



No. 08-117646-A-00010-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 64

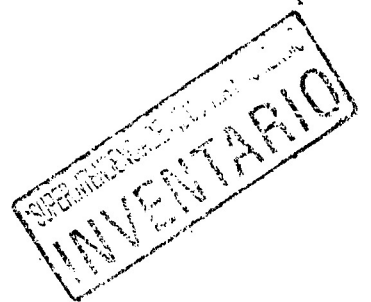


No. 13-191509-00000-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ METODOS PARA PREPARAR UNA COMPOSICION
FARMACEUTICA DE INHIBIDORES DE DPP IV

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-191509-00000-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646-A-00010-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 64

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa: Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente
De:
A:

DIVISION

Expediente : 08.117.646 A
De:
A:

FUSION

Expediente
De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-0078085 Fecha 2013/08/06

Comprobante de Pago No 13-0079816 Fecha 2013/08/12

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 38 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$1.140.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBL\NCA\ID-AF248995\WPCL9255



NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.646 A . La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 36892 notificado por fijación en lista del 02 de julio de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.117.646 A

MÉTODOS PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE INHIBIDORES DE DPP IV

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.

La enzima DPP-IV, también conocida bajo la referencia CD26, es una proteasa de la serina, que en el caso de proteínas con un radical prolina o alanina en el extremo N-terminal, favorece la separación de dipéptidos. Inhibidores de DPP-IV afectan con ello al nivel en plasma de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1 y se consideran moléculas muy prometedoras para el tratamiento de diabetes mellitus.

A las enfermedades autoinmunes se les asocia el tipo 1 de diabetes mellitus, el cual se manifiesta, la mayoría de las veces, en jóvenes menores de 30 años. En el caso de una disposición genética correspondiente y bajo la influencia de diferentes factores se produce una insulinitis con la subsiguiente destrucción de las células B, de manera que el páncreas sólo puede producir ya poco o nada de insulina.

Diabetes mellitus de tipo 2 no se considera como enfermedad autoinmune y se manifiesta en un valor de azúcar en sangre en ayunas que sobrepasa 125 mg de glucosa por dl de plasma, representando la determinación de los valores de glucosa en la sangre un procedimiento estándar en la analítica médica rutinaria. Se presenta una sospecha de prediabetes cuando el valor de azúcar en sangre en ayunas se encuentra por encima del valor normal máximo de 99 mg de glucosa por dl de plasma, pero no rebasa el valor límite de 125 mg de glucosa por dl de plasma, relevante para la diabetes. Se habla entonces también de glucosa en ayunas patológica (impaired fasting glucose). Otro indicio de prediabetes es una tolerancia perturbada a la glucosa, es decir un valor de azúcar en sangre de 140-199 mg de glucosa por dl de plasma, 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa en el marco de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

Si se lleva a cabo un ensayo de tolerancia a la glucosa, entonces 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa el valor de azúcar en sangre de un diabético se encuentra por encima de 199 mg de glucosa por dl de plasma.

En un ensayo de tolerancia a la glucosa, se administran a la persona por investigar, después de un ayuno de 10-12 horas, 75 g de glucosa por vía oral y se calcula el valor de azúcar en sangre inmediatamente antes de la ingesta, así como 1 ó 2 horas después de la ingesta de la glucosa. En una persona sana, el valor de azúcar en sangre antes de la ingesta oscila entre 60 y 99 mg por dl de plasma, una hora después de la ingesta, por debajo de los 200 mg por dl, y después de 2 horas, por debajo de los 140 mg por dl. Si el valor después de 2 horas se encuentra entre 140 y 199 mg, entonces se habla también de una tolerancia perturbada a la glucosa o, algunas veces, de una intolerancia a la glucosa.

