, infarto de miocardio no fatal o ictus, angina inestable con hospitalización). Las características basales están bien equilibradas en los 2 grupos (HbA1c 7,7% en los dos). En la población PP, los cambios medios ajustados ($\pm$ SE) de la HbA1c desde el punto inicial son -0,4% ($\pm 0,04\%$) para linagliptina a 5 mg/día frente a -0,5% ($\pm 0,04\%$) para glimepirida (dosis media 3 mg/día). La diferencia media entre grupos es 0,17% (IC 95%, 0,08–0,27%; p=0,0001 para no inferioridad). Se observaron resultados similares en la población FAS. Con la linagliptina, experimentaron hipoglucemias relacionadas con el fármaco, definidas por el investigador, muchos menos pacientes que con glimepirida (7,5% frente a 36,1%; p < 0,0001). El peso corporal se reduce con linagliptina y aumenta con glimepirida (-1,4 kg frente a +1,3 kg; diferencia media ajustada, -2,7 kg; p < 0,0001). Se producen acontecimientos CV en 13 (1,7%) pacientes tratados con linagliptina frente a 26 (3,4%) pacientes tratados con glimepirida, revelando una reducción significativa de 50% en el riesgo relativo para el criterio de valoración CV combinado (RR, 0,50; IC 95%, 0,26–0,96; p=0,04). En conclusión, cuando se añade a la monoterapia con metformina, la linagliptina proporciona reducciones de HbA1c similares a las producidas por glimepirida, pero con menos hipoglucemias, pérdidas de peso relativas y significativamente menos acontecimientos CV adjudicados.

Riesgo Cardiovascular con Linagliptina en Pacientes con Diabetes de Tipo 2: Un Meta-Análisis Pre-especificado, Prospectivo y Adjudicado a partir de un Programa de Fase III Grande:

El efecto beneficioso cardiovascular (CV) de la reducción de la glucosa, particularmente si es demasiado intensa, en la diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) actualmente está en debate. Se han notificado que algunas modalidades, inesperadamente, están asociadas con peores resultados CV.

La linagliptina es el primer inhibidor de DPP-4 de una vez al día disponible como una dosis sin necesidad de ajuste de la dosis para reducir la función renal. La linagliptina consigue un control glucémico sin aumento de peso o aumento de riesgo hipoglucémico que puede traducirse en efectos beneficiosos CV.

Para investigar el perfil CV del inhibidor de DPP-4 linagliptina, se realiza un meta-análisis pre-especificado de todos

los acontecimientos CV de 8 ensayos controlados, doble ciego, aleatorios de fase III (≥ 12 semanas). Los acontecimientos CV se adjudican prospectivamente por un comité experto independiente con diseño ciego. El criterio de valoración primario de este análisis es un compuesto de muerte CV, ictus no fatal, infarto de miocardio no fatal (IM) y hospitalización por angina de pecho inestable (UAP). También se evalúan otros criterios de valoración CV secundarios y terciarios, incluyendo acontecimientos CV adversos mayores (MACE) habituales de la FDA.

De 5239 pacientes incluidos (HbA_{1c} basal media 8,0%) 3319 reciben linagliptina una vez al día (5 mg: 3159 mg, 10 mg: 160) y 1920 comparador (placebo: 977, glimepirida: 781, voglibosa: 162). La exposición acumulativa (persona años) es 2060 para la linagliptina y 1372 para los comparadores. En general, los acontecimientos CV primarios adjudicados se producen en 11 (0,3%) de los pacientes que reciben linagliptina y en 23 (1,2%) de los pacientes que reciben comparador. El índice de riesgo para el criterio de valoración primario es significativamente menor para la linagliptina frente al comparador y los índices de riesgo son similares o significativamente menores con la linagliptina frente al comparador para todos los demás criterios de valoración CV (TABLA).

Este es el primer meta-análisis CV adjudicado independientemente, prospectivo y pre-especificado por primera vez de un inhibidor de DPP-4 en un programa de Fase III grande. Aunque es un meta-análisis con limitaciones distintas, los datos confirman una posible reducción de los acontecimientos CV con la linagliptina.

TABLA:

	Linagliptina (n = 3319)	Comparador (n = 1920)	Índice de riesgo (modelo proporcional Cox) (IC 95%)
Criterio de valoración CV primario, n (%) proporción de incidencia/1000 pt-a	11 (0,3) 5,3)	23 (1,2) 16,8	0,34 (0,16, 0,70)*
Criterios de valoración CV secundarios, proporción de incidencia/1000 pt-a			
muerte CV, ictus o IM	4,8	14,6	0,36 (0,17, 0,78)*
Todos los acontecimientos CV adjudicados	12,6	23,4	0,55 (0,33, 0,94)*
MACE habituales de la FDA	4,3	13,9	0,34 (0,15, 0,75)*
Criterios de valoración CV terciarios, proporción de incidencia/1000 pt-a			
Muerte CV	1,0	1,5	0,74 (0,10, 5,33)
IM no fatal	2,9	5,1	0,52 (0,17, 1,54)
Ictus no fatal	1,0	8,0	0,11 (0,02, 0,51)*
Ataque isquémico transitorio	0,5	2,9	0,17 (0,02, 1,53)
Hospitalización por UAP	0,5	2,2	0,24 (0,02, 2,34)

*Relación de riesgo inferior significativa (IC 95% superior $< 1,0$; $p < 0,05$).

Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con alto riesgo cardiovascular

El impacto a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y los parámetros de eficacia relevantes (por ejemplo, HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas, sostenibilidad del tratamiento) del tratamiento con linagliptina en una población relevante de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 se investiga como se indica a continuación:

Se tratan pacientes con diabetes de Tipo 2 con un control glucémico insuficiente (no tratados previamente o tratados actualmente (monoterapia o terapia doble) con, por ejemplo, metformina y/o un inhibidor de alfa-glucosidasa (por ejemplo, que tiene HbA_{1c} 6,5-8,5%), o tratados actualmente (monoterapia o terapia doble) con, por ejemplo, una sulfonilurea o glinida, con o sin metformina o un inhibidor de alfa-glucosidasa (por ejemplo, que tiene HbA_{1c} 7,5-8,5%)) y alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares, por ejemplo, definidos como uno o más factores de riesgo A), B), C) y D) indicados más adelante, durante un periodo prolongado (por ejemplo, durante ≥ 2 años, 4-5 años o 1-6 años) con linagliptina (opcionalmente en combinación con una o más sustancias activas distintas, por ejemplo, tales como las descritas en el presente documento) y se comparan con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos (por ejemplo, una sulfonilurea, tal como glimepirida) o con placebo. Las pruebas del éxito terapéutico en comparación con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo pueden encontrarse en el menor número de complicaciones individuales o múltiples (por ejemplo, acontecimientos cardio- o cerebrovasculares tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización (por ejemplo, para el síndrome coronario agudo, amputación de piernas, procedimientos de revascularización urgentes o angina de pecho inestable), o, preferiblemente en el mayor tiempo transcurrido hasta la

primera aparición de dichas complicaciones, por ejemplo, tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes componentes de criterio de valoración compuesto primario: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y hospitalización por angina de pecho inestable.

