

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056216- -00008-0000

Fecha: 2013-03-08 13:00:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 19

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y

E.

S.

D.

REF:

Expediente 12-056-216

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA, FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MÉTODO PARA SUS TRATAMIENTO Y SUS USOS.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 652 de 17/09/2012, N° de publicación 1385.

PRIORIDAD:

EP 09172081.3 de 02/10/2009

SOLICITANTE:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

APODERADO:

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.

TRÁMITE:

SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 12 de Diciembre de 2012, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

La solicitud en curso, que se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor SGLT-2, una fármaco acompañante y uno o más excipientes farmacéuticos, carece de los requisitos fundamentales para

otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demostró en el respectivo escrito de oposición y del cual nos permitimos ratificar lo siguiente:

- En primer lugar, las reivindicaciones 6, 10, 11, 12, 13, 16 y 21, replican innecesariamente contenido técnico, lo que contraviene lo relacionado a la concisión tal como lo expone el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000. Al respecto, el Manual Andino de Patentes (MAP) expresa lo siguiente:

En cuanto a las reivindicaciones dependientes, su función es evitar repetir innecesariamente todas las características de nuevo para cada reivindicación. El número de reivindicaciones dependientes debe ser razonable en función de las alternativas a proteger, se debe objetar si hay multiplicidad de reivindicaciones de naturaleza trivial.

Queda claro, entonces, que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, no cumple con este requisito de concisión.

- En cuanto a los excipientes que se han mencionado como rellenos, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, lubricantes, agente formador de película, plastificante y pigmentos, específicamente en las reivindicaciones 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17 y 21, debemos resaltar que, carecen de nivel inventivo puesto que todas estas funciones atribuidas a los dichos excipientes son convencionales y hacen parte del estado de la técnica, en especial si se relacionan con procesos de fabricación de formulaciones farmacéuticas orales tipo tableta o comprimidos¹.
- En cuanto a las reivindicaciones 1 y 2 relacionadas con una combinación farmacológica entre inhibidores SGLT-2 y biguanidas, incluyendo metformina, es relevante mencionar el concepto “Asociaciones y Patentes” de la Doctora Giarcovich, en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos pre-establecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica.

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 91 a 105.

- Todo efecto sinérgico o terapéutico entre fármacos no se refiere propiamente a una invención, sino que corresponde mejor a la categoría de un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco o combinación de fármacos se deben evaluar. Así mismo es importante volver a enfatizar en que la combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica, y no de las actividades industriales.
- En cuanto a las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7, 8, 22 y 23 en donde se hace mención a dosis de un inhibidor SGLT-2 y/o metformina o metformina clorhidrato, es importante indicar que esto contraviene lo dispuesto en el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 que literalmente refiere a que *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnostico aplicados a los seres humanos o a animales.”* Dicha mención de dosificaciones tiene el mismo efecto que las reivindicaciones sobre métodos de tratamiento medico, dado que la concentración, en este caso directamente referido a la dosificación de la formulación farmacéutica, no pertenece a la categoría de producto o proceso, sino que hace referencia la forma en la que un producto se utiliza terapéuticamente, y por lo tanto no hace parte de las actividades industriales sino de las actividades médicas.
- Por su parte, las reivindicaciones 18 y 19 reivindican respectivamente unos valores de dureza, friabilidad tiempo de desintegración y porcentajes de disolución en un tiempo dado, aquí es importante resaltar que dichos valores no representan en absoluto una ventaja o efecto inesperado, puesto que dichos valores deben ser los adecuados, y resultan de obligatorio cumplimiento, o en otras palabras, deben encontrarse dentro de un rango que permitan las características de calidad, eficacia y seguridad que todo tipo de medicamentos (en esta ocasión, bajo la forma farmacéutica de tabletas) debe cumplir, como cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer. Lo anterior se hace evidente en las reivindicaciones 14, 15, 16 y 20, en dónde claramente se mencionan formulaciones sólidas para administración oral tipo tabletas o cápsulas.