En el control terapéutico de la diabetes mellitus, el valor HbA1c, el producto de una glicación no enzimática de la cadena de hemoglobina B, tiene un significado sobresaliente. Dado que su formación depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y del tiempo de vida de los eritrocitos, el HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" refleja el nivel medio de azúcar en sangre de las últimas 4-12 semanas. Pacientes diabéticos, cuyo valor HbA1c está permanentemente bien ajustado mediante una terapia intensificada de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total de la muestra), están claramente mejor protegidos frente a una microangiopatía diabética. Mediante terapias de diabetes disponibles se puede alcanzar en el diabético una mejora media del valor HbA1c del orden de magnitud de 1,0 – 1,5 %. Esta reducción del valor HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos como para llegar al intervalo objetivo deseado de < 6,5 % y, preferiblemente, < 6 % HbA1c.

Un indicio particularmente fuerte de la presencia de la perturbación compleja del metabolismo de una prediabetes es cuando se puede detectar una resistencia a la insulina. Así, puede ser que una persona necesite 2-3 veces más cantidad de insulina formada de modo endógeno que otra persona para mantener una glucosa-hemostasis. Como método más representativo para la determinación de la resistencia a la insulina sirve el ensayo de clamp euglucémico-hiperinsulinémico. La relación insulina a glucosa se determina en el marco de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se habla de una resistencia a la insulina cuando la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población investigada en segundo plano (definición de la OMS). Algo menos complejo que el ensayo de clamp son los denominados modelos mínimos, en los que, durante un ensayo intravenoso de tolerancia a la glucosa, se miden, a intervalos cronológicamente establecidos, concentraciones de insulina y glucosa en la sangre y, a partir de ello, se calcula la resistencia a la insulina. Otro método

de determinación es el modelo matemático HOMA. La resistencia a la insulina se calcula a través de la glucosa en plasma en ayunas y la concentración de insulina en ayunas. En el marco de este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica. Para una evaluación de la resistencia a la insulina en la práctica diaria, estos procedimientos son poco apropiados. En la vida diaria clínica se toman, por lo general, otros parámetros para valorar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, para ello se recurre, p. ej, a la concentración de triglicéridos en plasma del paciente, ya que niveles incrementados en triglicéridos se correlacionan de manera significativa con la presencia de una resistencia a la insulina.

En la práctica se parte del hecho, de forma algo simplificada, de que personas son resistentes a la insulina cuando presentan al menos 2 de las siguientes propiedades:

- 1) sobrepeso u obesidad
- 2) hipertensión
- 3) dislipidemia (contenido alterado de la sangre en lípidos totales)
- 4) por lo menos un pariente de primer grado al que se hubo diagnosticado una tolerancia a la glucosa alterada o diabetes de tipo 2.

Sobrepeso significa en este caso que el Índice de Masa Corporal (BMI - siglas en inglés) oscila entre 25 y 30 kg/m², representando el BMI el cociente del peso corporal en kg y del cuadrado del tamaño del cuerpo en metros. En el caso de obesidad manifiesta, el BMI es 30 kg/m² o mayor.

De la definición anterior de la resistencia a la insulina se ve claramente que para su tratamiento se indican y son apropiados agentes hipotensores sanguíneos cuando en el paciente se comprueba, entre otros, la propiedad hipertensión.

Un indicio similar de la prediabetes es cuando se cumplen las condiciones para el síndrome metabólico, cuya característica principal es la resistencia a la insulina. Conforme a las directrices ATP IHINCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) en el Journal of the American Medical Association 285:2486-2497, 2001) se habla de síndrome metabólico cuando un paciente presenta al menos 3 de las siguientes propiedades:

- 1) Obesidad abdominal, definida como medida de la talla >40 pulgadas ó 102 cm en el caso de hombres y >35 pulgadas ó 94 cm en el caso de mujeres
- 2) valores de triglicéridos >150 mg/dl

- 3) valores de colesterol HDL <40 mg/dl en hombres
- 4) hipertensión >130/>85 mm de Hg
- 5) azúcar en sangre en ayunas de >110 mg/dl

A partir de esta definición del síndrome metabólico resulta inmediatamente evidente que para su tratamiento son adecuados agentes hipotensores sanguíneos cuando en el paciente se comprueba, entre otros, hipertensión sanguínea.