5 Puede encontrarse un éxito terapéutico adicional en una mayor proporción de pacientes con el tratamiento de estudio en el mantenimiento del control glucémico al final del estudio (por ejemplo, $HbA1c \leq 7\%$) sin necesidad de medicación de rescate y sin aumento de peso (por ejemplo, $\geq 2\%$). Además, puede encontrarse un éxito terapéutico adicional en la mayor proporción de pacientes con el tratamiento de estudio con un mantenimiento del control glucémico al final del estudio (por ejemplo, $HbA1c \leq 7\%$) sin necesidad sin medicación de rescate y sin episodios hipoglucémicos moderados/severos y sin aumento de peso (por ejemplo, $\geq 2\%$).

10 Puede encontrarse un éxito terapéutico adicional, por ejemplo, en la superioridad CV del tratamiento con linagliptina frente al tratamiento con glimepirida (cada una opcionalmente como monoterapia o como terapia de adición a la metformina o un inhibidor de la alfa-glucosidasa) con una reducción del riesgo de preferiblemente aproximadamente 20%, por ejemplo.

Factores de riesgo A), B), C) y D) para acontecimientos cardiovasculares:

15 A) Enfermedad vascular previa (por ejemplo, edad 40-85 años):

- infarto de miocardio (por ejemplo, ≥ 6 semanas),
- arteriopatía coronaria (por ejemplo, $\geq 50\%$ de estrechamiento de diámetro luminal de la arteria coronaria principal izquierda o en al menos dos arterias coronarias principales en una angiograma),
- intervención coronaria percutánea (por ejemplo, ≥ 6 semanas),

20 - injerto de bypass de arteria coronaria (por ejemplo ≥ 4 años o con angina recurrente seguido de una cirugía),

- ictus isquémico o hemorrágico (por ejemplo, ≥ 3 meses),

25 - enfermedad oclusiva arterial periférica (por ejemplo, cirugía de bypass de una extremidad previa o angioplastia transluminal percutánea; amputación previa de un miembro o pie debido a insuficiencia circulatoria, estenosis de vasos significativa detectada por ultrasonidos ($>50\%$) de arterias mayores de miembros (arteria iliaca común, arteria iliaca interna, arteria iliaca externa, arteria femoral, arteria poplítea), historia de claudicación intermitente, con una relación de presión sanguínea tobillo:brazo $<0,90$ en al menos un lado),

B) Lesión de órgano final relacionada con el sistema vascular (por ejemplo edad 40-85 años):

- 30 - alteración de la función renal (por ejemplo, función renal impedida moderadamente como se define por la fórmula MDRD, con $eGFRF$ 30-59 ml/min/1,73 m²),
- micro- o macroalbuminuria (por ejemplo, microalbuminuria, o relación de albúmina:creatinina ≥ 30 $\mu g/mg$ en muestras de orina aleatorias),
- retinopatía (por ejemplo retinopatía proliferativa o neovascularización de la retina o terapia de coagulación láser retiniana previa),

35 C) Edad avanzada (por ejemplo edad ≥ 70 años),

D) Al menos dos de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares (por ejemplo, edad 40-85):

- diabetes mellitus de tipo 2 avanzada (por ejemplo, $>$ de 10 años de duración),
- hipertensión (por ejemplo, presión sanguínea sistólica >140 mmHg o con al menos un tratamiento de reducción de la presión sanguínea),

40 - consumo diario de cigarrillos en la actualidad,

- dislipidemia (aterogénica) o altos niveles sanguíneos de colesterol LDL (por ejemplo, colesterol LDL ≥ 135 mg/dL) o con al menos un tratamiento para la anomalía de lípidos,
- obesidad (visceral y/o abdominal) (por ejemplo índice de masa corporal ≥ 45 kg/m²),
- edad ≥ 40 y ≤ 80 años.

45 En subestudios se investigan efectos beneficiosos (por ejemplo mejora) sobre la función cognitiva (por ejemplo deterioro cognitivo, cambios en la velocidad psicomotora, bienestar psicológico), en la función de células β (por ejemplo, velocidad de secreción de insulina derivada de un ensayo de tolerancia a la comida de 3 horas, función de

- 5 células β a largo plazo), parámetros de la función renal, patrón de glucosa diurno (por ejemplo, perfil de glucosa ambulatorio, variabilidad glucémica, biomarcadores de oxidación, inflamación y función endotelial, cognición y morbilidad/mortalidad CV), IM silencioso (por ejemplo, parámetros ECG, propiedades profilácticas CV), LADA (por ejemplo, uso de terapia de rescate o progresión de la enfermedad en LADA) y/o durabilidad del control de glucosa de acuerdo con el estado de autoanticuerpos de células β (por ejemplo, GAD) de tratamiento con linagliptina.

REIVINDICACIONES

1. Linagliptina para uso en un método para prevenir, reducir el riesgo de desarrollar, retrasar la progresión de, retrasar el inicio de, atenuar, revertir o tratar la nefropatía diabética, en un paciente que no responde adecuadamente a la terapia con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina, opcionalmente en combinación con una o más sustancias terapéuticas, al paciente.
2. Linagliptina para uso según la reivindicación 1, en donde el paciente es un paciente con diabetes tipo 2.
3. Linagliptina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina en combinación con un ARB al paciente.
4. Linagliptina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el ARB es telmisartán.