- La publicación internacional WO 2003/099836 publicada el 4 de diciembre de 2003 y la publicación internacional WO 2008/055940 publicada el 15 de mayo de 2008 revelan con anterioridad, la combinación farmacológica entre un inhibidor de SGLT-2 y una biguanida (incluyendo metformina), en formulaciones sólidas de administración oral (incluyendo tabletas), inclusive en rangos de dosis que coinciden e incluyen a los reivindicados por la solicitud colombiana para ambos principios activos.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Existen otras publicaciones que anticipan aspectos técnicos esenciales de la formulación colombiana en trámite, como por ejemplo la patente mexicana MX2008014025 "USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV" publicada el 2008-11-14 revela:

SGLT2

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de los inhibidores de SGLT-2, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0.1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de un inhibidor de SGLT-2 (0.5 mg a 1000 mg). La actividad clínica de una combinación de este tipo con inhibidores de SGLT-2 se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un inhibidor de SGLT-2 solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y SGLT-2. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el inhibidor de SGLT-2 conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o el inhibidor de SGLT-2 solo.

Lo anterior afecta la novedad de la reivindicación 1, dado que en dicha reivindicación no se especifica el otro fármaco acompañante que se encuentra comprendido junto al inhibidor SGLT-2; así mismo anticipa lo concerniente a la inclusión de una combinación farmacológica en un comprimido, así como las dosis del inhibidor SGLT-2.

En el mismo sentido la publicación internacional WO/2008/116179 "PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DAPAGLIFLOZIN PROPYLENE GLYCOL HYDRATE" publicada el 25 de septiembre de 2008 revela:

[0069] Other therapeutic agent(s) suitable for combination with the formulations of the present invention include, but are not limited to, known therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders associated with SGLT2 activity including: anti-diabetic agents; anti-hyperglycemic agents; hypolipidemic or lipid lowering agents; anti-obesity agents; anti-hypertensive agents and appetite suppressants.

(...)

[0074] The invention provides the use of the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulations of the invention and one or more agents selected from the group consisting of anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, hypolipidemic or lipid lowering agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents, and appetite suppressants as a medicament for the treatment of diseases or disorders associated

(...)

[0079] The present invention includes within its scope pharmaceutical formulations containing, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent as described. Optionally, the formulations of the present invention can be utilized as an individual treatment, or utilized in combination with one or more other therapeutic agent(s) in the same dosage form (fixed dosage) or separate dosage forms.

(...)

[0081] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the formulations of the present invention include, but are not limited to biguanides (e.g., metformin or phenformin), glucosidase inhibitors (e.g., acarbose or miglitol), insulins (including insulin secretagogues or insulin sensitizers), meglitinides (e.g., repaglinide), sulfonylureas (e.g., glimepiride, glyburide, gliclazide, chlorpropamide and glipizide), biguanide/glyburide combinations (e.g., Glucovance®), thiazolidinediones (e.g., troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone), PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists, PPAR alpha/gamma dual agonists, glycogen phosphorylase inhibitors, inhibitors of fatty acid binding protein (aP2), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and other agonists of the GLP-1 receptor, and dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors.

(...)

[00170] Tablets or capsules of various strengths (1 - 20mg) can be prepared using different weights of this granulation.

[00171] Tableting/capsule filling operations: Same as other formulations provided herein.

[00172] Film coating: Polyvinyl alcohol (PVA), titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and colorant.

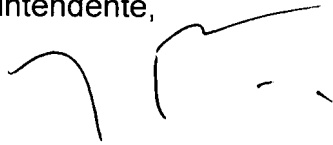
Como se puede apreciar, nuevamente se anticipa la combinación de un inhibidor SGLT-2 y una biguanida (metformina). Así mismo se encuentra toda la información necesaria para que una persona versada en la formulación de productos farmacéuticos pueda elaborar comprimidos, tabletas u otras formulaciones sólidas para administración oral que contengan dicha combinación farmacológica.

