

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 503**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/341** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/EP2010/051736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10703288 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2395983**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP-IV y opcionalmente un agente antidiabético adicional y sus usos**

30 Prioridad:  
**13.02.2009 US 152302 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.12.2020**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:  
**EICKELMANN, PETER;  
MARK, MICHAEL;  
SEMAN, LEO JOHN;  
THOMAS, LEO;  
BROEDL, ULI y  
GREMLER, ROLF**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 797 503 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**

Composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP-IV y opcionalmente un agente antidiabético adicional y sus usos

**Campo técnico de la invención**

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP-IV y un tercer agente antidiabético seleccionado entre el grupo G3 como se describe aquí en lo sucesivo, que es adecuada en el tratamiento o prevención de una o más afecciones seleccionadas entre diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas e hiperglucemia, entre otros.
- 10 Además, la invención se refiere a métodos
- para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
  - para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
- 15
- para prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde la intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;
  - para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
  - para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento de peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción de peso corporal y/o grasa corporal;
- 20
- para prevenir o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
  - prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica;
- 25
- para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina,
  - para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico posterior al trasplante (PTMS);
  - para prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluidas las enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, el rechazo del injerto, la infección y la muerte;
- 30
- para tratar la hiperuricemia y las afecciones asociadas a la hiperuricemia;
  - para tratar o prevenir cálculos renales;
  - para tratar la hiponatremia;
- en pacientes que lo necesitan.
- 35 Además, la presente invención se refiere a un inhibidor de SGLT2, para uso en un método según se ha descrito anteriormente y como se describe aquí en lo sucesivo.
- Además, la presente invención se refiere a un inhibidor de DPP IV, para uso en un método según se ha descrito anteriormente y como se describe aquí en lo sucesivo.
- Además, la presente invención se refiere a un tercer agente antidiabético como se define aquí en lo sucesivo para uso en un método como se ha descrito anteriormente y como se describe más adelante.
- 40 **Antecedentes de la invención**
- La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una significativa reducción de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado.
- 45 Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden a la terapia oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

5 El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; "Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido") demostró que un tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina producía sólo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c de aproximadamente 0,9%). Además, incluso en pacientes dentro del tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioraba significativamente a lo largo del tiempo, y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células  $\beta$ . De forma importante, el tratamiento intensivo no se asoció con una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, es decir, acontecimientos cardiovasculares. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 siguen sin un tratamiento adecuado, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, tolerancia e inconvenientes de dosificación de las terapias antihiper glucémicas existentes.

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

15 La alta incidencia de fracaso terapéutico es una contribución principal a la alta tasa de complicaciones asociadas con la hiperglucemia o daños crónicos a largo plazo (incluyendo complicaciones micro- y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes de tipo 2.

20 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia en relación con el control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y que al mismo tiempo muestren un mejor perfil de seguridad.

25 Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. En la técnica anterior se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo como inhibidores de SGLT2, por ejemplo en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870 y WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

30 La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a mantener en estado estable la concentración de la glucosa plasmática y, por tanto, pueden servir como un objetivo antidiabético. La recaptación de la glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón se realiza a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en las membranas de bordes en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físico-químicas. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que SGLT1 que se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha descubierto que el SGLT3 es un detector de glucosa en células intersticiales del intestino, sin ninguna función transportadora. Potencialmente, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a la recaptación renal de la glucosa. En la normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura con una concentración de glucosa mayor que 10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibe parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea y a la glucosuria.

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

50 Por ejemplo, se describen inhibidores de DPP IV 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 2007/054201, WO 2007/128721 o WO 2007/128761.

**Objetivo de la presente invención**

55 El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular de la diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesita, en particular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en un paciente con un control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con un fármaco antidiabético, por ejemplo metformina, o a pesar de la terapia combinada con dos fármacos antidiabéticos.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir, frenar o retrasar el avance desde una intolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno o afección del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para reducir el peso o prevenir un aumento de peso en un paciente que lo necesite.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG) y/o hiperglucemia, que tenga propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

15 Otros objetivos de la presente invención serán obvios para los especialistas en la técnica a partir de la anterior descripción, de lo sucesivo y de los ejemplos.

### Sumario de la invención

20 Dentro del alcance de la presente invención ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, el inhibidor de DPP IV linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el tercer agente antidiabético seleccionado entre el grupo G3 como se define aquí en lo sucesivo puede usarse ventajosamente para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en los pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y los estados de enfermedad cercanos.

25 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- (a) el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, y
- (b) el inhibidor de DPP IV linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- (c) un tercer agente antidiabético que es metformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes gestacional en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con una intolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o desde un síndrome metabólico hasta diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

50 Como por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una mejora

del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden tratarse las afecciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un aumento del nivel de glucosa sanguínea.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, arteriopatía oclusiva periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, trastornos del ritmo cardiaco y reestenosis vascular, en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente. En particular, pueden tratarse uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como hiperperusión, proteinuria y albuminuria, puede frenarse su progresión o puede retrasarse o prevenirse su aparición. La expresión "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de heridas y úlcera diabética. Las expresiones "enfermedades micro- y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se usan indistintamente en esta memoria descriptiva.

20 Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles sanguíneos excesivos de glucosa no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, tales como grasa, sino que se excretan por medio de la orina del paciente. En modelos animales que usan un inhibidor de SGLT2, se puede ver que la pérdida de grasa representa la mayoría de la pérdida de peso observada, mientras que no se observan cambios significativos en el contenido de proteínas o agua corporal. Por lo tanto, como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción en el peso corporal.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento del peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

30 El efecto farmacológico del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es independiente de insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, puede mejorarse o restablecerse la funcionalidad de las células pancreáticas, y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Puede demostrarse que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia puede normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo en combinación o en alternancia, al paciente.

45 Por medio de la administración de una combinación o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una acumulación anómala de grasa ectópica, en particular del hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa ectópica, en particular del hígado en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por sobrealimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

60 Como resultado de esto, otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para usar en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico posterior a un trasplante (PTMS) en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo en combinación o alternancia.
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para usar en un método para prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS que incluyen enfermedades y eventos microvasculares y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo en combinación o alternancia.
- 15 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es capaz de facilitar la disminución de los niveles séricos totales de urato en el paciente. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para tratar la hiperuricemia y las afecciones asociadas a la hiperuricemia, tales como, por ejemplo, gota, hipertensión e insuficiencia renal, en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran al paciente un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo en combinación o alternancia. El paciente puede ser un paciente diabético o no diabético.
- 20 La administración de una composición farmacéutica aumenta la excreción de glucosa en la orina. Este aumento en la excreción osmótica y la liberación de agua y la disminución de los niveles de urato son beneficiosos como tratamiento o prevención para los cálculos renales. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para usar en un método para tratar o prevenir cálculos renales en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.
- 25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para tratar la hiponatremia, la retención de agua y la intoxicación con agua en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente. Mediante la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, es posible revertir los efectos de la hiponatremia, la retención de agua y la intoxicación por agua al actuar sobre el riñón para revertir la retención de agua y los desequilibrios electrolíticos asociados con estas enfermedades y trastornos.
- 30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para uso en un método para
- 35 - prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes gestacional; o
- 40 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- 45 - prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una intolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 50 - prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
- 55 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento de peso corporal y/o de grasa corporal o facilitar una reducción de peso corporal y/o de grasa corporal; o
- prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o

- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
  - prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar la diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y/o el síndrome metabólico posterior al trasplante (PTMS);
- 5
- prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluidas las enfermedades y los eventos microvasculares y macrovasculares, el rechazo del injerto, la infección y la muerte;
  - tratar la hiperuricemia y las condiciones asociadas a la hiperuricemia;
  - tratar o prevenir cálculos renales;
  - tratar la hiponatremia;
- 10
- en un paciente que lo necesita, caracterizado por que el inhibidor de SGLT2 se administra, por ejemplo, en combinación o en alternancia con un inhibidor de DPP IV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el inhibidor de DPP IV linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en un método para
- 15
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
- 20
- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
  - prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una intolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 25
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
  - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento de peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción de peso corporal y/o grasa corporal; o
- 30
- prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
  - prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o
- 35
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesita, caracterizado por que el inhibidor de DPP IV se administra, por ejemplo, en combinación o en alternancia con un inhibidor de SGLT2 y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo.
- 40
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo para uso en un método para
- 45
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
  - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
  - prevenir, frenar, retrasar o revertir el avance desde una intolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 50

- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
- 5
- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento del peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal; o
  - prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- 10
- prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática; o
  - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- 15
- en un paciente que lo necesita, caracterizado por que el tercer agente antidiabético se administra, por ejemplo, en combinación o en alternancia con un inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de DPPIV como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para uso en un método terapéutico y preventivo como se describe anteriormente y más adelante.
- 20
- Definiciones**
- La expresión "ingrediente activo" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se refiere al inhibidor de SGLT2 y/o al inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención.
- La expresión "índice de masa corporal" o "IMC" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m<sup>2</sup>.
- 25
- El término "sobrepeso" se define como el trastorno en el que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> o mayor, y menor que 30 kg/m<sup>2</sup>. Los términos "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.
- El término "obesidad" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>. Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse como sigue: la expresión "obesidad de clase I" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>, pero menor que 35 kg/m<sup>2</sup>; la expresión "obesidad de clase II" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m<sup>2</sup>, pero menor que 40 kg/m<sup>2</sup>; la expresión "obesidad de clase III" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m<sup>2</sup>.
- 30
- La expresión "obesidad visceral" se define como el trastorno en el que se mide una proporción de cintura a cadera mayor o igual que 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.
- 35
- La expresión "obesidad abdominal" se define, normalmente, como el trastorno en el que la circunferencia de cintura es > 102 cm en hombres, y es > 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).
- 40
- El término "euglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal mayor que 70 mg/dL (3,89 mmol/l) y menor de 110 mg/dL (5,6 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.
- El término "hiperglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor de 100 mg/dL (5,6 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.
- 45
- El término "hipoglucemia" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal, en particular por debajo de 70 mg/dL (3,89 mmol/l).
- La expresión "hiperglucemia posprandial" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica posprandial a las 2 horas mayor que 200 mg/dL (11,11 mmol/l).
- 50
- La expresión "alteración de la glucosa sanguínea en ayunas" o "IFG" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas o una concentración de glucosa sérica en ayunas en el intervalo de 100 a 125 mg/dL (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/l), en particular mayor que 110 mg/dL y menor que 126

mg/dL (7,00 mmol/L). Un sujeto con "niveles normales de glucosa en ayunas" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor de 100 mg/dL, es decir menor de 5,6 mmol/l.

5 La expresión "intolerancia a la glucosa" o "IGT" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en la sangre o una concentración de glucosa en suero posprandial a las 2 horas mayor que 140 mg/dL (7,78 mmol/l) y menor que 200 mg/dL (11,11 mmol/l). La intolerancia a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en la sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas puede medirse como el nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después del ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica posprandial a las 2 horas menor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l).

10 El término "hiperinsulinemia" se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera < 1,0 (en el caso de los hombres) o < 0,8 (en el caso de las mujeres).

15 Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de forma intercambiable.

20 La expresión "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford E.S., *et al.*, *JAMA.*, (2002), 287:356-359). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del 25º percentil de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa sanguíneas se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia hepática y periférica a la insulina.

30 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52(supl. 1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)/22,5}]$$

Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que unos niveles elevados de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

40 Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG, o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de presencia de prediabetes. Por lo tanto, es posible que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

45 Los métodos para investigar la función de las células beta pancreáticas son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células beta puede medirse, por ejemplo, por medio de la determinación del índice HOMA para la función de las células beta (Matthews *et al.*, *Diabetologia* 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52(supl.1): A459), de la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa o un ensayo de tolerancia a comida, o empleando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (Stumvoll *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31: 380-381).

55 El término "prediabetes" es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de intolerancia a la glucosa para incluir individuos con un nivel de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal alto  $\geq 100$  mg/dL (J. B. Meigs, *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina plasmática elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The

Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care, 2002, 25:742-749).

5 Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesos, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que el individuo tiene una puntuación HOMA-IR > 4,0, o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

10 La expresión "diabetes de tipo 2" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dL (6,94 mmol/l). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético será superior a 200 mg de glucosa per dL (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 15 10-12 horas de ayuno, y el nivel sanguíneo de azúcar se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar glucosa estará entre 60 y 110 mg por dL de plasma, será menor de 200 mg por dL 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dL después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anómala a la glucosa.

20 La expresión "diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado" incluye pacientes con un fallo secundario a fármacos, una indicación para la terapia con insulina y un progreso a complicaciones micro- y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

25 El término "HbA1c" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los especialistas en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel sanguíneo de azúcar y la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar sanguíneo", refleja los niveles sanguíneos medios de azúcar de las 4-6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra 30 microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético del orden de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5% y preferiblemente < 6% de HbA1c.

35 La expresión "control glucémico insuficiente" o "control glucémico inadecuado" en el alcance de la presente invención significa una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 7,0%, incluso más preferiblemente por encima de 7,5%, especialmente por encima de 8%.

40 El "síndrome metabólico", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (Laaksonen D.E., *et al.*, Am. J. Epidemiol., 2002, 156:1070-1077). De acuerdo con las líneas directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001), 285:2486-2497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

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

2. Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL

3. Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres

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

50 5. Glucosa sanguínea en ayunas  $\geq$  100 mg/dL

Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al.* Am J Epidemiol. (2002), 156:1070-1077). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Thomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

55 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica hipertensión si la presión sanguínea sistólica

(SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm Hg, y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 80 mm Hg.

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

10 El término "diabetes gestacional" (diabetes del embarazo) denota una forma de diabetes que se desarrolla durante el embarazo y generalmente cesa nuevamente de inmediato después del nacimiento. La diabetes gestacional se diagnostica mediante una prueba de detección que se lleva a cabo entre las semanas 24 y 28 del embarazo. Por lo general, es una prueba simple en la que se mide el nivel de azúcar en la sangre una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este nivel de 1 h es superior a 140 mg/dL, se sospecha diabetes gestacional. La confirmación final se puede obtener mediante una prueba estándar de tolerancia a la glucosa, por ejemplo con 75 g de glucosa.

15 El término "hiperuricemia"; denota una condición de altos niveles de urato sérico total. En sangre humana, las concentraciones de ácido úrico entre 3,6 mg/dL (aprox. 214  $\mu\text{mol/l}$ ) y 8,3 mg/dL (aprox. 494  $\mu\text{mol/l}$ ) son consideradas normales por la Asociación Médica Estadounidense. Los altos niveles de urato sérico total, o hiperuricemia, a menudo se asocian con varias enfermedades. Por ejemplo, los altos niveles de urato sérico total pueden conducir a un tipo de artritis en las articulaciones conocida como gota. La gota es una afección creada por una acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartílago articular de las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes debido a las elevadas concentraciones de los niveles totales de urato en el torrente sanguíneo. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación de ácido úrico en la orina pueden provocar la formación de cálculos renales cuando el ácido úrico o el urato se cristalizan en el riñón. Además, los niveles séricos totales de urato a menudo se asocian con el llamado síndrome metabólico, que incluye la enfermedad cardiovascular y la hipertensión.

20 El término "hiponatremia" denota una condición de un balance positivo de agua con o sin déficit de sodio, que se reconoce cuando el sodio plasmático cae por debajo del nivel de 135 mmol/L. La hiponatremia es una condición que puede ocurrir aisladamente en individuos que consumen demasiado agua; sin embargo, con mayor frecuencia la hiponatremia es una complicación de la medicación u otra afección médica subyacente que se traduce en una disminución de la excreción de agua. La hiponatremia puede conducir a la intoxicación por agua, que ocurre cuando la tonicidad normal del líquido extracelular cae por debajo del límite seguro, debido a la retención del exceso de agua. La intoxicación por agua es una alteración potencialmente fatal en la función cerebral. Los síntomas típicos de la intoxicación por agua incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza y malestar general.

25 La expresión "inhibidor de SGLT2" en el alcance de la presente invención se refiere a un compuesto, en particular a un derivado de glucopiranosilo, es decir, un compuesto que tiene un resto glucopiranosilo, que muestra un efecto inhibidor sobre el transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), en particular el SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 medido como CI50 preferiblemente es inferior a 1000 nM, incluso más preferiblemente inferior a 100 nM, y aún más preferiblemente inferior a 50 nM. Los valores de CI50 de los inhibidores de SGLT2 normalmente están por encima de 0,01 nM, o incluso igual o por encima de 0,1 nM. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 puede determinarse por métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en las solicitudes de patente WO 2005/092877 o WO 2007/093610 (páginas 23/24), que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. La expresión "inhibidor de SGLT2" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las formas cristalinas respectivas.

30 La expresión "inhibidor de DPPIV", en el alcance de la presente invención, se refiere a un compuesto que presenta actividad inhibidora sobre la enzima dipeptidil peptidasa IV. Dicha actividad inhibidora puede caracterizarse por el valor de CI50. Un inhibidor de DPPIV preferiblemente presenta un valor de CI50 inferior a 10000 nM, preferiblemente inferior a 1000 nM. Ciertos inhibidores de DPPIV presentan un valor de CI50 por debajo de 100 nM, o incluso  $\leq 50$  nM. Los valores de CI50 de los inhibidores de DPPIV normalmente son superiores a 0,01 nM, o incluso superiores a 0,1 nM. Los inhibidores de DPPIV pueden incluir compuestos biológicos y no biológicos, en particular compuestos no peptídicos. El efecto inhibidor sobre DPPIV puede determinarse por métodos conocidos en la bibliografía, en particular como se describe en las solicitudes de patente WO 02/068420 o WO 2004/018468 (página 34), que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. La expresión "inhibidor de DPPIV" también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, incluyendo las formas cristalinas respectivas.

35 Los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han presentado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático

para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o frenar el avance de la enfermedad. Por tanto, las composiciones y métodos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo, así como para una terapia crónica.

- 5 Las expresiones "tratar profilácticamente", "tratar preventivamente" y "prevenir" se emplean de forma intercambiable, y comprenden el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo, por tanto, dicho riesgo.