También un valor en sangre de triglicéridos de más de 150 mg/dl permite sospechar la presencia de prediabetes. Esta sospecha se refuerza con valores bajos en sangre de colesterol HDL. En las mujeres, los valores por debajo de 55 mg por dl de plasma, en los hombres, los valores por debajo de 45 mg por dl de plasma deben considerarse demasiado bajos. La determinación de triglicéridos y colesterol HDL en la sangre pertenece asimismo a los procedimientos estándares en la analítica médica y se describe, por ejemplo, en: Thomas L (ed.): Labor und Diagnose“, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/ Main, 2000. Hay mayor sospecha de prediabetes cuando los valores de azúcar en sangre en ayunas superan al mismo tiempo 99 mg de glucosa por dl de plasma.

Como diabetes de gestación (diabetes inducida por el embarazo) se designa una forma de la diabetes que se origina durante el embarazo y que inmediatamente después del nacimiento se suspende de nuevo la mayoría de las veces. Una diabetes de gestación se diagnostica por medio de un ensayo de rastreo que se lleva a cabo entre las 24ª y 28ª semanas de embarazo. En este caso se trata, la mayoría de las veces, de un sencillo ensayo de búsqueda, en el que se determina el valor de glucosa una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este valor de 1h se encuentra por encima de 140 mg/dl, entonces existe la sospecha de la presencia de una diabetes de gestación. La aclaración definitiva puede efectuarse mediante un ensayo estándar de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa.

La hiperglucemia describe un trastorno funcional en el que se mide en sangre un nivel de glucosa demasiado alto, a saber en estado en ayunas (valor de glucosa incrementado de 100-125 mg/dl o valor diabético-hiperglucémico de >125 mg/dl, comparado con el valor normal <100 mg/dl,) o en estado no en ayunas (valor incrementado de glucosa de >180 mg/dl).

Por un síndrome postprandial adrenérgico (hipoglucemia reactiva) el médico entiende un trastorno funcional en el que un nivel de insulina desproporcionadamente elevado conduce a una disminución del nivel de azúcar

en sangre (hipoglucemia), provocada por una desproporción entre hidratos de carbono rápidamente degradados y niveles de insulina elevados que se mantienen durante más tiempo después de una comida.

Como pie diabético se designan lesiones en el pie como consecuencia de una diabetes mellitus, cuya causa primaria es una polineuropatía, que se remonta a un control insuficiente del metabolismo. Un pie diabético se diagnostica mediante la aparición de lesiones típicas (p. ej. úlceras) en el caso de una Diabetes mellitus establecida.

Como úlceras asociadas a diabetes se designa un defecto inflamatorio ulcerado de la piel en el caso de un paciente con diabetes mellitus. Una úlcera asociada a diabetes se diagnostica con ayuda de la anamnesis típica e inspección corporal (p. ej. inspección del pie).

Se habla de una hiperlipidemia diabética, cuando en el caso de un paciente con diabetes mellitus se ha producido un aumento del colesterol total o típicamente, en el caso de la hiperlipidemia diabética, a un aumento de los triglicéridos del plasma con o sin una reducción del colesterol HDL.

Se habla de una dislipidemia diabética, cuando ciertamente no está incrementado el colesterol total, pero se ha modificado el reparto en colesterol HDL y LDL, es decir, el paciente tiene un valor de colesterol HDL demasiado bajo (p. ej. <55 mg/dl para mujeres y <45 mg/dl para hombres).

Se habla de una insuficiencia cardíaca, cuando síntomas subjetivos o hallazgos objetivos apuntan a un debilitamiento del corazón para efectuar la función de volumen cardíaco necesario. Síntomas subjetivos pueden ser, p. ej., disnea bajo sobrecarga o en reposo. Hallazgos objetivos incluyen una función de volumen cardíaco reducido del corazón en ultrasonidos (fracción de eyección disminuida), congestión de los pulmones en la imagen por rayos X y/o un recorrido de marcha reducido.