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

V. ANEXOS.

- Copia de la publicación internacional WO/2008/116179 "PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DAPAGLIFLOZIN PROPYLENE GLYCOL HYDRATE" publicada el 25 de septiembre de 2008.
- Copia de la patente mexicana MX2008014025 "USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV" publicada el 2008-11-14 página 41.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/116179 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/70 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2008/057888
- (22) International Filing Date: 21 March 2008 (21.03.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/896,286 22 March 2007 (22.03.2007) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BRIS-TOL-MYERS SQUIBB** [US/US]; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BINDRA, Dilbir, S.** [US/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **DALI, Mandar, V.** [US/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **PARAB, Prakash, V.** [US/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **PATEL, Jatin, M.** [US/US]; 1 Squibb Drive, New

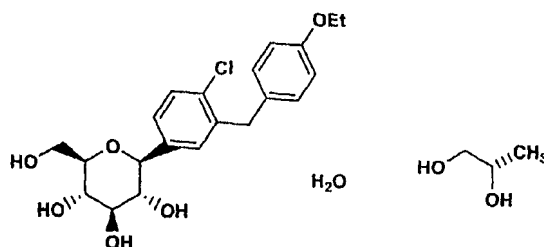
Brunswick, NJ 08903 (US). **TAO, Li** [CN/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **TEJWANI, Ravindra, W.** [US/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **VATSARA, Nipa** [IN/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). **WU, Yongmei** [US/US]; 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US).

(74) Agent: **TERPSTRA, Anita, J.**; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, Suite 3100, Chicago, IL 60606 (US).

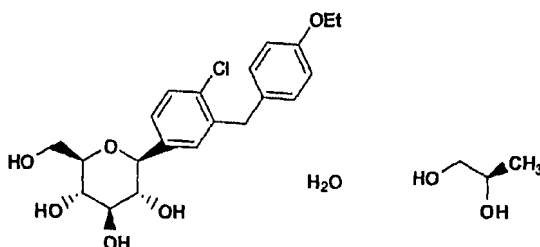
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DAPAGLIFLOZIN PROPYLENE GLYCOL HYDRATE



Ia



Ib

(57) Abstract: Pharmaceutical formulations are provided which are in the form of capsules or tablets for oral use and which include dapagliflozin propylene glycol hydrate is: Formula (Ia) or Formula (Ib) and a pharmaceutical acceptable carrier therefor, which formulation is designed for immediate release. The formulations are used for the treatment of diabetes and related diseases.

WO 2008/116179 A1

embodiment, the invention provides a method for treating type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention. In another embodiment, the invention provides a method for delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention.

[0068] In one embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention (including the stock granulation, capsules containing same, and tablets thereof) in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. The invention also provides the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention for use in therapy in treating or delaying the progression or onset of type II diabetes.

[0069] Other therapeutic agent(s) suitable for combination with the formulations of the present invention include, but are not limited to, known therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders associated with SGLT2 activity including: anti-diabetic agents; anti-hyperglycemic agents; hypolipidemic or lipid lowering agents; anti-obesity agents; anti-hypertensive agents and appetite suppressants.

[0070] The invention further provides a method for treating or delaying the progression or onset of diseases or disorders associated with SGLT2 activity comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of the invention and one or more of the following: anti-diabetic agent(s), anti-hyperglycemic

agent(s); hypolipidemic or lipid lowering agent(s); anti-obesity agent(s); anti-hypertensive agent(s) and appetite suppressant(s).

[0071] In one embodiment, the invention provides a method for treating type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of the invention and one or more anti-diabetic agent(s). In another embodiment, the invention provides a method for delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of the invention and one or more anti-diabetic agent(s).

[0072] In another embodiment, the invention provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of the pharmaceutical formulation of the invention and one or more of the following: anti-hyperglycemic agent(s); hypolipidemic or lipid lowering agent(s); anti-obesity agent(s); anti-hypertensive agent(s) and appetite suppressant(s). For example, the invention provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation of the invention and an anti-hyperglycemic agent(s). In another embodiment, the invention provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation of the invention and a hypolipidemic agent(s). In another embodiment, the invention provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation of the invention and an anti-obesity agent(s). In another embodiment, the invention provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation of the invention and an anti-hypertensive agent(s). In another embodiment, the invention

provides a method for treating or delaying the progression or onset of type II diabetes comprising administering to a mammalian species in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation of the invention and an appetite suppressant(s).

[0073] The invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulations of the invention (including the stock granulation, capsules containing same, and tablets thereof) in the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or disorders associated with SGLT2 activity, for example, Type I and Type II diabetes; impaired glucose tolerance; insulin resistance; and diabetic complications, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy and cataracts; hyperglycemia; hyperinsulinemia; hypercholesterolemia; dyslipidemia; elevated blood levels of free fatty acids or glycerol; hyperlipidemia; hypertriglyceridemia; obesity; wound healing; tissue ischemia; atherosclerosis; hypertension; and Syndrome X or Metabolic Syndrome.