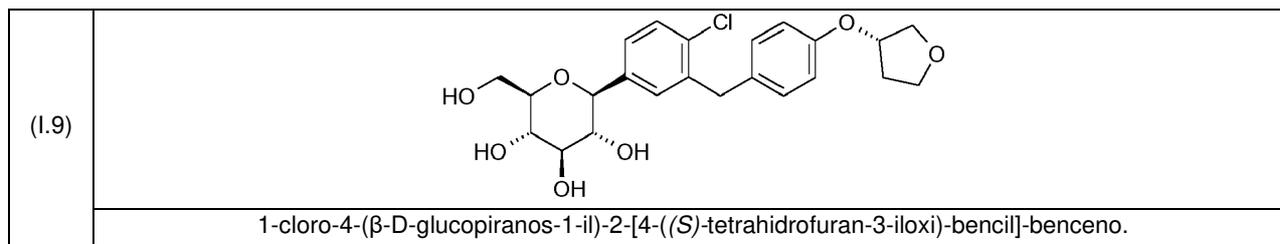
**Breve descripción de las figuras**

- 10 La Figura 1 muestra la excursión de glucosa como AUC de glucosa en ratas Zucker a las que se administró un inhibidor SGLT2 (A), un inhibidor DPPIV (B), metformina (Met) y combinaciones de los mismos (A + Met, B + Met, A + B, A + B + Met)

**Descripción detallada**

- 15 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se han definido anteriormente y como se definen más adelante. En los usos de acuerdo con esta invención se administra un tercer agente antidiabético, es decir, el inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPPIV se administran en combinación con un tercer agente antidiabético.

El inhibidor de SGLT2 es un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I.9)



- 20 Se describen compuestos de la fórmula (I.9) y métodos para su síntesis, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: WO 2005/092877, WO 2006/117359, WO 2006/120208.

- 25 De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo indicado anteriormente de fórmula (I.9) también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos, y profármacos de los mismos. En relación con el compuesto (I.9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 se describe una forma cristalina ventajosa. La forma cristalina posee buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, la forma cristalina es fisicoquímicamente estable y, por lo tanto, proporciona una buena estabilidad de la vida útil de la composición farmacéutica.

- 30 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas y usos, se refieren a un inhibidor de DPP IV como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El inhibidor de DPPIV es linagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de DPPIV mencionado anteriormente.

- 35 La expresión "linagliptina", como se emplea en la presente memoria, se refiere a linagliptina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. Se describen formas cristalinas en el documento WO 2007/128721. En las solicitudes de patente WO 2004/018468 y WO 2006/048427, por ejemplo, se describen métodos para la fabricación de linagliptina. La linagliptina se distingue de inhibidores de DPP IV estructuralmente comparables ya que combina una potencia excepcional y un efecto de larga duración con propiedades farmacológicas favorables, selectividad por el receptor y un perfil de efectos secundarios favorable o proporciona ventajas terapéuticas inesperadas o mejoras cuando se usa en combinación con un inhibidor de SGLT2 y un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta invención.

El tercer agente antidiabético es metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En lo sucesivo se describen realizaciones preferidas en relación con el tercer agente antidiabético.

- 45 Un inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de DPPIV en combinación con la biguanida metformina puede proporcionar un control glucémico más eficaz y puede actuar sinérgicamente con la biguanida, por ejemplo, para reducir el peso, y tiene efectos globales beneficiosos sobre el síndrome metabólico que está asociado comúnmente con la diabetes

mellitus de tipo 2.

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

La combinación de un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como los descritos aquí en lo sucesivo, en comparación con una monoterapia que usa un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPP IV o el tercer agente antidiabético solo, por ejemplo con una monoterapia con metformina. Además, la combinación de un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta invención mejora el control glucémico, en particular en pacientes como los descritos más adelante, en comparación con una terapia combinada que usa un inhibidor de SGLT2 y un inhibidor de DPP IV o que usa un inhibidor de SGLT2 y el tercer agente antidiabético o que usa un inhibidor de DPPIV y el tercer agente antidiabético. El mejor control glucémico se determina como una mayor disminución de la glucosa sanguínea y una mayor reducción de HbA1c. Con la monoterapia de un paciente, en particular en pacientes como los anteriormente descritos, normalmente el control glucémico no mejora significativamente por una administración del fármaco por encima de determinada dosis máxima. Además, un tratamiento a largo plazo usando una dosis máxima puede ser indeseable en vista de los posibles efectos secundarios. Por lo tanto, no puede conseguirse un control glucémico satisfactorio en todos los pacientes por medio de una monoterapia usando el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPP IV o el tercer agente antidiabético solo. Incluso con la terapia combinada que usa sólo dos agentes seleccionados entre los inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPPIV y terceros agentes antidiabéticos, es posible que no se consiga un control glucémico completo en todos los pacientes y/o durante un periodo de tiempo prolongado. En dichos pacientes, puede producirse una progresión de la diabetes mellitus y pueden surgir complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, tales como complicaciones macrovasculares. La composición farmacéutica, así como los usos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c hasta un intervalo diana deseado, por ejemplo < 7% y preferiblemente < 6,5%, para un mayor número de pacientes y durante un periodo mayor de tratamiento terapéutico en comparación con una monoterapia correspondiente o una terapia que usa sólo dos de los compañeros de la combinación.

Además, la combinación de un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP IV y el tercer agente terapéutico de acuerdo con esta invención permite una reducción en la dosis del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV o el tercer agente antidiabético o incluso de dos o tres de los ingredientes activos. Una reducción de la dosis es beneficiosa para pacientes que de otra manera podrían padecer efectos secundarios en una terapia que usa una dosis mayor de uno o más de los ingredientes activos, en particular con respecto al efecto secundario producido por el tercer agente antidiabético. Por lo tanto, la composición farmacéutica, así como los usos de acuerdo con la presente invención, muestran menos efectos secundarios, haciendo de esta manera que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Una monoterapia que usa un inhibidor de DPP IV o una terapia combinada que usa un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención no es independiente de la capacidad de secreción de insulina o la sensibilidad de insulina de un paciente. Por otra parte, un tratamiento con la administración de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención no depende de la capacidad de secreción de insulina o la sensibilidad a la insulina del paciente. Por lo tanto, cualquier paciente, independientemente de los niveles de insulina prevalentes o de la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, puede beneficiarse de una terapia usando una combinación de un inhibidor de SGLT2 con un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con esta invención. Independientemente de sus niveles de insulina prevalentes o su resistencia a la insulina o hiperinsulinemia, estos pacientes pueden tratarse con una combinación del inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético debido a la administración combinada o alternada del inhibidor de SGLT2.

Un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención es capaz – mediante los incrementos de los niveles de GLP-1 activo - de reducir la secreción de glucagón en un paciente. Por tanto, esto limitará la producción de glucosa hepática. Además, los elevados niveles de GLP-1 activo producidos por el inhibidor de DPP IV tendrán efectos beneficiosos sobre la regeneración y neogénesis de células beta. Todas estas características de los inhibidores de DPP IV producen una combinación con un inhibidor de SGLT2 bastante útil y terapéuticamente pertinente.

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de igual manera en medicina veterinaria con mamíferos. En el alcance de esta invención, los pacientes adultos son preferiblemente seres humanos de 18 años o más. También en el alcance de esta invención, los pacientes son humanos adolescentes, es decir, humanos de 10 a 17 años, preferiblemente de 13 a 17 años. Se supone que en una población adolescente la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede ver una muy buena disminución de HbA1c y una muy buena disminución de la glucosa plasmática en ayunas. Además, se supone que en una población adolescente, en particular en pacientes con sobrepeso y/u obesidad, se puede observar una pérdida de peso pronunciada.

5 Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular en vista de la elevada actividad inhibidora de SGLT2 de los inhibidores de SGLT2, el exceso de glucosa sanguínea se excreta por medio de la orina del paciente, de forma que como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un  
 10 tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis que tienen un diagnóstico de una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes en los que está contraindicado un aumento de peso. Cualquier efecto de  
 15 aumento de peso en la terapia, por ejemplo, debido a la administración del tercer agente antidiabético, puede atenuarse o incluso evitarse de esta manera.

La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular el inhibidor de SGLT2, presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en vista de la reducción de la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Por medio de la  
 15 administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, puede conseguirse una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente 1,0%, más preferiblemente igual o mayor que 2,0%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 3,0% y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 3,0%.

Además, el uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- 20 (a) una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica en ayunas mayor que 100 mg/dL o 110 g/dL, en particular mayor que 125 mg/dL;
- (b) una concentración de glucosa plasmática posprandial igual o mayor que 140 mg/dL;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor de 6,5%, en particular igual o mayor de 7,0%, especialmente igual o mayor de 7,5%, incluso más particularmente igual o mayor de 8,0%.

25 La presente invención también describe el uso de la composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 2 o que muestran primeros signos de prediabetes. Por tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Por tanto, si una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se utiliza para mejorar el control glucémico en cuanto esté presente una de las señales de prediabetes mencionadas anteriormente, puede retrasarse o prevenirse la aparición de una diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta.

30 Además, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia de la insulina, es decir en pacientes que se tratan o que deberían tratarse o que necesitan tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

35 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita al que se le ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1, caracterizado por que  
 40 se administra un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPPIV y un tercer agente antidiabético como se define aquí anteriormente y en lo sucesivo, por ejemplo, en combinación o en alternancia, al paciente.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico en los pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 2 como coadyuvante para la dieta y el ejercicio.