Figura 1

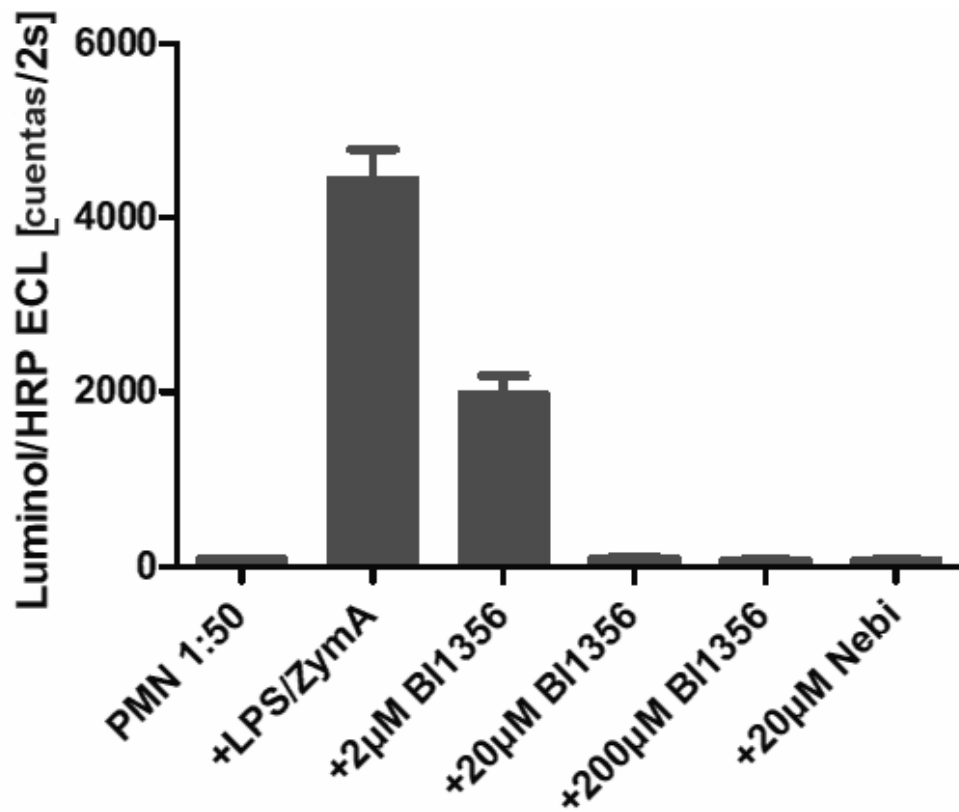


Figura 2

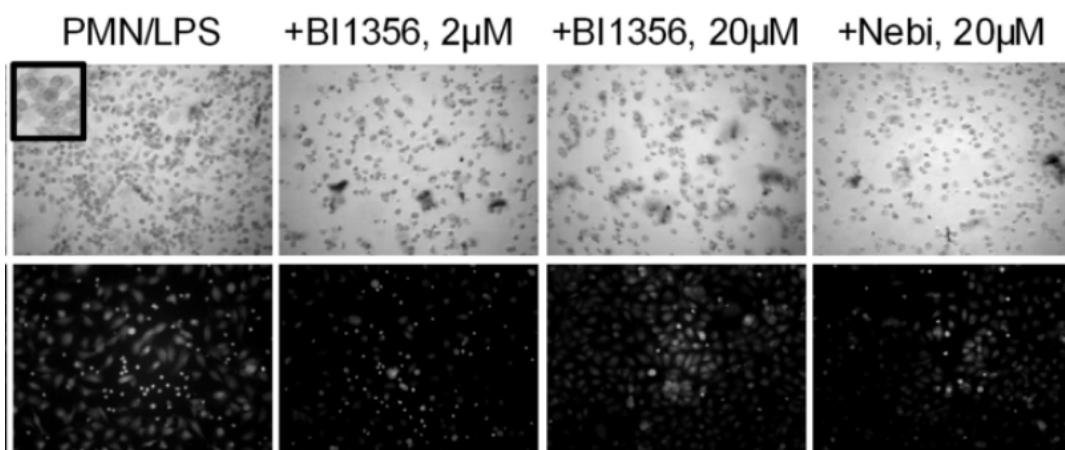


Figura 3

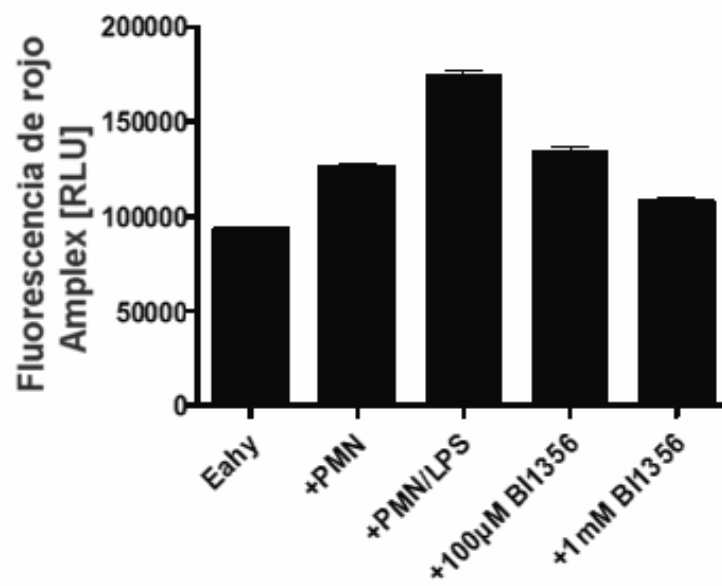


Figura 4A

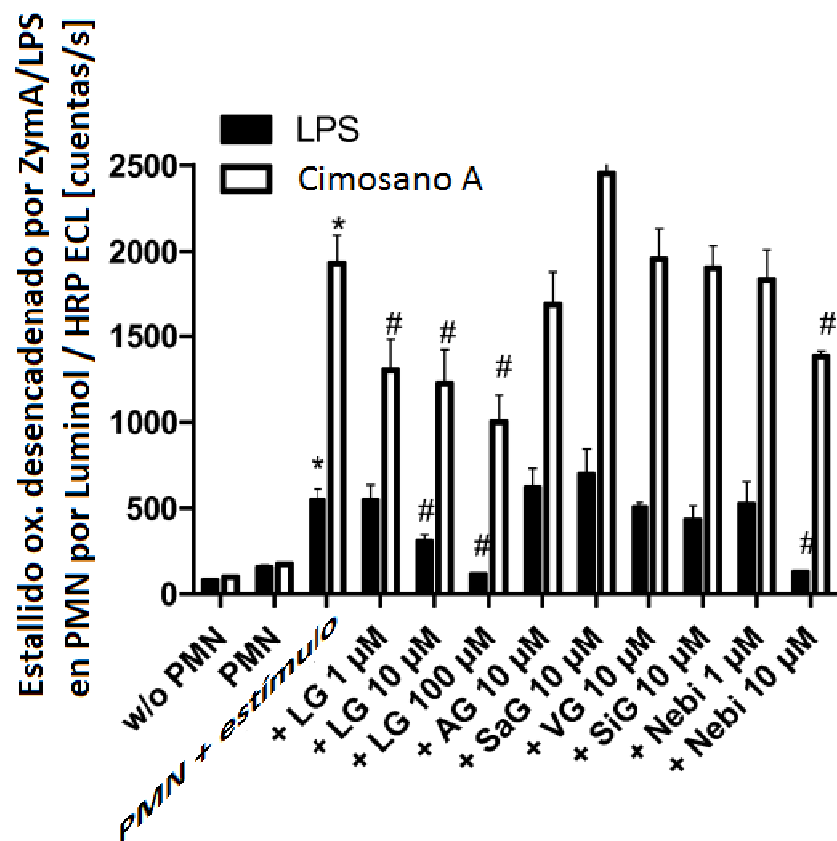


Figura 4B

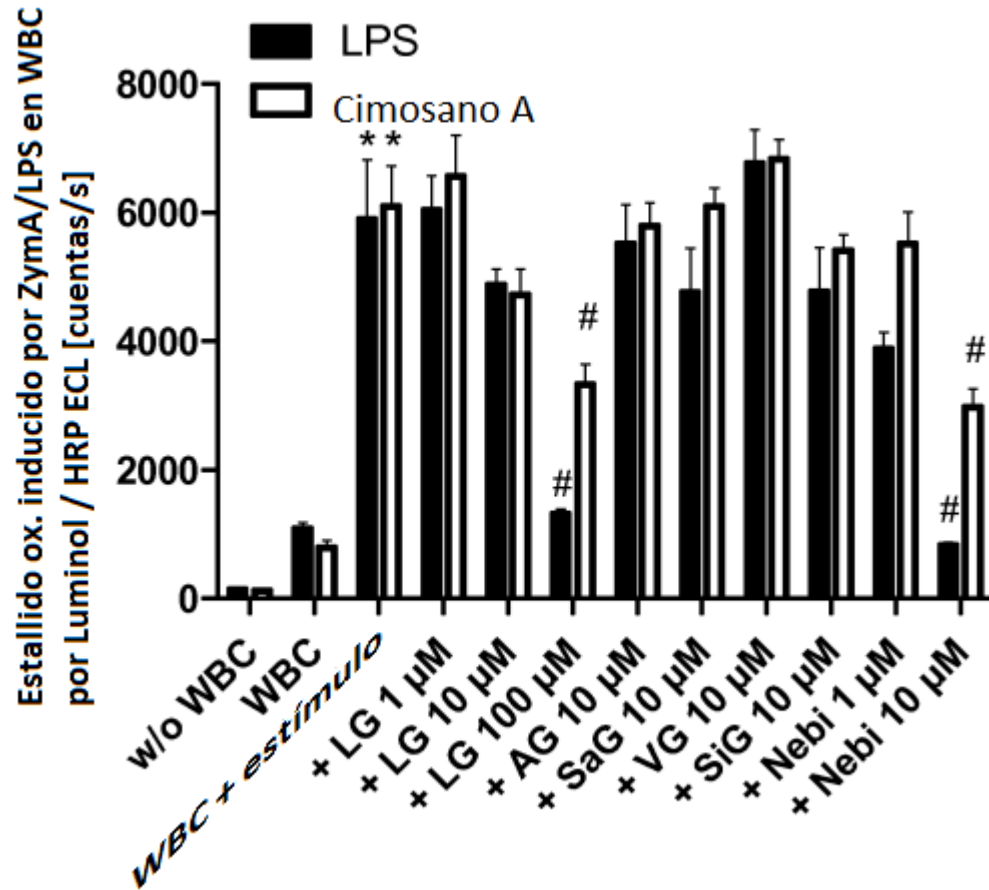


Figura 5

Reactividad hacia	Linagliptina	Alogliptina	Saxagliptina	Vildagliptina	Sitagliptina
Superóxido (DHE)	no	no	no	muy débil	no
Superóxido (Amplex)	no	no	no		no
Peroxinitrito (DHR)	muy débil	no	no	no	no
Peroxinitrito (HPLC)	no	no	no	no	no
Peroxinitrito derivado de Sin-1	muy débil	no	no	no	no
Peróxido (Amplex)	buena	débil	no	muy débil	muy débil