Algunos inhibidores de DPP IV seleccionados se adecuan especialmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de pacientes a los que les fue diagnosticado un trastorno funcional médico o fisiológico, seleccionado del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa (impaired glucose tolerance), glucosa en ayunas patológica (impaired fasting glucose), pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico (para mantener una secreción restante de insulina del páncreas), diabetes de gestación (diabetes

inducida por el embarazo), hiperglucemia, síndrome postprandial adrenérgico (hipoglucemia reactiva) o insuficiencia cardíaca.

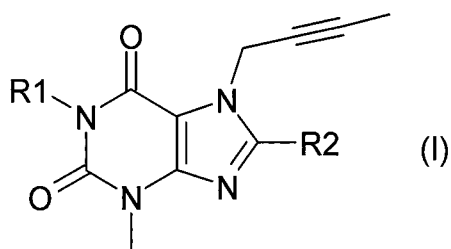
Estos medicamentos también se pueden utilizar para reducir el riesgo de que, a pesar de la terapia, se produzca una situación metabólica de la glucosa empeorada, un valor de HbA1c incrementado, un valor de glucosa en ayunas empeorado, una diabetes tipo 2 manifiesta, un pie diabético, una úlcera asociada a diabetes, una hiperlipidemia diabética o una dislipidemia diabética, que, a pesar de la terapia, sea necesario un tratamiento con insulina, o que se manifiesten complicaciones macrovasculares.

Ejemplos de complicaciones macrovasculares de este tipo son 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, alteraciones del ritmo cardíaco y restenosis vascular. Estas complicaciones macrovasculares son conocidas por el experto en la materia y están ampliamente descritas en los actuales libros de texto.

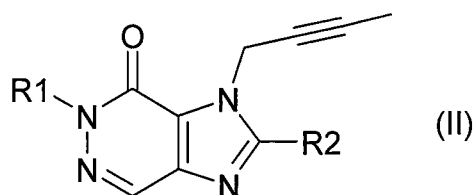
Además de ello, las sustancias son adecuadas para reforzar, después de realizado el trasplante de islotes de Langerhans o de células beta, la vitalidad y capacidad de secreción de las células y, con ello, garantizar un transcurso favorable después del trasplante. Junto a ello, las sustancias también se pueden emplear durante la fase de aislamiento y trasplante de islotes de Langerhans o células beta, añadiéndose al medio habitual de aislamiento o de conservación las sustancias mencionadas en una concentración adecuada de 1 nmol/l a 1 μ mol/l, preferiblemente en una concentración de 1 nmol/l a 100 nmol/l. Con ello, se alcanza una mejora de la calidad del material a trasplantar. En particular, en combinación con cantidades añadidas de GLP-1 (Glucagon like peptide 1 - péptido similar a glucagón 1), preferiblemente en una concentración de 1-100 nmol/l se alcanza una mejora de la calidad. Medios de aislamiento o de conservación correspondientes, así como correspondientes procedimientos para el refuerzo de la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta mediante la adición de inhibidores de DPP IV a los medios utilizados son otro objeto de la invención.

Finalmente, los inhibidores mencionados se adecuan para el tratamiento de diferentes formas de artritis, ante todo de artritis reumatoide.