45 Puede observarse que por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, puede conseguirse una mejora del control glucémico incluso en los pacientes que tienen un control glucémico insuficiente, en particular a pesar del tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo, a pesar de la dosis máxima recomendada o tolerada de monoterapia oral con metformina, un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPPIV o una combinación de metformina con un inhibidor de SGLT2 o una combinación de metformina con un inhibidor  
 50 de DPPIV, en particular un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención o un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención. Una dosis máxima recomendada o tolerada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 2000 mg al día, 1500 mg al día (por ejemplo, en países asiáticos) o 850 mg tres veces al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima tolerada con respecto a un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, en particular con respecto al compuesto (I.9) es, por ejemplo, 100 mg o 50 mg o incluso 25 mg o 10 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima recomendada o tolerada con respecto a la linagliptina es, por  
 55 ejemplo, 10 mg, preferiblemente 5 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima recomendada o tolerada con respecto a la sitagliptina es, por ejemplo, 100 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma.

Por lo tanto, el uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio solo;
- 5 (b) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada de metformina;
- (c) control glucémico insuficiente a pesar de una monoterapia oral con el tercer agente antidiabético, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del tercer agente antidiabético;
- (d) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con el inhibidor de SGLT2, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del inhibidor de SGLT2;
- 10 (e) control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia oral con el inhibidor de DPPIV, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del inhibidor de DPPIV;
- (f) control glucémico insuficiente a pesar de la terapia combinada con dos agentes seleccionados entre el grupo del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPPIV y el tercer agente antidiabético;
- 15 (g) control glucémico insuficiente a pesar de la terapia combinada oral con el inhibidor de SGLT2 y el tercer agente antidiabético (por ejemplo, metformina), en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada de al menos uno de los compañeros de combinación.
- (h) control glucémico insuficiente a pesar de la terapia combinada oral con el inhibidor de DPPIV y el tercer agente antidiabético (por ejemplo, metformina), en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada de al menos uno de los compañeros de combinación;
- 20 La reducción del nivel de glucosa sanguínea por medio de la administración de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención es independiente de insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones
- resistencia a la insulina,
- 25 - hiperinsulinemia,
- prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado.
- diabetes mellitus de tipo 1.
- 30 Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones
- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos sanguíneos  $\geq 150$  mg/dL,
- (c) nivel de colesterol HDL sanguíneo  $< 40$  mg/dL en pacientes de sexo femenino, y  $< 50$  mg/dL en pacientes de sexo masculino,
- 35 (d) una presión sanguínea sistólica  $\geq 130$  mm Hg, y una presión sanguínea diastólica  $\geq 85$  mm Hg,
- (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas  $\geq 100$  mg/dL.
- Se supone que los pacientes a los que se les ha diagnosticado intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca o acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.
- 40 Además, la composición farmacéutica y los usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes después de un trasplante de órganos, en particular pacientes a los que se les ha diagnosticado una o más de las siguientes condiciones.
- 45 a) edad avanzada, en particular más de 50 años,
- (b) género masculino;

- (c) sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y / o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (d) diabetes previa al trasplante,
- (e) terapia de inmunosupresión.

5 Además, la composición farmacéutica y los usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado una o más de las siguientes afecciones:

- (a) hiponatremia, en particular hiponatremia crónica;
- (b) intoxicación por agua;
- (c) retención de agua;
- (d) concentración de sodio en plasma por debajo de 135 mmol/l.

10 El paciente puede ser un mamífero diabético o no diabético, en particular un ser humano.

Además, la composición farmacéutica y los usos según esta invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado una o más de las siguientes condiciones:

- (a) niveles séricos elevados de ácido úrico, en particular superiores a 6,0 mg/dL (357  $\mu$ mol/l);
- (b) antecedentes de artritis gotosa, en particular artritis gotosa recurrente;

15 (c) cálculos renales, en particular cálculos renales recurrentes;

- (d) una alta propensión a la formación de cálculos renales.

20 Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, en particular debido al inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPPIV de la presente memoria, presenta un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes en los que está contraindicada una monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina, y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato, o

25 pacientes del sexo femenino que están embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede observarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención no produce riesgo o produce un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, ventajosamente también es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

30 Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en la presente memoria y que se describen a continuación en la presente memoria, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

35 La expresión "a largo plazo" como se utilizó anteriormente y se utilizará a continuación, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor que 12 semanas, preferiblemente mayor que 25 semanas, aún más preferiblemente mayor que un año.

40 Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

45 Los efectos mencionados anteriormente se observan cuando el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético se administran en combinación, por ejemplo, simultáneamente en una sola, dos o tres formulaciones separadas, y cuando se administran en alternancia, por ejemplo sucesivamente en dos o tres formulaciones separadas.

50 Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último lugar a criterio del médico. Sin embargo, en general, el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético de acuerdo con

esta invención se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente como para que su administración en combinación y/o en alternancia mejore el control glucémico en el paciente a tratar.

5 Para el tratamiento de la hiperuricemia o afecciones asociadas a la hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 según esta invención se incluye en la composición farmacéutica o en la forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiperuricemia sin alterar la homeostasis de glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

10 Para el tratamiento o prevención de cálculos renales, el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar o prevenir los cálculos renales sin alterar la homeostasis de glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento de la hiponatremia y las afecciones asociadas, el inhibidor de SGLT2 según esta invención se incluye en la composición farmacéutica o en la forma de dosificación en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar la hiponatremia o las afecciones asociadas sin alterar la homeostasis de glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

15 A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético a emplear en la composición farmacéutica y los usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades a administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y pueden adaptarse de acuerdo con esto con respecto a una administración de 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los intervalos de la dosificación y las cantidades se calculan para el resto activo individual. Ventajosamente, la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención utiliza dosificaciones menores de inhibidor de SGLT2 individual, del inhibidor de DPP IV individual y/o del tercer agente antidiabético individual usado en monoterapia o usado en terapia convencional, evitando de esta manera la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos provocados cuando estos agentes se usan como monoterapias.

25 Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica preferiblemente se administra por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describirán a continuación. Preferiblemente, dichas una o más formas de dosificación que comprenden el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y/o el tercer agente antidiabético son la vía oral o es una vía normalmente bien conocida.

30 En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica y los usos de acuerdo con la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad usualmente recomendada para la monoterapia usando dicho inhibidor de SGLT2.

35 El intervalo de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferiblemente de 1 a 50 mg por día. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas anteriormente en la presente memoria, en particular de 1 a 50 mg o de 1 a 25 mg. Son concentraciones de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula), por ejemplo, 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 ó 50 mg del compuesto de la fórmula (I.9). La aplicación del principio activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

40 En general, la cantidad del inhibidor de DPP IV en la composición farmacéutica y usos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada habitualmente para una monoterapia usando dicho inhibidor de DPP IV.

45 Un intervalo de dosificación preferido de linagliptina cuando se administra por vía oral es de 0,5 mg a 10 mg al día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg, aún más preferiblemente de 1 mg a 5 mg al día. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 0,5 a 10 mg, en particular de 1 a 5 mg. Son ejemplos de concentraciones de dosificación particulares 1, 2,5, 5 ó 10 mg. La aplicación del principio activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Pueden ser formulaciones adecuadas para linagliptina las formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724, cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad.

50 En general, la cantidad del tercer agente antidiabético en la composición farmacéutica y los usos de acuerdo con la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad usualmente recomendada para la monoterapia usando dicho agente antidiabético. Usando dosificaciones menores del tercer agente antidiabético individual en comparación con la monoterapia se podrían evitar o minimizar la posible toxicidad y efectos secundarios adversos producidos cuando los agentes se usan como monoterapias.

55 Un intervalo de dosificación preferido de metformina cuando se administra por vía oral es de 250 a 3000 mg, en particular de 500 a 2000 mg al día. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica es de 250 a 1000, en particular de 500 a 1000 mg o de 250 a 850 mg respectivamente. Son ejemplos 500, 750, 850 ó 1000 mg. Preferiblemente, la administración de dichas cantidades es una vez, dos veces o tres veces al día. Por ejemplo, las

cantidades de 500, 750 y 850 mg preferiblemente requieren la dosificación una vez al día, dos veces al día o tres veces al día y la cantidad de 1000 mg preferiblemente requiere la dosificación una vez al día o dos veces al día. Ciertas formulaciones de liberación controlada o sostenida permiten la dosificación una vez al día. La metformina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa con los nombres comerciales GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ o GLUCOPHAGE-XR™.

5

La cantidad de inhibidor de SGLT2, de inhibidor de DPP IV y de tercer agente terapéutico en la composición farmacéutica y en los usos de acuerdo con esta invención corresponde a los intervalos de dosificación respectivos como se proporcionan aquí en lo sucesivo. Por ejemplo, los intervalos de dosificación preferidos en una composición farmacéutica y en los usos de acuerdo con esta invención están en una cantidad de 1 a 50 mg (en particular de 1 a 25 mg) de un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la fórmula (I.9), una cantidad de 0,5 a 10 mg (en particular de 1 a 5 mg) de linagliptina y una cantidad de 250 a 1000 mg (en particular de 250 a 850 mg) de metformina. Se prefiere una administración oral una o dos veces al día.