Figura 6

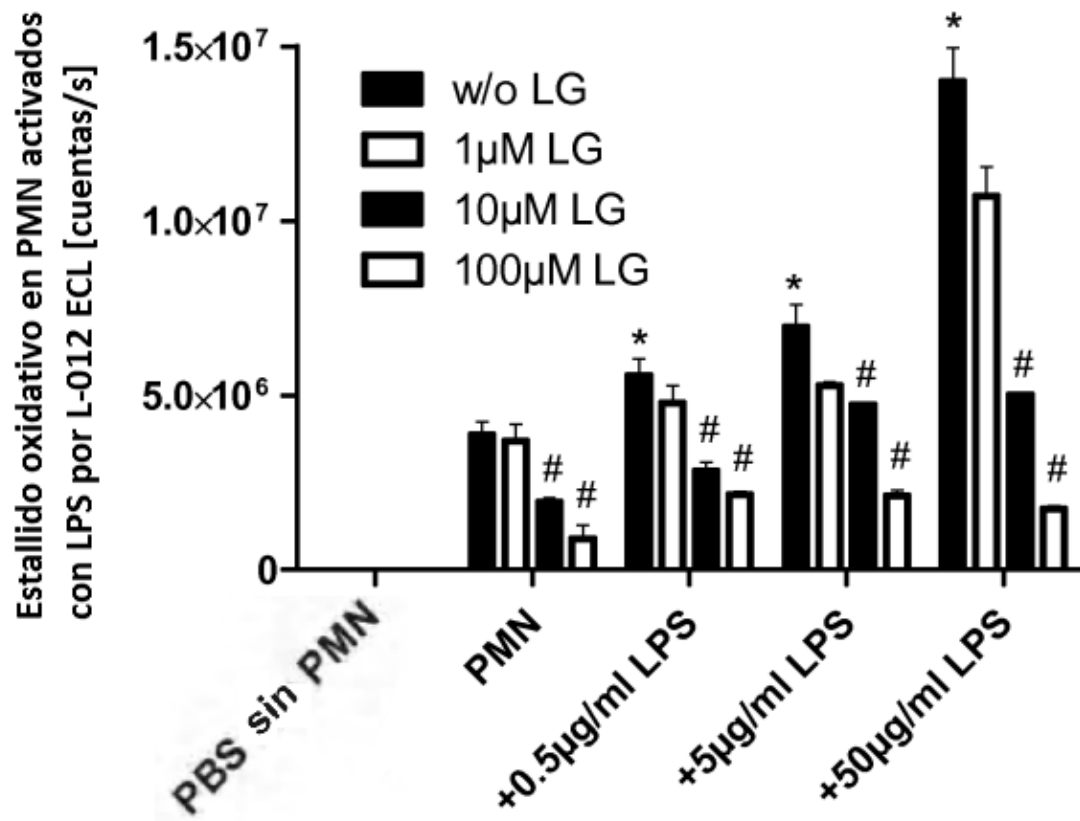


Figura 7A

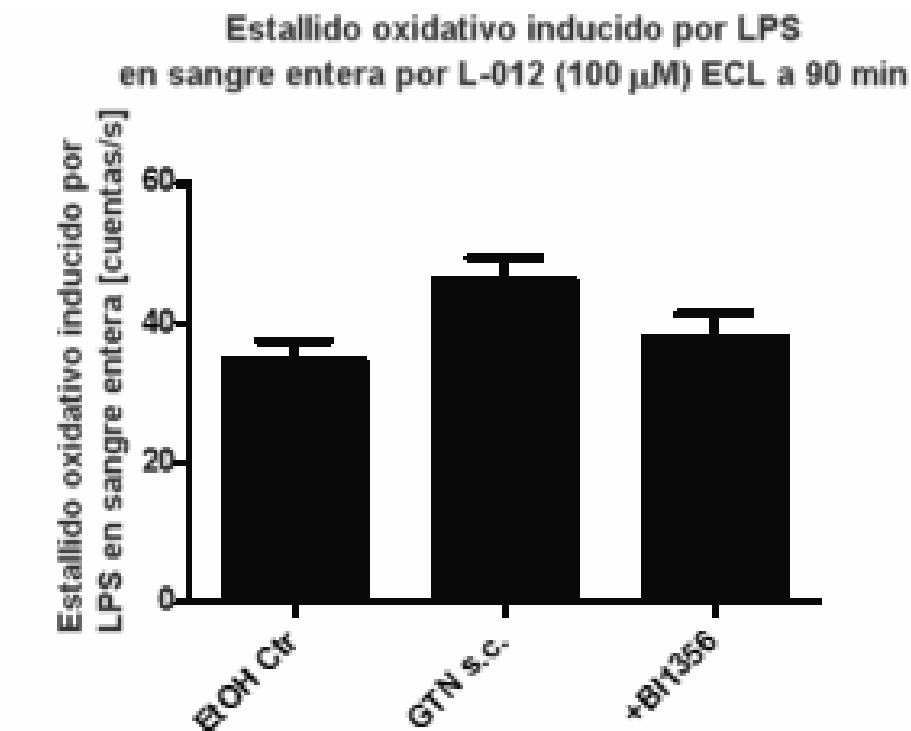


Figura 7B

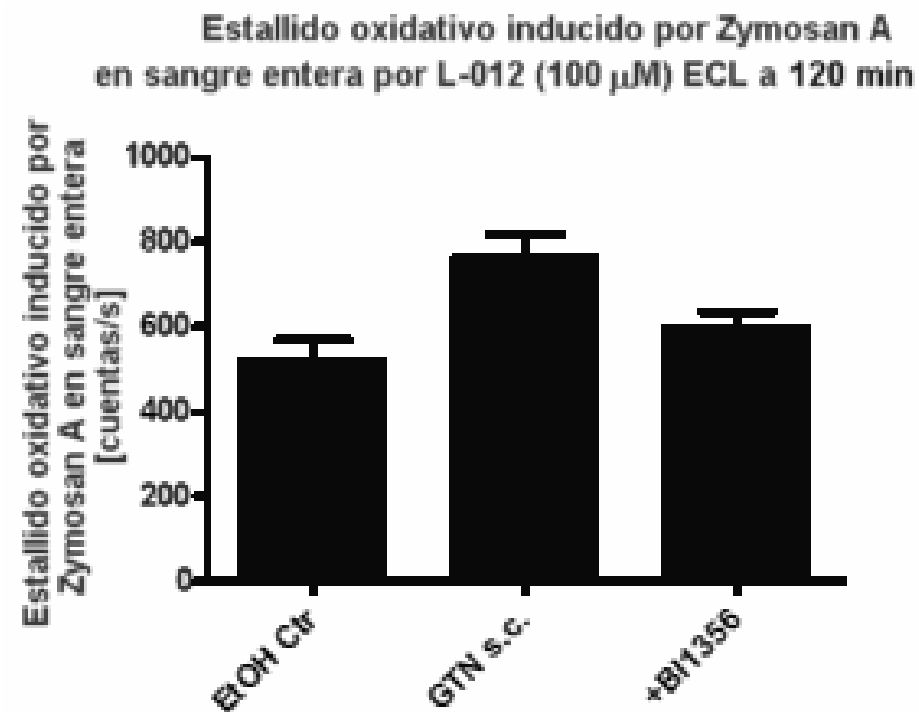