Conforme a la presente invención, inhibidores de DPP IV seleccionados se pueden describir por la fórmula (I)



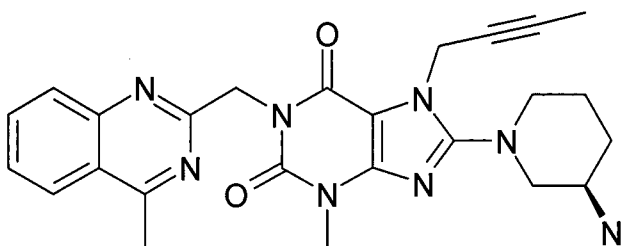
o la fórmula (II)



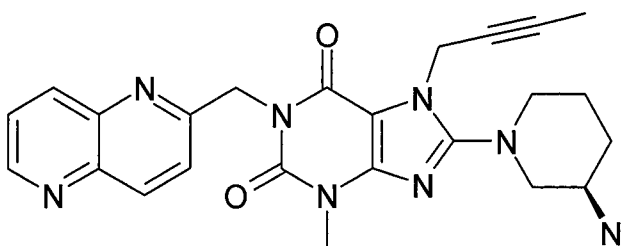
en donde **R1** significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** significa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

Inhibidores de DPP IV particularmente preferidos son los siguientes compuestos y sus sales terapéuticamente activas:

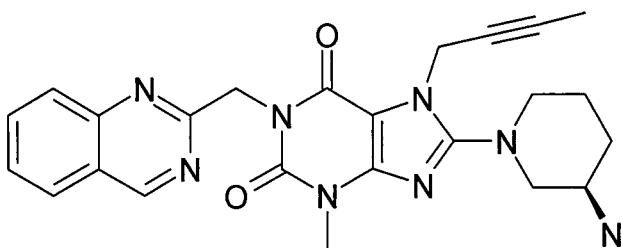
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(142):



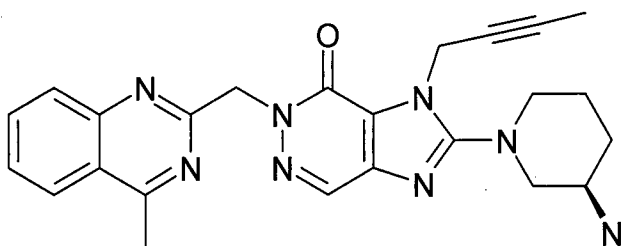
- 1-[[[1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(252)):



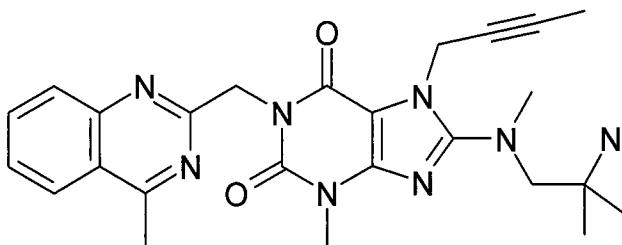
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(80)):



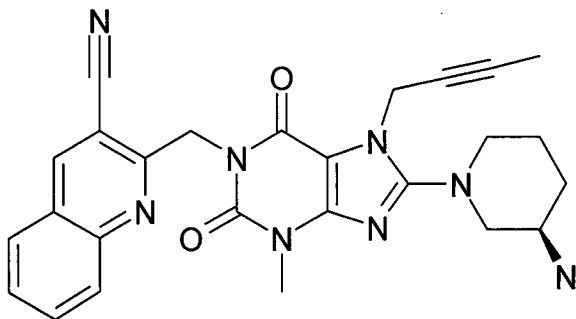
- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (véase el documento WO 2004/050658, Ejemplo 136):



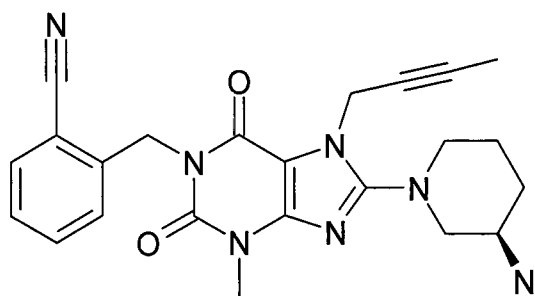
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metilpropil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(1)):