[0074] The invention provides the use of the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulations of the invention and one or more agents selected from the group consisting of anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, hypolipidemic or lipid lowering agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents, and appetite suppressants as a medicament for the treatment of diseases or disorders associated with SGLT2 activity, for example, Type I and Type II diabetes; impaired glucose tolerance; insulin resistance; and diabetic complications, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy and cataracts; hyperglycemia; hyperinsulinemia; hypercholesterolemia; dyslipidemia; elevated blood levels of free fatty acids or glycerol; hyperlipidemia; hypertriglyceridemia; obesity; wound healing; tissue ischemia; atherosclerosis; hypertension; and Syndrome X or Metabolic Syndrome.

[0075] In one embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-diabetic agents as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-diabetic agents as a

medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-hyperglycemic agents as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-hyperglycemic agents as a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents as a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-obesity agents as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-obesity agents as a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-hypertensive agents as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more anti-hypertensive agents as a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more appetite

suppressants as a medicament for the treatment of type II diabetes. In another embodiment, the invention provides the combination of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention and one or more appetite suppressants as a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes.

[0076] The invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for treating or delaying the progression or onset of Type I and Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, nephropathy, retinopathy, neuropathy, cataracts, hyperglycemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, elevated blood levels of free fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, obesity, wound healing, tissue ischemia, atherosclerosis, hypertension, or Syndrome X (Metabolic Syndrome), in which such treatment comprises a combination with one or more agents selected from the group consisting of anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, hypolipidemic or lipid lowering agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents, and appetite suppressants, for concurrent or sequential use, in any order.

[0077] In one embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-diabetic agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-diabetic agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-hyperglycemic agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the

12

invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-hyperglycemic agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more hypolipidemic agent or lipid-lowering agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-obesity agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-obesity agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-hypertensive agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset

of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more anti-hypertensive agents, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more appetite suppressants, for concurrent or sequential use, in any order. In another embodiment, the invention provides the use of the pharmaceutical dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate formulation of the invention in the manufacture of a medicament for delaying the progression or onset of type II diabetes, in which such treatment comprises a combination with one or more appetite suppressants, for concurrent or sequential use, in any order.

[0078] The formulations of the invention in the form of capsules or tablets containing dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate can be administered in dosages of about 0.1 mg to about 750 mg per day, in single or divided doses or multiple doses which can be administered 1 to 4 times daily. In one embodiment, the formulations of the invention in the form of capsules or tablets containing dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate is administered in dosages of about 0.2 mg to about 600 mg per day, in single or divided doses or multiple doses which can be administered 1 to 4 times daily. In another embodiment, the formulations of the invention in the form of capsules or tablets containing dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate is administered in dosages of from about 0.5 mg to about 100 mg per day, in single or divided doses or multiple doses which can be administered 1 to 4 times daily.

[0079] The present invention includes within its scope pharmaceutical formulations containing, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of dapagliflozin or dapagliflozin propylene glycol hydrate, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent as described. Optionally, the formulations of the present invention can be utilized as an individual treatment, or utilized in combination with one or more other therapeutic agent(s) in the same dosage form (fixed dosage) or separate dosage forms.

B

[0080] Other therapeutic agent(s) suitable for combination with the formulations of the present invention include, but are not limited to, known therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders including: anti-diabetic agents; anti-hyperglycemic agents; hypolipidemic/lipid lowering agents; anti-obesity agents; anti-hypertensive agents and appetite suppressants.

[0081] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the formulations of the present invention include, but are not limited to, biguanides (e.g., metformin or phenformin), glucosidase inhibitors (e.g., acarbose or miglitol), insulins (including insulin secretagogues or insulin sensitizers), meglitinides (e.g., repaglinide), sulfonylureas (e.g., glimepiride, glyburide, glipizide, chlorpropamide and glipizide), biguanide/glyburide combinations (e.g., Glucovance®), thiazolidinediones (e.g., troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone), PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists, PPAR alpha/gamma dual agonists, glycogen phosphorylase inhibitors, inhibitors of fatty acid binding protein (aP2), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and other agonists of the GLP-1 receptor, and dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors.