Figura 8A

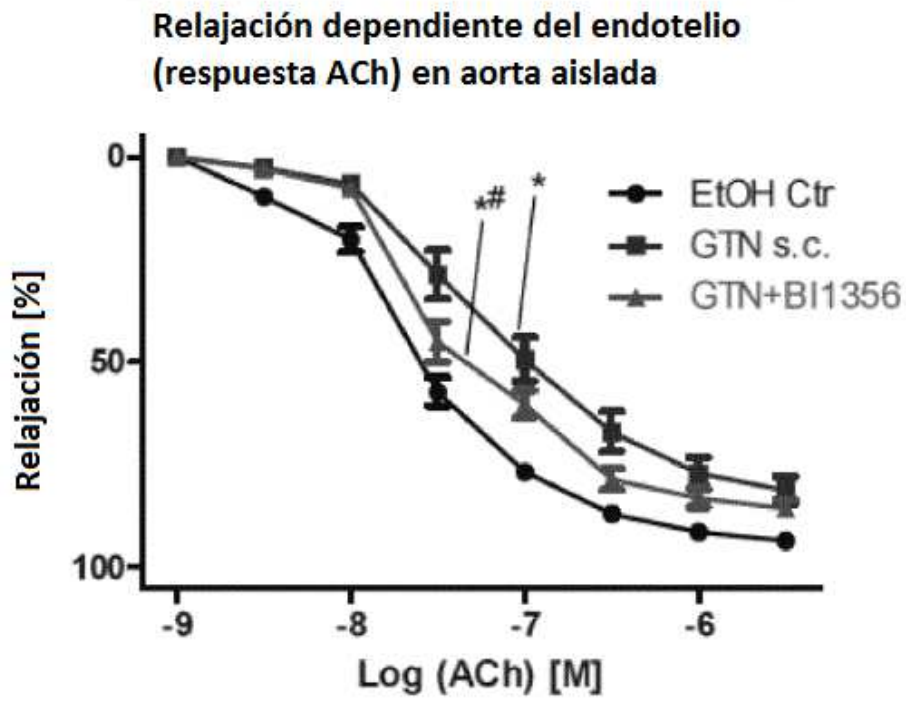


Figura 8B

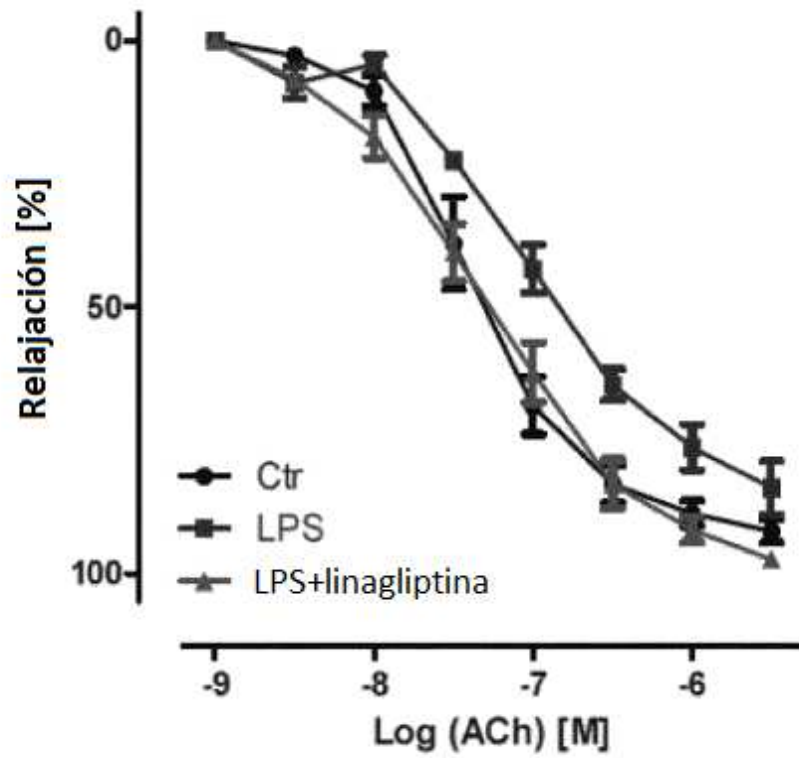


Figura 9A