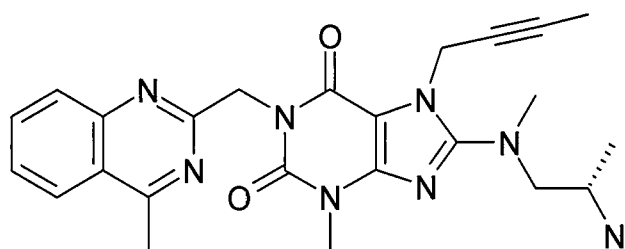
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(30)):



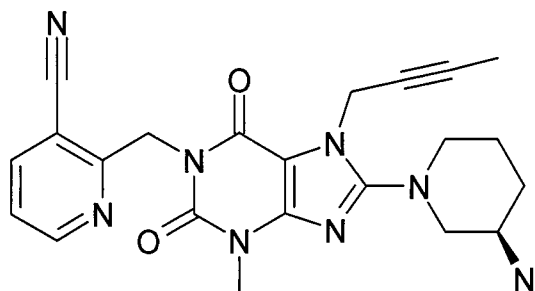
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(39)):



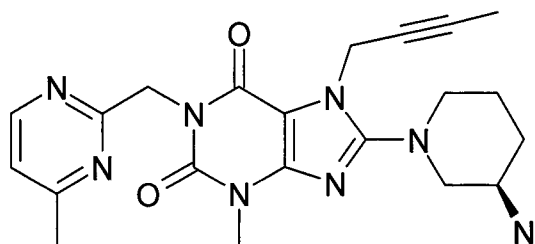
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(4)):



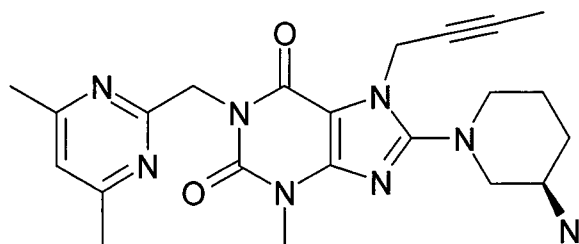
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(52)):



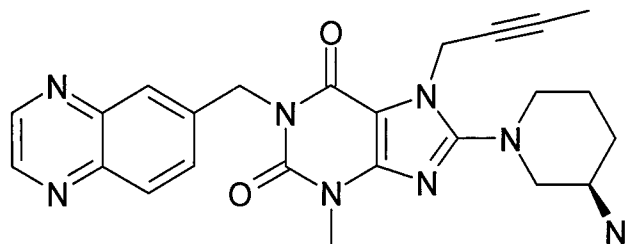
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(81)):



- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(82)):



- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(83)):



Estos inhibidores de DPP IV destacan de inhibidores de DPP IV estructuralmente equiparables, dado que unen un extraordinario poder de acción y duración del efecto con favorables propiedades farmacológicas, selectividad del receptor y un favorable perfil de efectos secundarios o determinan, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, inesperadas ventajas o mejoras en la terapia. Su preparación se da a conocer en los documentos indicados.

Dado que a menudo se manifiestan al mismo tiempo diferentes trastornos funcionales metabólicos, no es raro que esté indicado combinar entre sí varios principios activos diferentes. Así, en función de los trastornos funcionales diagnosticados, se pueden alcanzar resultados de tratamiento mejorados cuando un inhibidor de DPP IV se combina con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos, ante todo principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre o el nivel de lípidos en la sangre, que aumentan el nivel de HDL en la sangre, que reducen la presión sanguínea o que están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.

La dosificación necesaria de los inhibidores de DPP IV se encuentra, en el caso de administración intravenosa, en 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente 0,25 mg a 5 mg, y en el caso de administración oral, en 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente 2,5 mg a 50 mg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para ello, los compuestos, eventualmente en combinación con otra sustancia activa, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Por lo tanto, los inhibidores de DPP IV son preparados por el experto en la materia, utilizando coadyuvantes de formulación admitidos, según procedimientos tales como se describen en el estado conocido de la técnica. Ejemplos de coadyuvantes de este tipo son agentes diluyentes, aglutinantes, soportes, sustancias de carga, agentes deslizantes, agentes niveladores, retardadores de la cristalización, agentes desintegrantes, solubilizadores, agentes colorantes, agentes reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.