[0082] Other suitable thiazolidinediones include, but are not limited to, MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016, Mitsubishi), faraglitazar (GI-262570, Glaxo-Wellcome), englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer; isaglitazone, MIT/Johnson & Johnson), reglitazar (JTT-501, JPNT/Pharmacia & Upjohn), rivoglitazone (R-119702, Sankyo/WL), liraglutide (NN-2344, Dr. Reddy/NN), and (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl-methyl)]phenoxybut-2-ene (YM-440, Yamanouchi).

[0083] Examples of PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists and PPAR alpha/gamma dual agonists include, but are not limited to, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), as well as those disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998); WO 01/21602 and in U.S. Patent No. 6,414,002 and U.S.

[00168] Film coating: Hydroxypropylmethyl cellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol, and colorant. Alternative film coating: Polyvinyl alcohol (PVA), titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and colorant.

Example 11- Preparation of Dapagliflozin/Dapagliflozin propylene glycol hydrate Tablets (1, 2.5, 5, 10 mg)

[00169] Product: Dapagliflozin/Dapagliflozin propylene glycol hydrate Tablets 1, 2.5, 5, 10 mg

A. Granulation composition

Ingredient	1 mg Tablet	2.5 mg Tablet	5 mg Tablet	10 mg Tablet
Dapagliflozin propylene glycol hydrate (Or equivalent amount of Dapagliflozin)	1.23 mg	3.075 mg	6.15 mg	12.30 mg
Microcrystalline Cellulose	50-90 mg	60-115 mg	60-115 mg	120-230 mg
Lactose	10-30 mg	12.5-38 mg	12.5-38 mg	25-75 mg
Crospovidone	2-10 mg	2.5-13 mg	2.5-13 mg	5-25 mg
Silicon Dioxide	0.5-4 mg	0.6-5 mg	0.6-5 mg	1-10 mg
Magnesium Stearate	0.5-2.0 mg	0.6-2.5 mg	0.6-2.5 mg	1-5 mg
Antioxidant and/or chelating agent	0-0.5 mg	0-0.6 mg	0-0.6 mg	0-1.25 mg

B. Stock granulation procedure

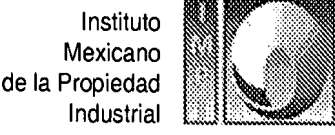
1. Mix dapagliflozin propylene glycol hydrate or dapagliflozin with microcrystalline cellulose.
2. Pass the mixture from step 1 through a suitable mill.
3. Mix the blend from step 2 with microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, crospovidone, silicon dioxide.
4. Mix the blend from step 3 with magnesium stearate.
5. Dry granulate the powder blend from Step 4.

- 14
6. Size the granulation from Step 5 using appropriate sieve(s).
 7. Determine the yield based on step 6.
 8. Mix the granules from Step 7 with remaining amount of crospovidone, and silicon dioxide.
 9. Mix granules from step 8 with remaining amount of magnesium stearate.

[00170] Tablets or capsules of various strengths (1 - 20mg) can be prepared using different weights of this granulation.

[00171] Tableting/capsule filling operations: Same as other formulations provided herein.

[00172] Film coating: Polyvinyl alcohol (PVA), titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and colorant.



(11) **MX 2008014025 A**

(12) **SOLICITUD de PATENTE**

(43) Fecha de publicación: 14/11/2008 (51) Int. Cl: **A61K 31/522** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
(22) Fecha de presentación: 03/11/2008
(21) Número de solicitud: 2008014025 **A61P 3/10** (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
(86) Número de solicitud PCT: EP 07/54270
(87) Número de publicación PCT: WO 2007/128761 (15/11/2007)

(30) Prioridad(es): 04/05/2006 EP 06009203.8	
(71) Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.* Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE	
(72) Inventor(es): Michael MARK Hugo-Haering-Strasse 50 Biberach 88400 DE Frank HIMMELSBACH Klaus DUGI	
(74) Representante: MIGUEL MACIEL SEGURA.* Av. Insurgentes Sur 1898, Piso 21 ALVARO OBREGON Distrito Federal 01030 MX	

(54) Título: **USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV.**
(54) Title: **USES OF DPP-IV INHIBITORS.**

(57) Resumen

Se describe el uso de inhibidores de DPP IV seleccionados para el tratamiento de trastornos funcionales fisiológicos, así como para la reducción del riesgo de la aparición de trastornos funcionales de este tipo en grupos de pacientes en riesgo. Adicionalmente, se describe el uso de los inhibidores de DPP IV mencionados en combinación con otros principios activos, con lo cual pueden alcanzarse resultados de tratamiento mejorados. Estos usos se pueden aprovechar para la preparación de medicamentos correspondientes.