10

En los usos de acuerdo con la presente invención, el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente terapéutico se administran en combinación o en alternancia. La expresión "administración combinada" significa que los ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o esencialmente al mismo tiempo. La expresión "administración en alternancia" significa que primero se administran uno o dos ingredientes activos y, después de un periodo de tiempo, se administran los otros dos o el otro ingrediente activo, es decir, se administran secuencialmente al menos dos de los tres ingredientes activos. El periodo de tiempo puede estar en el intervalo de 30 min a 12 horas. La administración combinada o alternativa puede realizarse una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

15

20

Con respecto a la administración del inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético, los tres ingredientes activos pueden estar presentes en una sola forma de dosificación, por ejemplo, en un comprimido o cápsula, o uno o dos de los ingredientes activos pueden estar presentes en una forma de dosificación separada, por ejemplo en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

25

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

Por lo tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede estar presente como una sola forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético. Como alternativa, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede estar presente como dos formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de SGLT2 y la otra forma de dosificación el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético o una forma de dosificación comprende el inhibidor de SGLT2 más el tercer agente antidiabético y la otra forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP IV. Como alternativa, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede estar presente como tres formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el inhibidor de SGLT2 y una segunda forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP IV y la tercera forma de dosificación comprende el tercer agente antidiabético.

30

35

Por lo tanto, según una realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPP IV están presentes en una única forma de dosificación y el tercer agente antidiabético está presente en una forma de dosificación separada.

40

Según otra realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el inhibidor de SGLT2 y el tercer agente antidiabético están presentes en una única forma de dosificación y el inhibidor de DPP IV está presente en una forma de dosificación separada.

Según otra realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el inhibidor DPP IV y el tercer agente antidiabético están presentes en una única forma de dosificación y el inhibidor de SGLT2 está presente en una forma de dosificación separada.

45

Según otra realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético están presentes en una única forma de dosificación.

Según otra realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético están presentes cada uno en una forma de dosificación separada.

50

Puede ocurrir que un ingrediente activo tenga que administrarse con mayor frecuencia, por ejemplo dos veces al día, que los otros ingredientes activos, que por ejemplo deban administrarse solo una vez al día. Por lo tanto, la expresión "administración combinada o alternada" también incluye un esquema de administración en el que primero se administran todos los ingredientes activos combinados o alternados y después de un periodo de tiempo se administra solamente un ingrediente activo nuevamente o viceversa.

55

Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que están presentes en formas de

dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende un inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente terapéutico y la otra forma de dosificación comprende sólo el tercer agente terapéutico.

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

De acuerdo con una primera realización, un kit de partes preferido comprende

(a) un primer envase que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

10 (b) un segundo envase que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP IV y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

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

De acuerdo con una segunda realización, un kit de partes preferido comprende

15 (a) un primer recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y el tercer agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y

(b) un segundo envase que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP IV y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una tercera realización, un kit de partes preferido comprende

20 (a) un primer envase que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

(b) un segundo recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con una cuarta realización, un kit de partes preferido comprende

25 (a) un primer recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPPIV y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y

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

30 Otro aspecto de la presente invención es un producto preparado que comprende la composición farmacéutica presente como formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas deben administrarse combinadas o alternadas.

35 De acuerdo con una primera realización, un producto preparado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo, en combinación o en alternancia con un medicamento que comprende un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención y con un medicamento que comprende un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención o con un medicamento que comprende tanto un inhibidor de DPPIV como un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención.

40 De acuerdo con una segunda realización, un producto preparado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo, en combinación o en alternancia con un medicamento que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y con un medicamento que comprende un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención o con un medicamento que comprende tanto un inhibidor de SGLT2 como un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención.

45 De acuerdo con una tercera realización, un producto preparado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP IV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo, en combinación o en alternancia, con un medicamento que comprende un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención.

50

- 5 De acuerdo con una cuarta realización, un producto preparado comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse, por ejemplo, en combinación o en alternancia, con un medicamento que comprende un inhibidor de DPPIV de acuerdo con la presente invención.
- La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez al día, o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis al día.
- 10 La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en una forma líquida o sólida, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el
- 15 técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.
- La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensiones, comprimidos de disolución rápida,
- 20 comprimidos de dispersión rápida orales, etc.
- La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticos aceptables. Los vehículos preferidos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos por los especialistas en la técnica.
- 25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución, una suspensión o una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS). El ingrediente activo también puede presentarse como una inyección en embolada,
- 30 electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar revestidos de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo
- 35 adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), o conservantes.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y puede presentarse en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de pequeño volumen o
- 40 en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril, o mediante liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.
- 45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el vehículo es un sólido, se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados habitualmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse, de modo conveniente, mediante la mezcla del(los) compuesto(s) activo(s) con un(os) vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de un enfriamiento e introducción en moldes para dar la forma.
- 50 Las composiciones farmacéuticas y los usos de acuerdo con la presente invención muestran ventajosos efectos en el tratamiento y la prevención de aquellas enfermedades y afecciones según se describió anteriormente, en comparación con las composiciones farmacéuticas y los usos que comprenden solamente uno o dos de los tres principios activos. Pueden observarse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, potencia de la dosificación, frecuencia de la dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos
- 55 efectos secundarios, comodidad, aceptación por los pacientes, etc.
- Los métodos para la fabricación del inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención y sus profármacos son conocidos por los expertos en la técnica. Ventajosamente, el compuesto de acuerdo con esta invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía, incluyendo solicitudes de patente como

las citadas anteriormente en la presente memoria. En el documento WO 2006/120208 se describen métodos de fabricación preferidos. En relación con el compuesto (I.9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa.

5 Con respecto a la linagliptina, los métodos de síntesis son conocidos por el experto en este campo y están descritos en la bibliografía, en particular como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria. En los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria en su totalidad, se describen, respectivamente, modificaciones de cristales polimórficos y formulaciones del inhibidor de DPP IV.

10 Los ingredientes activos, en particular el inhibidor de DPP IV y/o el tercer agente antidiabético, pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a éstas, sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales pueden formarse combinando el compuesto y un  
15 ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agentes de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio catiónico o aniónico a partir de la forma de otras sales.

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

20 Cualquiera de las combinaciones y usos mencionados anteriormente dentro del alcance de la invención puede ensayarse en modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente pertinentes de las composiciones farmacéuticas y usos de acuerdo con esta invención:

25 Las composiciones farmacéuticas y los usos de acuerdo con esta invención se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker obesas (fa/fa) o ratas Zucker obesas diabéticas (ZDF). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

30 El efecto sobre el control glucémico de las combinaciones de acuerdo con esta invención puede ensayarse después de una sola dosificación del inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético solos o en combinación en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos anteriormente. La evolución a lo largo del tiempo de la glucosa en la sangre se sigue después de una exposición a glucosa oral en animales que se han dejado en ayunas durante una noche. Las combinaciones de acuerdo con la presente invención mejoran significativamente la excursión de glucosa en comparación con cada monoterapia o terapia doble  
35 combinada usando una combinación de sólo dos de los tres ingredientes activos como se mide por la reducción de las concentraciones pico de glucosa o la reducción del AUC de glucosa. Además, después de la dosificación múltiple de un inhibidor de SGLT2 y el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético solos o en combinación en los modelos animales descritos anteriormente, puede determinarse el efecto sobre el control glucémico midiendo el valor de HbA1c en la sangre. Las combinaciones de acuerdo con esta invención reducen significativamente el nivel de HbA1c en comparación con cada monoterapia o en comparación con una terapia doble combinada, es decir, usando una combinación de sólo dos de los tres ingredientes activos, por ejemplo, empleando el inhibidor de SGLT2  
40 más el tercer agente antidiabético o el inhibidor de DPPIV y el tercer agente terapéutico.

45 La posible reducción de la dosis de uno o más del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPPIV y el tercer agente antidiabético puede ensayarse por el efecto sobre el control glucémico de dosis inferiores de las combinaciones y monoterapias o terapias dobles combinadas en los modelos animales descritos anteriormente en la presente memoria. Las combinaciones de acuerdo con la presente invención en dosis inferiores mejoran significativamente el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo, mientras que las monoterapias o las terapias dobles combinadas en dosis inferiores no lo hacen.

50 La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta invención se puede mostrar después de la dosificación individual en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en modelo animales descritos en lo que antecede. La evolución a lo largo del tiempo de la insulina en el plasma se sigue después de una estimulación de glucosa en animales en ayunas durante la noche. El inhibidor de SGLT2 junto con el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético presentarán menores concentraciones máximas de insulina o menores valores de AUC de insulina a menores excursiones de glucosa sanguínea que el inhibidor de DPP IV solo.

55 El aumento de los niveles de GLP-1 activo por el tratamiento de acuerdo con esta invención después de una dosis individual o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos en lo que antecede en ayunas o en estado posprandial. De forma similar, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones. El inhibidor de SGLT2 junto con el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético presentarán mayores concentraciones de GLP-1 activo y menores concentraciones de glucagón que el inhibidor de SGLT2 solo.

5 Puede determinarse un efecto de la combinación de un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP IV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la presente invención superior sobre la regeneración de las células beta y la neogénesis, después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente en la presente memoria, midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de masa de células beta por un análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo el aumento de secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

**Ejemplos farmacológicos**

Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de acuerdo con la presente invención.