Agentes diluyentes adecuados son, por ejemplo, polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritrita, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilita.

Aglutinantes adecuados son, por ejemplo, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Agentes deslizantes adecuados son, por ejemplo, talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio.

Agentes desintegrantes adecuados son, por ejemplo, almidón de maíz o crospovidona.

Procedimientos adecuados para la preparación de formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de DPP IV de acuerdo con la invención son

- compresión directa del principio activo en mezclas de polvos con coadyuvantes de la compresión adecuados;
- granulación con coadyuvantes adecuados y subsiguiente mezcladura con coadyuvantes adecuados y subsiguiente compresión, así como revestimiento con una película; o
- llenado de mezclas de polvo o granulados en cápsulas.

Procedimientos de granulación adecuados son

- granulación en húmedo en el mezclador intensivo con subsiguiente secado en lecho fluido;
- granulación en un solo recipiente;
- granulación en lecho fluido; o
- granulación en seco (p. ej. por compactación con rodillos) con coadyuvantes adecuados y subsiguiente compresión o envasado en cápsulas.

Los inhibidores de DPP IV mencionados se pueden utilizar también en combinación con otros principios activos, con lo cual pueden alcanzarse resultados de tratamiento mejorados. Un tratamiento de combinación de este tipo puede efectuarse como combinación libre de los principios activos o en forma de una combinación fijada, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Formulaciones farmacéuticas del participante en la combinación, necesarias para ello, se pueden obtener comercialmente como medicamentos o se pueden formular según procedimientos habituales por el experto en la materia. Los principios activos obtenibles comercialmente como medicamentos están descritas múltiples veces en el estado conocido de la técnica, por ejemplo en la lista de medicamentos de tirada anual „Rote Liste®“ de la Asociación Federal de la Industria Farmacéutica o en la recopilación, actualizada cada año, de las informaciones del fabricante de medicamentos de prescripción con receta, mencionadas „Physicians' Desk Reference“.

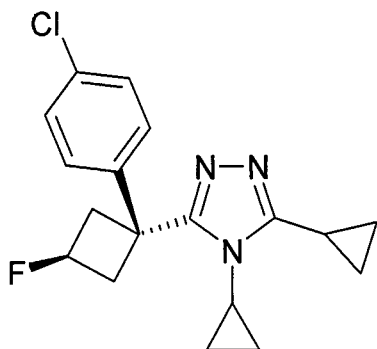
Ejemplos de participantes en la combinación antidiabéticos son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR gamma tales como metaglidazas; agonistas de PPAR-gamma tal como GI 262570; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, muraglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta; activadores de AMPK tal como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de CGRP de células beta pancreáticas tales como agonistas del receptor de SMT3 y GPR119; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas de FGF19 o análogos; bloqueadores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas de alfa2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-DNS-insulina aspart, insulina NPH, insulina detemir, insulina suspensión en zinc e insulina glargina; péptidos inhibidores gástricos (Gastric Inhibitory Peptide - GIP); pramlintida; amilina o GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como exendina-4; inhibidores de SGLT2 tal como KGT-1251; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de la glucogenofosforilasa; antagonistas del receptor de glucagon; inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK - siglas en inglés); inhibidores de piruvatodeshidrogenasaquinasa (PDK - siglas en inglés); inhibidores de tirosina-quinasas (50 mg a 600 mg) tales como la

quinasa del receptor de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluidos activadores de glucoquinasa; inhibidores de glucogenosintasaquinasa; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2 - siglas en inglés); inhibidores de IKK tal como salicilato de alta dosificación; inhibidores de JNK1; inhibidores de proteinaquinasa C-theta; agonistas beta 3 tal como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron, FMP825; inhibidores de aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; y otros inhibidores de DPP IV.