(57) Abstract

Disclosed is the use of selected DPP-IV inhibitors for treating physiological functional disorders and reducing the risk of at-risk patient groups developing such functional disorders. Also disclosed is the use of said DPP-IV inhibitors in combination with other agents such that improved treatment results can be obtained. Said uses can be employed for producing corresponding medicaments.

SGLT2

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de los inhibidores de SGLT-2, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0.1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de un inhibidor de SGLT-2 (0.5 mg a 1000 mg). La actividad clínica de una combinación de este tipo con inhibidores de SGLT-2 se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un inhibidor de SGLT-2 solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y SGLT-2. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el inhibidor de SGLT-2 conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o el inhibidor de SGLT-2 solo.

Ejemplo 16: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - agente antihipertensivo

En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con una pre-diabetes o con el síndrome metabólico se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia de actividad anti-hipertensiva eficaz, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0.1 mg y 100 mg) se puede combinar con diferentes

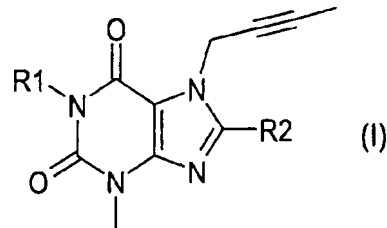
dosificaciones de inhibidores de la ECA (p. ej. 2.5 mg a 15 mg de ramipril), antagonistas del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a 160 mg de telmisartan), bloqueadores beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol) o agentes diuréticos (p. ej. 12.5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida). La actividad clínica de una combinación de este tipo con agentes antihipertensivos se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un agente antihipertensivo solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y agente antihipertensivo. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce el valor de glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del HbA1c al menos con la misma intensidad que el inhibidor de DPP-IV solo, y en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce la presión sanguínea arterial sistólica y/o diastólica al menos con la misma intensidad que el agente antihipertensivo solo.

Ejemplo 17: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - reductor de lípidos

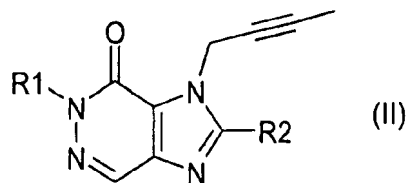
En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con una pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con un reductor de lípidos / aumentador de HDL, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0.1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de estatinas (p. ej. 10 mg a 80 mg de

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



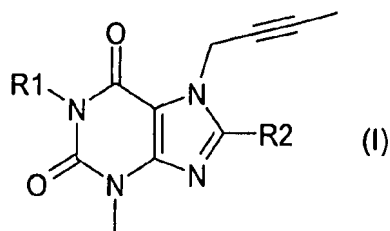
así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

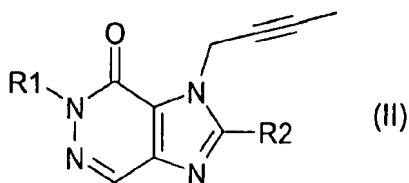
para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de un paciente, al que le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de gestación, hiperglucemia, síndrome postprandial adrenérgico e insuficiencia cardíaca, o para el tratamiento terapéutico de un paciente con islotes de Langerhans o células beta trasplantados.

2.- Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



5

o de la fórmula (II)



10 así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

15 **R2** significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes, en los que ha sido diagnosticada una pre-diabetes o una diabetes de tipo 2 manifiesta, caracterizado porque mediante el uso del medicamento se

20 alcanza una reducción del riesgo de una situación metabólica empeorada de la glucosa a pesar de terapia, de un valor de HbA1c incrementado a pesar de terapia, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas a pesar de terapia, de la necesidad de una terapia con insulina, de una diabetes de tipo 2 manifiesta, de un pie diabético, de una úlcera asociada a diabetes, de una hiperlipidemia

25 diabética, de una dislipidemia diabética o de una complicación macrovascular.