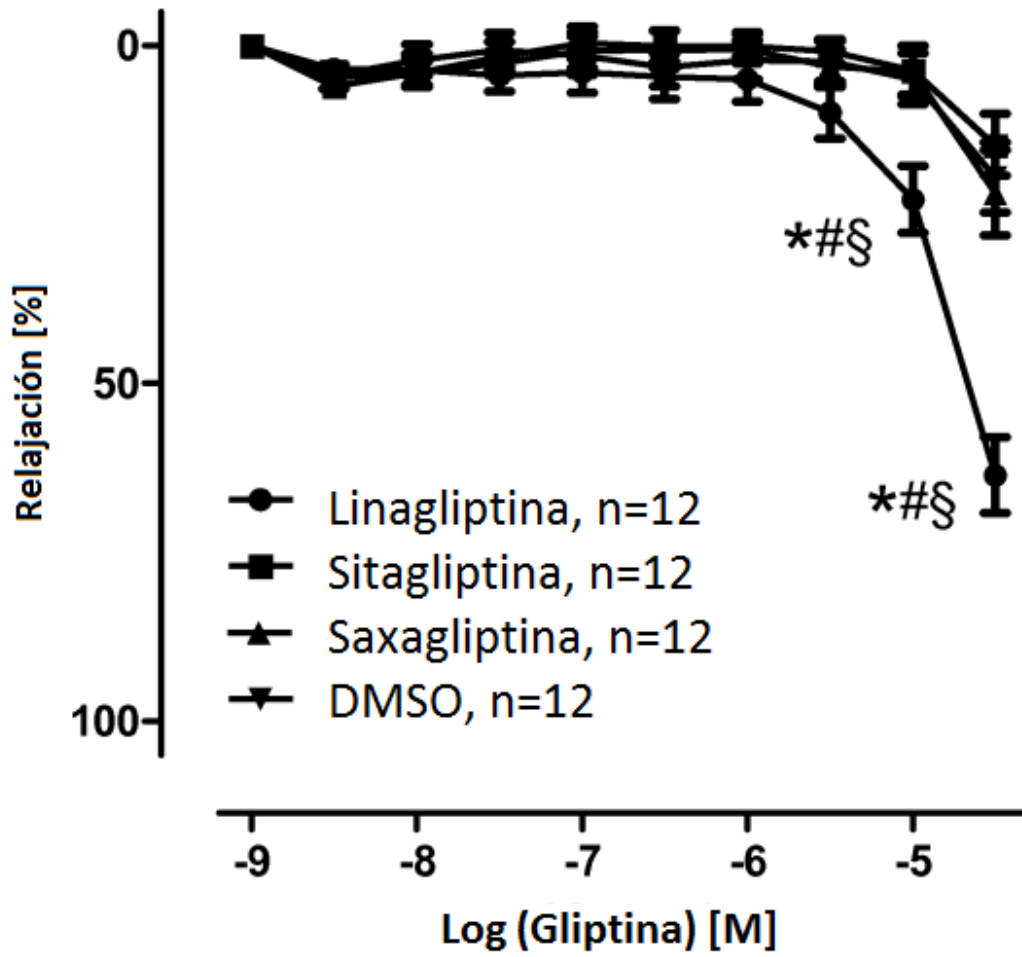


Figura 9B

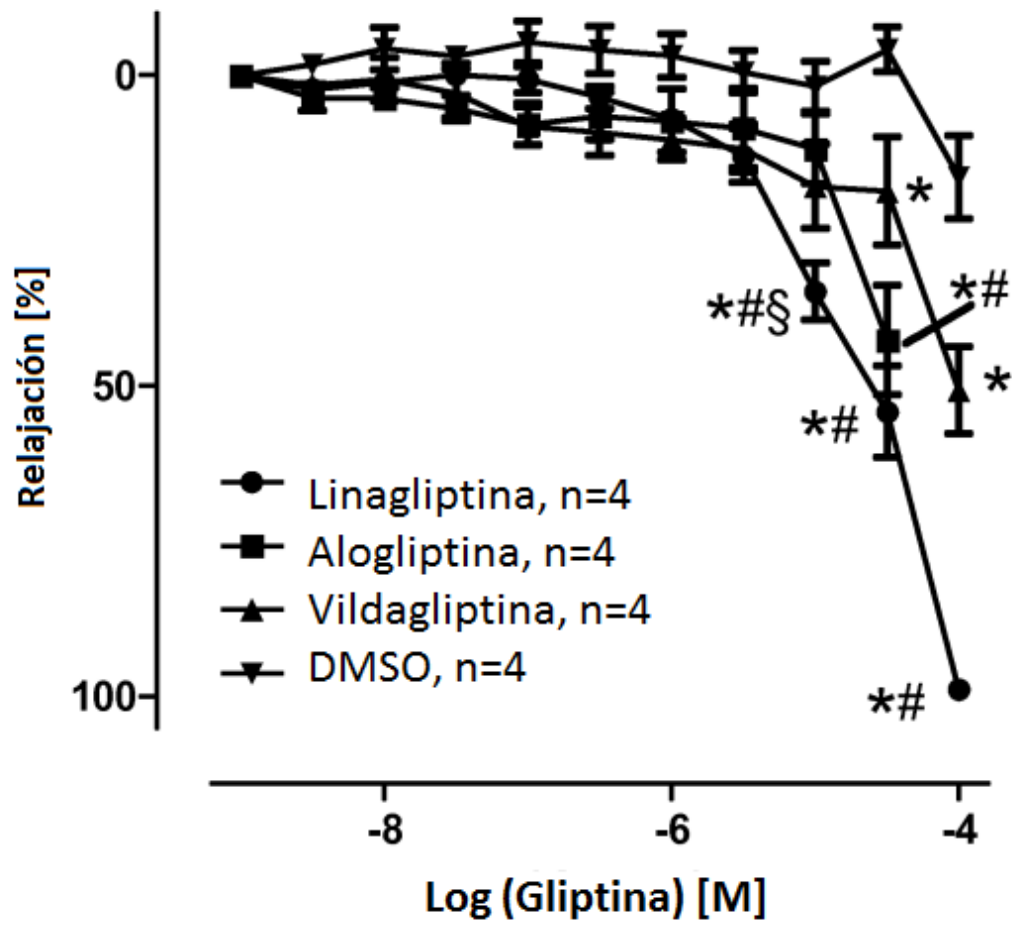
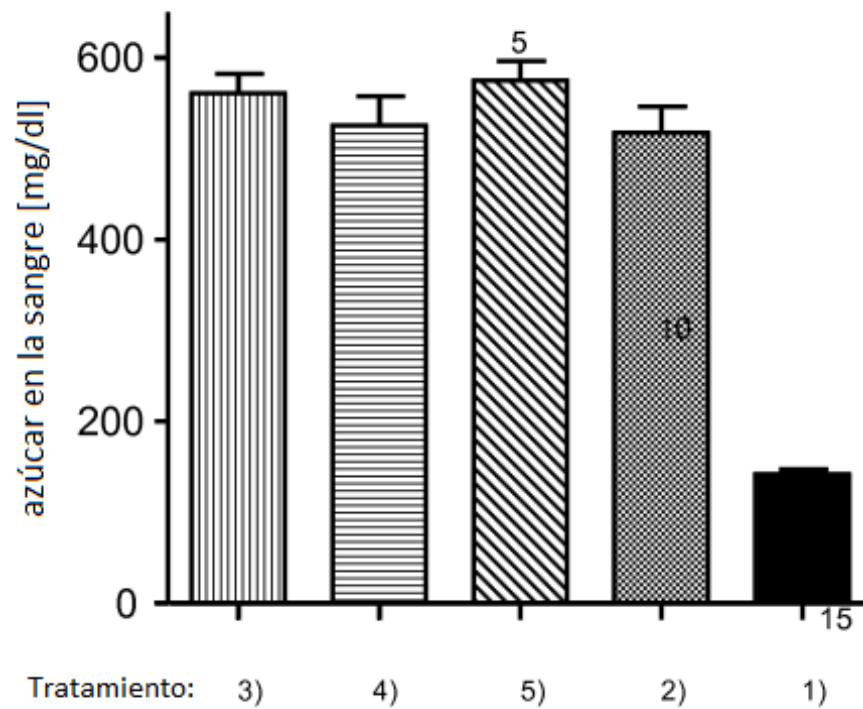