10 Ejemplo 1:

Según un primer ejemplo, se realiza una prueba de tolerancia oral a la glucosa en machos de ratas Zucker en ayunas durante la noche (Crl:ZUC(Orl)Lepr<sup>fa</sup>) o en ratas Zucker diabéticas obesas (ZDF) (ZDF/Crl-Lepr<sup>fa</sup>/Crl). Se obtiene una muestra de sangre antes de la dosificación por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucosa en sangre con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa en sangre (n = 5/grupo).  
 15 Posteriormente, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5% que contiene Polysorbat 80 al 0,015%) o vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV o el tercer agente antidiabético o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético. Como alternativa, el ensayo también puede realizarse después de múltiples administraciones de los fármacos respectivos para tener en cuenta los efectos antidiabéticos que tienen que hacerse evidentes como en el caso de las tiazolidindionas. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa en sangre en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min y 120 min después de la administración de glucosa. Se cuantifica la excursión de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa. Los datos se presentan como media ± SEM. La prueba de la t de Student bilateral para datos independientes se usa para una comparación estadística del grupo control y los grupos activos. Se hicieron comparaciones estadísticas por el ensayo t de Student.

El siguiente ejemplo específico muestra el efecto superior sobre el control glucémico de la combinación del inhibidor de SGLT2 (I.9) con el inhibidor de DPPIV linagliptina y con metformina como tercer agente antidiabético en comparación con las respectivas monoterapias y combinaciones dobles. Todos los protocolos experimentales relacionados con el uso de animales de laboratorio fueron revisados por un Comité de Ética federal y aprobados por las autoridades gubernamentales. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral después de una dosis oral única en ratas Zucker macho en ayunas durante la noche, como se describió anteriormente. Los animales de control recibieron vehículo solamente. El compuesto A es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (I.9) a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal. El compuesto B es linagliptina a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal. Met es metformina en una dosis de 50 mg/kg de peso corporal. En las combinaciones, los compuestos se administraron juntos a las mismas dosis que en las monoterapias respectivas. El resultado se muestra en la Figura 1.

Los valores de P para comparación frente al control se indican mediante símbolos sobre las barras. Los valores de P para la comparación de la combinación triple del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, linagliptina y metformina con las respectivas combinaciones dobles y monoterapias se indican debajo de la figura (#, p <0,1; \*, p <0,05; \*\*, p <0,01; \*\*\*, p <0,001). Un valor de p por debajo de 0,05 se considera estadísticamente significativo, y un valor de p entre 0,1 y 0,05 se considera que muestra una tendencia. En la siguiente Tabla 3 se proporciona un conjunto completo de valores de p para la comparación de todos los grupos..

	A	B	Met	A+Met	B+Met	A+B	A+B+Met
Control	n.s.	n.s.	n.s.	#	*	*	**
A		n.s.	n.s.	*	*	**	***
B			n.s.	#	#	#	*
Met				#	#	*	**
A+Met					n.s.	n.s.	*
B+Met						n.s.	*
A+B							*

45 Ninguno de los compuestos utilizados aquí como monoterapia en una dosis baja tuvo un efecto sobre la tolerancia a la glucosa. Sorprendentemente, se encontró que la combinación triple del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo más linagliptina más metformina redujo significativamente la excursión de glucosa en un 16% frente al control, y esta reducción en el AUC de glucosa total también fue estadísticamente significativa no solo en comparación con cada una de las monoterapias, pero también cuando se compara con cada una de las combinaciones dobles.

## Ejemplo 2:

De acuerdo con un segundo ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en ratas Sprague Dawley macho que han permanecido en ayunas durante una noche (CrI:CD(SD)) con un peso corporal de aproximadamente 200 g. Se obtiene una muestra de sangre antes de la dosificación por sangrado de la cola. Se mide la glucosa en sangre con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa en sangre ( $n = 5$  / grupo). Posteriormente, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5% que contiene Polysorbat 80 al 0,015%) o vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV o el tercer agente antidiabético o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético. Como alternativa, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo o vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV más el tercer agente antidiabético o el tercer agente antidiabético o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético. Como alternativa, el ensayo también puede realizarse después de múltiples administraciones de los fármacos respectivos para tener en cuenta los efectos antidiabéticos que tienen que hacerse evidentes como en el caso de las tiazolidindionas. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa en sangre en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, min y 120 min después de la administración de glucosa. Se cuantifica la excursión de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media  $\pm$  E.S.M. Comparaciones estadísticas se realizan mediante el test  $t$  de Student.

## Ejemplo 3: Tratamiento de prediabetes

La eficacia de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la prediabetes caracterizada por un nivel patológico de glucosa en ayunas y/o una intolerancia a la glucosa puede ensayarse usando estudios clínicos. En estudios durante un periodo más corto (por ejemplo, 2-4 semanas), se examina el éxito del tratamiento determinando los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de carga (ensayo de tolerancia a la glucosa oral o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) después de terminar el periodo de terapia durante el estudio y comparándolos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, puede determinarse el valor de fructosamina antes y después de la terapia y compararse con el valor inicial y/o el valor de placebo. Una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales demuestra la eficacia del tratamiento. En estudios realizados durante un periodo mayor (de 12 semanas o más), el éxito del tratamiento se ensaya determinando el valor de HbA1c, por comparación con el valor inicial y/o con el valor del grupo de placebo. Un cambio significativo en el valor de HbA1c en comparación con el valor inicial y/o el valor de placebo demuestra la eficacia de la combinación de acuerdo con la invención para el tratamiento de la prediabetes.

## Ejemplo 4: Prevención de diabetes de tipo 2 manifiesta

El tratamiento de pacientes con un nivel patológico de glucosa en ayunas y/o una intolerancia a la glucosa (prediabetes) también pretende prevenir la transición a una diabetes de tipo 2 manifiesta. La eficacia de un tratamiento puede investigarse en un estudio clínico comparativo en el que se tratan pacientes con prediabetes durante un periodo prolongado (por ejemplo, 1-5 años) con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención o con placebo o con una terapia sin fármaco u otros medicamentos. Durante y al final de la terapia, determinando el nivel de glucosa en ayunas y/o por medio de un ensayo de carga (por ejemplo oGTT), se realiza una comprobación para determinar cuántos pacientes presentan una diabetes de tipo 2 manifiesta, es decir, un nivel de glucosa en ayunas de  $>125$  mg/dL y/o un valor de 2 h de acuerdo con oGTT de  $>199$  mg/dL. Una reducción significativa en el número de pacientes que presentan una diabetes de tipo 2 manifiesta cuando se tratan con una combinación de acuerdo con esta invención en comparación con una de las otras formas de tratamiento, demuestra la eficacia en la prevención de una transición desde una prediabetes a una diabetes manifiesta.

## Ejemplo 5: Tratamiento de diabetes de tipo 2

El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, además de producir una mejora aguda en la función metabólica de la glucosa, impide un deterioro en la situación metabólica a largo plazo. Esto puede observarse si los pacientes se tratan durante un periodo más prolongado, por ejemplo de 3 meses a 1 año o incluso de 1 a 6 años, con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y se comparan con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos. Existen pruebas de éxito terapéutico en comparación con pacientes tratados con otros medicamentos antidiabéticos si no se observa o sólo se observa un ligero aumento en el nivel de glucosa en ayunas y/o de HbA1c. Se obtienen pruebas adicionales de éxito terapéutico si un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en comparación con pacientes que se han tratado con otros medicamentos, experimentan un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, un aumento en el valor de HbA1c a  $>6,5\%$  o  $>7\%$ ) en el punto en el que está indicado el tratamiento con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina.

## Ejemplo 6: Tratamiento de resistencia a la insulina

En estudios clínicos realizados durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, de 2 semanas a 12 meses), el

éxito del tratamiento se comprueba usando un estudio de pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico de glucosa. Una elevación significativa en la velocidad de infusión de glucosa al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo que ha recibido una terapia dada, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

5

Ejemplo 7: Tratamiento de hiperglucemia

En estudios clínicos realizados durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo de 1 día a 24 meses), el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglucemia se comprueba determinando la glucosa en ayunas o la glucosa posprandial (por ejemplo, después de una comida o un ensayo de carga con oGTT o una comida definida). Una reducción significativa en estos valores de glucosa durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo que ha recibido una terapia dada, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la hiperglucemia.

10

Ejemplo 8: Prevención de complicaciones micro- o macrovasculares

El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 o prediabetes con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención impide o reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, arteriopatía oclusiva periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, reestenosis vascular). La diabetes de tipo 2 o los pacientes con prediabetes se tratan a largo plazo, por ejemplo durante 16 años, con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o una combinación de ingredientes activos de acuerdo con la invención y se comparan con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Pueden encontrarse pruebas del éxito terapéutico en comparación con pacientes que se han tratado con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo en el menor número de complicaciones individuales o múltiples. En el caso de acontecimientos macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética, las cantidades se cuentan por anamnesis y diversos métodos de ensayo. En el caso de la retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se determina por iluminación controlada por ordenador y evaluación del fondo de ojo u otros métodos oftálmicos. En el caso de la neuropatía diabética, además de la anamnesis y el examen clínico, la velocidad de conducción nerviosa puede medirse usando, por ejemplo, un diapasón calibrado. Con respecto a la nefropatía diabética, pueden investigarse los siguientes parámetros antes del inicio, durante y al final del estudio: secreción de albúmina, aclaramiento de creatinina, valores de creatinina en suero, tiempo transcurrido para doblar los valores de creatinina en suero, tiempo transcurrido hasta que se hace necesaria la diálisis.