3.- Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la complicación macrovascular se elige del grupo de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía hemorrágica o isquémica, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca global, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular.

4.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente al que le fue diagnosticado una pre-diabetes, intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas patológica.

5.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente al que le fue diagnosticada una hiperlipidemia diabética o dislipidemia diabética.

6.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una diabetes de gestación.

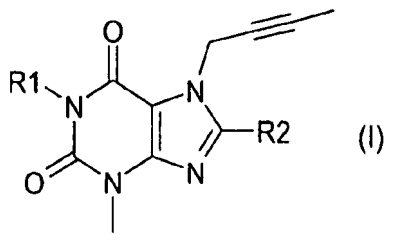
7.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una hiperglicemia o de un síndrome postprandial adrenérgico.

8.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una insuficiencia cardíaca.

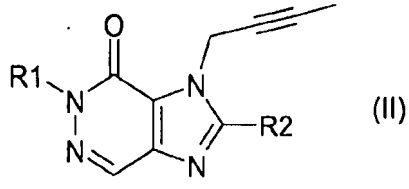
9.- Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque mediante el uso del medicamento se reduce el riesgo de un aumento adicional del valor de HbA1c, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas y de la necesidad de una terapia con insulina.

10.- Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)

49



5 o de la fórmula (II)



10 así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

15 **R2** significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

para la preparación de una combinación de medicamentos con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos; principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre; principios activos que reducen el nivel de lípidos en la sangre; principios activos que aumentan el nivel de HDL en la sangre; principios activos que reducen la presión sanguínea; y principios activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad.

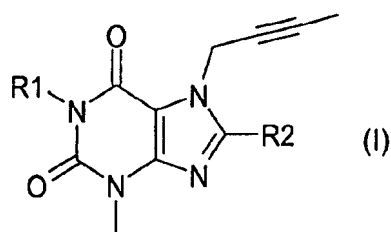
25 **11.-** Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea.

12.- Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.

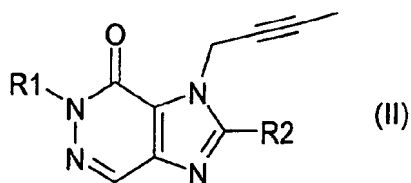
13.- Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque la
5 combinación de medicamentos sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente, al que le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de gestación,
10 insuficiencia cardíaca, hiperglucemia y síndrome postprandial adrenérgico.

14.- Medio de aislamiento y conservación para islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque el medio para el refuerzo de la vitalidad y de la capacidad de secreción de las células contiene 1 nmol/l a 1 μ mol/l de un inhibidor de DPP IV.

15.- Medio según la reivindicación 14, caracterizado porque la estructura del inhibidor de DPP IV se describe por la fórmula (I)



o la fórmula (II)



así como de una de sus sales, caracterizado porque

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

16.- Procedimiento para reforzar la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque durante la fase de aislamiento y trasplante de los islotes de Langerhans o células beta se añade al medio de aislamiento o conservación un inhibidor de DPP IV en una concentración entre 1 nmol/l y 1 µmol/l.

17.- Procedimiento para el tratamiento de un paciente con un inhibidor de DPP IV, caracterizado porque al paciente le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de gestación, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia y síndrome postprandial adrenérgico, o para el tratamiento de un paciente con islotes de Langerhans o células beta trasplantados.

18.- Procedimiento para el tratamiento de una pre-diabetes o diabetes de tipo 2 con un inhibidor de DPP IV, caracterizado porque mediante el tratamiento se alcanza una reducción del riesgo de una situación metabólica empeorada de la glucosa a pesar de terapia, de un valor de HbA1c incrementado a pesar de terapia, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas a pesar de

terapia, de la necesidad de una terapia con insulina, de una diabetes de tipo 2 manifiesta, de un pie diabético, de una úlcera asociada a diabetes, de una hiperlipidemia diabética, de una dislipidemia diabética o de una complicación macrovascular.

5 **19.-** Procedimiento para el tratamiento de un paciente con un inhibidor de DPP IV, caracterizado porque el paciente padece una insuficiencia cardíaca.

10

15

20

25