Figura 10

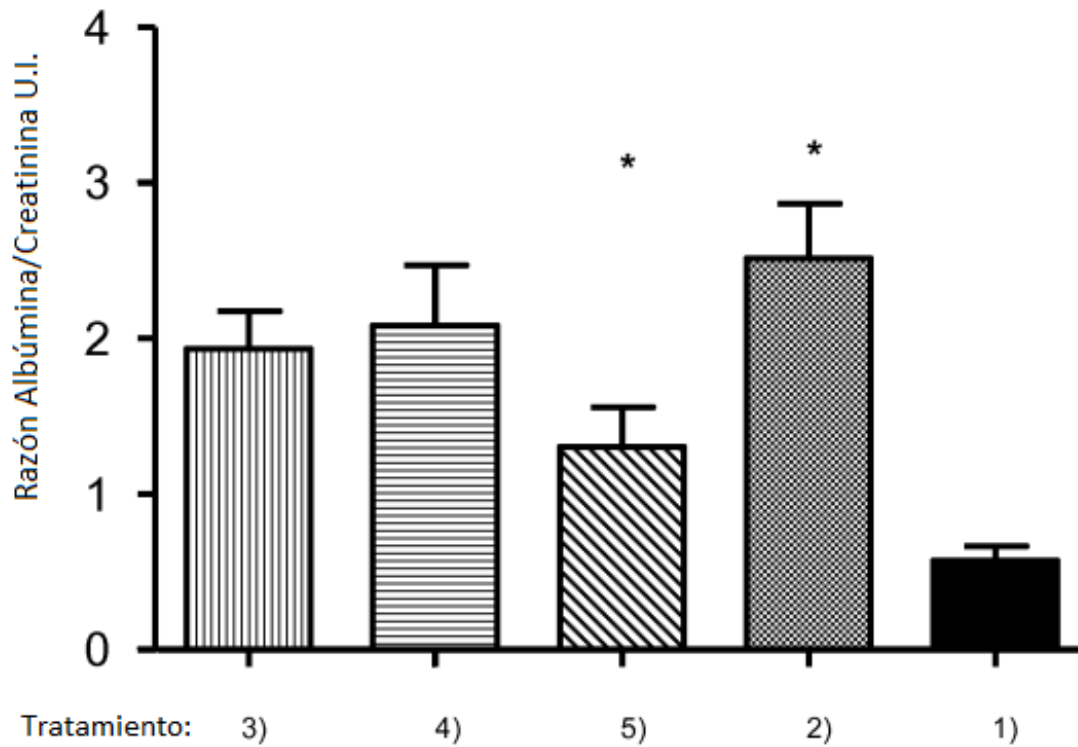


- 1) Ratones control eNOS ko no diabéticos, placebo (natrosol) (n=14)
- 2) Ratones eNOS ko diabéticos con tratamiento simulado, placebo (natrosol) (n=17)
- 3) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con telmisartán (p.o. 1 mg/kg) (n=17)
- 4) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con inhibidor de linagliptina (p.o. 2 mg/kg) (n=14)
- 5) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con telmisartán (1 mg/kg) + linagliptina (3 mg/kg) (n=12)



*, $p < 0,05$, ensayo t de student y prueba U de Mann-Whitney

Figura 11



1) Ratones control eNOS ko no diabéticos, placebo (natrosol) (n=14)

2) Ratones eNOS ko diabéticos con tratamiento simulado, placebo (natrosol) (n=17)

3) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con telmisartán (p.o. 1 mg/kg) (n=17)

4) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con inhibidor de linagliptina (p.o. 2 mg/kg) (n=14)

5) Ratones eNOS ko diabéticos tratados con telmisartán (1 mg/kg) + linagliptina (3 mg/kg) (n=12)



*, $p < 0,05$, ensayo t de student y prueba U de Mann-Whitney

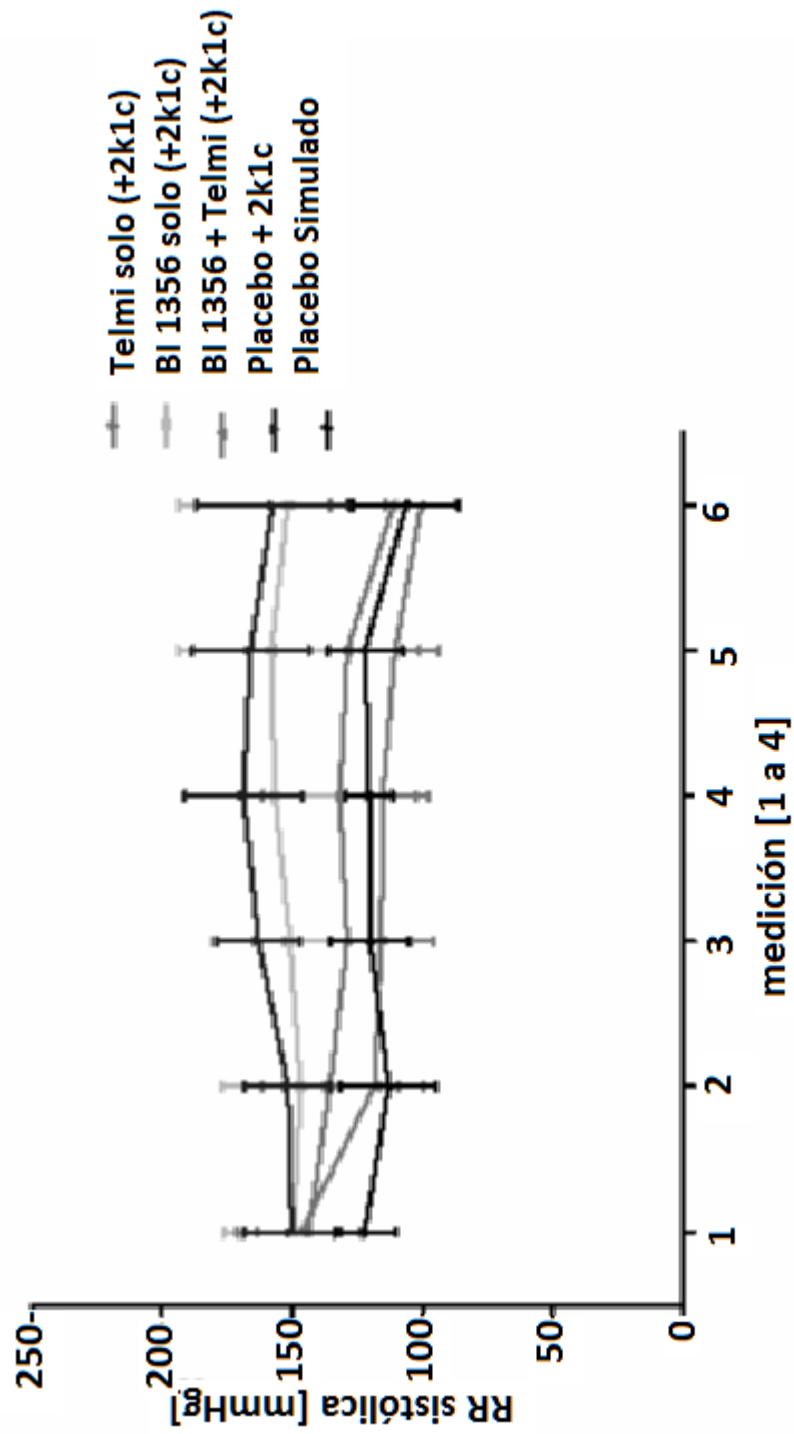


Figura 12

Figura 13

Relación de cambios en ARNm: control frente a tratado	Simulado	5/6N	5/6N + linagliptina
TGF- β	0,83 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,05	0,80 $\pm$ 0,10
TIMP	0,92 $\pm$ 0,04	1,39 $\pm$ 0,17	0,72 $\pm$ 0,20
Col1 α	0,61 $\pm$ 0,06	0,83 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,05
Col3 α	0,58 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,17	0,52 $\pm$ 0,11
BNP	1,00 $\pm$ 0,13	2,93 $\pm$ 0,43	1,35 $\pm$ 0,16

Figura 14