15

20

25

30

Ejemplo 9: Tratamiento del Síndrome Metabólico

La eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ensayarse en estudios clínicos con tiempos de ensayo variables (por ejemplo, de 12 semanas a 6 años) determinando los valores de glucosa en ayunas y glucosa posprandial (por ejemplo, después de una comida o un ensayo de carga con oGTT o una comida definida) o el valor de HbA1c. Una reducción significativa en estos valores de glucosa o valores de HbA1c durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo que ha recibido una terapia diferente, demuestra la eficacia de un ingrediente activo o combinación de ingredientes activos en el tratamiento del Síndrome Metabólico. Son ejemplos de estos una reducción en la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, una reducción de los triglicéridos plasmáticos, una reducción en el colesterol total o LDL, un aumento en el colesterol HDL o una reducción de peso, en comparación con el valor de partida al principio del estudio o en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo o una terapia diferente.

35

40

Ejemplo 10a: Prevención de NODAT y/o PTMS, y complicaciones asociadas a NODAT/PTMS

El tratamiento de pacientes después de un trasplante de órganos con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención previene el desarrollo de NODAT y/o PTMS, y las complicaciones asociadas. La eficacia del tratamiento puede investigarse en un estudio clínico comparativo en el que los pacientes antes o inmediatamente después del trasplante son tratados durante un período prolongado (por ejemplo, 1-5 años) con una composición farmacéutica de acuerdo con esta intervención o con un placebo o con una terapia no farmacológica u otros medicamentos. Durante y al final de la terapia, se evaluará la incidencia de NODAT, PTMS, complicaciones microvasculares y macrovasculares, rechazo del injerto, infección y muerte. Una reducción significativa en el número de pacientes que experimentan estas complicaciones demuestra la eficacia en la prevención del desarrollo de NODAT, PTMS y complicaciones asociadas..

45

50

Ejemplo 10b: Tratamiento de NODAT y/o PTMS con prevención, retraso o reducción de complicaciones asociadas

El tratamiento de pacientes con NODAT y/o PTMS con la composición farmacéutica según la invención previene, retrasa o reduce el desarrollo de complicaciones asociadas a NODAT/PTMS. La eficacia del tratamiento puede investigarse en un estudio clínico comparativo en el que los pacientes con NODAT y/o PTMS son tratados durante un período prolongado (por ejemplo, 1-5 años) con una composición farmacéutica de acuerdo con esta intervención o con un placebo o con una terapia no farmacológica u otros medicamentos. Durante y al final de la terapia, se

55

evaluará la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares, rechazo del injerto, infección y muerte. Una reducción significativa en el número de pacientes que experimentan estas complicaciones demuestra la eficacia para prevenir, retrasar o reducir el desarrollo de complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS.

Ejemplo 11a: Tratamiento de la diabetes gestacional

5 En estudios clínicos que se ejecutan durante un período más corto (por ejemplo, 2-4 semanas), el éxito del tratamiento se verifica determinando los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa oral o tolerancia a los alimentos) prueba después de una comida definida) al final del período terapéutico del estudio y comparándolos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo placebo. Además, el valor de fructosamina puede determinarse antes y después del tratamiento y compararse con el valor inicial y/o un valor de placebo. Una caída significativa en los niveles de glucosa en ayunas o no en ayunas demuestra la composición farmacéutica según la invención..

10 En estudios de mayor duración (12 semanas o más), el éxito del tratamiento se verifica determinando el valor de HbA1c (en comparación con el valor inicial y el grupo placebo). Un cambio significativo en el valor de HbA1c en comparación con el valor inicial y/o el valor de placebo demuestra la eficacia de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de la diabetes gestacional.

15

Ejemplo 11b: Tratamiento de mujeres que han tenido diabetes gestacional.

Las pacientes con diabetes gestacional tienen un riesgo significativamente mayor de contraer diabetes tipo 2 manifiesta después del embarazo. La terapia puede proporcionarse con el objetivo de prevenir la transición al tipo de manifestación 2. Para este propósito, las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional son tratadas con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no farmacológica o con otros medicamentos, durante un período prolongado (por ejemplo, 1-4 años). Durante y al final del tratamiento, se realiza una verificación determinando la glucosa en ayunas y/o mediante una prueba de carga (por ejemplo, oGTT) para ver cuántos pacientes han desarrollado diabetes tipo 2 manifiesta (nivel de glucosa en ayunas > 125 mg/dL y/o valor de 2 h después de oGTT > 199 mg/dL). Una reducción significativa en el número de pacientes que desarrollan diabetes tipo 2 manifiesta cuando son tratados con una composición farmacéutica según la invención en comparación con un tipo diferente de terapia, es prueba de la eficacia de una composición farmacéutica para prevenir la diabetes manifiesta en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.

20

25

Ejemplo 12: Tratamiento de la hiperuricemia

Los pacientes con niveles elevados de ácido úrico por encima del rango normal (por encima de 8,3 mg/dL o 494 μmol/l) o pacientes con antecedentes de gota o artritis gotosa con un nivel de ácido úrico mayor que 6,0 mg/dL o 357 μmol/l tienen un riesgo significativo de futuros episodios de gota o artritis gotosa, así como un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Puede proporcionarse una terapia con el objetivo de reducir los niveles séricos de ácido úrico como un medio para prevenir futuros episodios o brotes de gota o artritis gotosa. Además, la reducción de los niveles séricos de ácido úrico puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Para este propósito, los pacientes con un nivel elevado de ácido úrico o antecedentes de gota o artritis gotosa se tratan con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no farmacológica o con otros medicamentos, durante un período prolongado (p. ej. 6 meses a 4 años). Durante y al final del tratamiento, se realiza una verificación determinando el nivel de ácido úrico en suero y el número de episodios de gota o artritis gotosa. Una reducción en el nivel de ácido úrico por debajo de 6,0 mg/dL y/o menos episodios de gota o artritis gotosa cuando se trata con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en comparación con un tipo diferente de terapia, es prueba de la eficacia de una composición farmacéutica para prevenir gota episódica o artritis gotosa o tratamiento de la hiperuricemia.

30

35

40

Ejemplo 13: Tratamiento de la hiponatremia

Los pacientes con hiponatremia e intoxicación por agua, ya sea debido a un aumento en la reabsorción de agua o a un aumento en la ingesta de agua, corren el riesgo de sufrir anomalías en el sistema nervioso central y posiblemente la muerte. Con el objetivo de aumentar la concentración general de sodio de los fluidos intersticiales, se puede proporcionar terapia cuyo objetivo sea aumentar la cantidad de agua libre que se excretará en el filtrado renal sin alterar el equilibrio de sodio. Para este propósito, los pacientes con antecedentes de hiponatremia son tratados con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no farmacológica o con otros medicamentos, durante un período corto (por ejemplo, de 3 a 6 meses), con evaluación periódica de los niveles séricos de sodio. Un aumento en los niveles de sodio dentro del intervalo normal reportado durante este período de tiempo cuando se trata con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en comparación con un tipo diferente de terapia, es prueba de la eficacia de una composición farmacéutica en el tratamiento de la hiponatremia.

45

50

Example 14: Tratamiento/prevención de cálculos renales

Los pacientes con antecedentes de cálculos renales, particularmente calcio, calcio mixto y cálculos de ácido úrico con frecuencia tienen antecedentes de hiperuricemia. Estos cálculos renales pueden relacionarse con pequeños cristales de urato que forman un nido en el filtrado renal sobre el cual la cristalización adicional de urato u otras

55

5 sustancias cristalizantes en el soluto puede inducir la formación de cálculos renales. Estos cálculos no están relacionados con los cálculos renales causados por ciertas infecciones renales (como los cálculos tipo cuerno de ciervo). Se puede proporcionar terapia con el objetivo de aumentar los solutos neutros (por ejemplo, glucosa) y el contenido de agua libre del filtrado renal, lo que dificulta la formación de un nido de urato, a pesar de un posible aumento en las cantidades absolutas de urato en el filtrado renal. Estos solutos neutros y agua libre también reducirán la formación de cálculos distintos de los cálculos de ácido úrico. Para este propósito, los pacientes con antecedentes de cálculos renales, particularmente cálculos de calcio, calcio mixto y ácido úrico, se tratan con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no farmacológica o con otros medicamentos, durante un período prolongado (por ejemplo, 6 meses a 4 años). Una reducción en el número de cálculos renales, particularmente cálculos de calcio, calcio mixto y ácido úrico reportado durante este período de tiempo cuando se trata con una composición farmacéutica según la invención en comparación con un tipo diferente de terapia, es prueba de la eficacia de una composición farmacéutica en la prevención de cálculos renales, particularmente cálculos de calcio, calcio mixto y ácido úrico.

### Ejemplos de formulaciones

15 Los ejemplos siguientes de formulaciones, que pueden obtenerse de forma análoga con métodos conocidos en la técnica, sirven para ilustrar la presente invención más en profundidad sin restringirla a los contenidos de estos ejemplos. La expresión "ingrediente activo" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la invención, es decir, se refiere a un inhibidor de SGLT2, inhibidor de DPP IV o un tercer compuesto antidiabético de acuerdo con esta invención o una combinación de dos o tres de dichos ingredientes activos, por ejemplo seleccionados entre las combinaciones indicadas en la Tabla 1 ó 2. Las formulaciones adecuadas adicionales para el inhibidor de DPP IV linagliptina pueden ser aquellas formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724, cuya descripción se incorpora en el presente documento en su totalidad. Otras formulaciones adecuadas para los otros inhibidores de DPP IV pueden ser las formulaciones que están disponibles en el mercado, o las formulaciones descritas en las solicitudes de patentes citadas anteriormente en el encabezamiento "Antecedentes de la invención", o las descritas en la bibliografía, por ejemplo como se describe en las ediciones actuales de la "Rote Liste®" (Alemania) o de "Physician's Desk Reference".

Ejemplo 1: Ampolla seca que contiene 75 mg de ingrediente activo por 10 ml

Composición:

Ingrediente activo	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
agua para inyección hasta	10,0 ml

Preparación:

30 Se disuelven el ingrediente activo y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza. Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyección.

Ejemplo 2: Ampolla seca que contiene 35 mg de ingrediente activo por 2 ml

Composición:

Ingrediente activo	35,0 mg
Manitol	100,0 mg
agua para inyección hasta	2,0 ml

Preparación:

35 Se disuelven el ingrediente activo y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza. Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyección.

Ejemplo 3: Comprimido que contiene 50 mg de ingrediente activo

Composición:

(1) Ingrediente activo	50,0 mg
(2) Manitol	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg
	<hr/>
	215,0 mg

Preparación:

Se mezclan conjuntamente (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

5 Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 4:\_Comprimido que contiene 350 mg de ingrediente activo

Preparación:

(1) Ingrediente activo	350,0 mg
(2) Manitol	136,0 mg
(3) Almidón de maíz	80,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) Estearato de magnesio	4,0 mg
	600,0 mg

10 Se mezclan conjuntamente (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 5:\_Comprimido que contiene 850 mg de ingrediente activo

Preparación:

(1) Ingrediente activo	850,0 mg
(2) Manitol	300,0 mg
(3) Almidón de maíz	200,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	70,0 mg
(5) Estearato de magnesio	10,0 mg
	1430,0 mg

15 Se mezclan conjuntamente (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 6: Cápsulas que contiene 50 mg de ingrediente activo

20 Composición:

(1) Ingrediente activo	50,0 mg
(2) Almidón de maíz seco	58,0 mg
(3) Manitol	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación:

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

## ES 2 797 503 T3

Ejemplo 7: Cápsulas que contiene 350 mg de ingrediente activo

Composición:

(1) Ingrediente activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
(3) Manitol	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	<hr/>
	430,0 mg

Preparación:

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

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende:
  - (a) el inhibidor de SGLT2 que es 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno, y
  - 5 (b) el inhibidor de DPPIV que es linagliptina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
  - (c) un tercer agente antidiabético que es metformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tercer agente antidiabético es hidrocloreuro de metformina.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición farmacéutica comprende de 1 a 25 mg, en particular 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20 o 25 mg, del inhibidor de SGLT2.
4. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende de 1 a 5 mg, en particular 1, 2,5 o 5 mg, de linagliptina.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el tercer agente antidiabético es metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en particular hidrocloreuro de metformina, en donde el intervalo de cantidades de metformina es de 500 a 1000 mg, en particular 500, 750, 850 o 1000 mg.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde los intervalos de dosificación en la composición farmacéutica son una cantidad de 1 a 50 mg del inhibidor de SGLT2, una cantidad de 0,5 a 10 mg de linagliptina y una cantidad de 250 a 1000 mg de metformina.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los intervalos de dosificación en la composición farmacéutica son una cantidad de 1 a 25 mg del inhibidor de SGLT2, una cantidad de 1 a 5 mg de linagliptina y una cantidad de 250 a 1000 mg de metformina.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que la composición es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPP IV y el tercer agente antidiabético.
9. Un inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 para uso en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional, diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y complicaciones asociadas a esta, y síndrome metabólico después de un trasplante (PTMS) y complicaciones asociadas a este en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra el inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1 y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en combinación o en alternancia al paciente.
10. Un inhibidor de DPP IV según la reivindicación 1 para uso en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional, diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y complicaciones asociadas a esta, y síndrome metabólico después de un trasplante (PTMS) y complicaciones asociadas a este en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la reivindicación 1, el inhibidor de DPP IV y un tercer agente antidiabético de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en combinación o en alternancia al paciente.
11. Un tercer agente antidiabético según la reivindicación 1 o 2 para uso en un método para prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional, diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y complicaciones asociadas a esta, y síndrome metabólico después de un trasplante (PTMS) y complicaciones asociadas a este en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la reivindicación 1, un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1 y el tercer agente antidiabético en combinación o en alternancia al paciente.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para
  - prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional; o

- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
  - prevenir, frenar, retrasar o invertir el avance desde una intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico a la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 5
- prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, arteriopatía oclusiva periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; o
- 10
- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento de peso corporal y/o grasa corporal o facilitar una reducción de peso corporal y/o grasa corporal; o
  - prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática; o
- 15
- prevenir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa ectópica; o
  - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina
  - prevenir, frenar el avance, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después de un trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico post-trasplante (PTMS);
- 20
- prevenir, retrasar, o reducir complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS, incluidas las enfermedades y episodios micro y macrovasculares, rechazo de injertos, infección y muerte;
  - tratar la hiperuricemia y las afecciones asociadas a hiperuricemia;
  - tratar o prevenir los cálculos renales;
  - tratar la hiponatremia;
- 25
- en un paciente que lo necesite.
13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el paciente es un individuo al que se le han diagnosticado una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.
- 30
14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde los intervalos de dosificación en la composición farmacéutica son una cantidad de 1 a 50 mg, en particular 1 a 25 mg, del inhibidor de SGLT2, una cantidad de 0,5 a 10 mg, en particular 1 a 5 mg, de linagliptina y una cantidad de 250 a 1000 mg, en particular 250 a 850 mg, de metformina, y en donde la composición farmacéutica se administra por vía oral una o dos veces al día al paciente.
- 35
15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, 13 o 14, en donde el paciente tiene un control glucémico insuficiente a pesar de la dieta y el ejercicio o a pesar de la monoterapia con el inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPPIV o el tercer agente antidiabético, o a pesar de la terapia combinada con dos agentes seleccionados del grupo del inhibidor de SGLT2, el inhibidor de DPPIV y el tercer agente antidiabético.

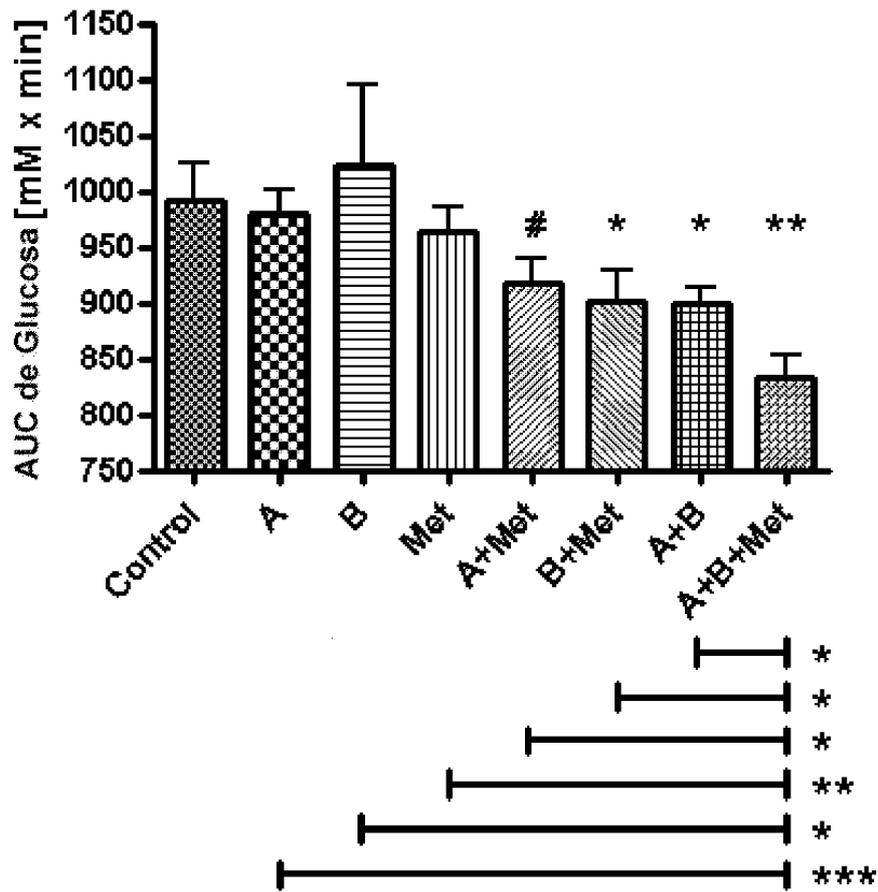


Figura 1