Ejemplos de inhibidores de 11 β -HSD1 se describen en los documentos

WO 2007/013929,	WO 2007/007688,	WO 2007/003521,	WO 2006/138508,
WO 2006/135795,	WO 2006/135667,	WO 2006/134481,	WO 2006/134467,
WO 2006/132436,	WO 2006/132197,	WO 2006/113261,	WO 2006/106423,
WO 2006/106052,	WO 2006/105127,	WO 2006/104280,	WO 2006/100502,
WO 2006/097337,	WO 2006/095822,	WO 2006/094633,	WO 2006/080533,
WO 2006/074330,	WO 2006/074244,	WO 2006/068992,	WO 2006/068991,
WO 2006/068199,	WO 2006/066109,	WO 2006/055752,	WO 2006/053024,
WO 2006/051662,	WO 2006/050908,	WO 2006/049952,	WO 2006/048750,
WO 2006/048331,	WO 2006/048330,	WO 2006/040329,	WO 2006/037501,
WO 2006/030805,	WO 2006/030804,	WO 2006/017542,	WO 2006/024628,
WO 2006/024627,	WO 2006/020598,	WO 2006/010546,	WO 2006/002349,
WO 2006/002350,	WO 2006/012173,	WO 2006/012227,	WO 2006/012226,
WO 2006/000371,	WO 2005/118538,	WO 2005/116002,	WO 2005/110992,
WO 2005/110980,	WO 2005/108359,	WO 2005/108361,	WO 2005/108360,
WO 2005/108368,	WO 2005/103023,	WO 2005/097764,	WO 2005/097759,
WO 2005/095350,	WO 2005/075471,	WO 2005/063247,	WO 2005/060963,
WO 2005/047250,	WO 2005/046685,	WO 2005/044192,	WO 2005/042513,
WO 2005/016877,	WO 2004/113310,	WO 2004/106294,	WO 2004/103980,
WO 2004/089896,	WO 2004/089380,	WO 2004/089471,	WO 2004/089470,
WO 2004/089367,	WO 2005/073200,	WO 2004/065351,	WO 2004/058741,
WO 2004/056745,	WO 2004/056744,	WO 2004/041264,	WO 2004/037251,
WO 2004/033427,	WO 2004/011410,	WO 2003/104208,	WO 2003/104207,
WO 2003/065983,	WO 2003/059267,	WO 2003/044009,	WO 2003/044000,

WO 2003/043999, WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093, WO 2001/090092, WO 2001/090091, WO 2001/090090, US 2007/049632, US 2006/148871, US 2006/025445, US 2006/004049, US 2005/277647, US 2005/261302, US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 y JP 2005/170939. Un representante de un inhibidor de 11 β -HSD1 a título de ejemplo es el compuesto:



así como sus sales.

Ejemplos de moduladores de la glucogenofosforilasa se describen en los documentos

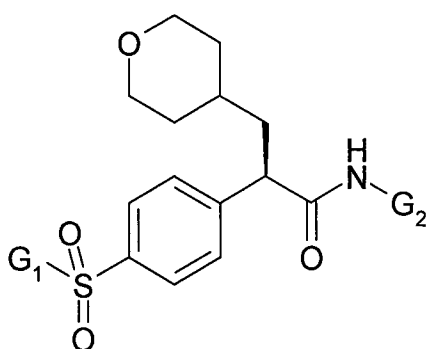
WO 2006/126695, WO 2006/082401, WO 2006/082400, WO 2006/059165, WO 2006/059164, WO 2006/059163, WO 2006/056815, WO 2006/055463, WO 2006/055462, WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722, WO 2005/085245, WO 2005/085194, WO 2005/073231, WO 2005/073230, WO 2005/073229, WO 2005/067932, WO 2005/020987, WO 2005/020986, WO 2005/020985, WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981, WO 2005/013975, WO 2005/012244, WO 2004/113345, WO 2004/104001, WO 2004/096768, WO 2004/092158, WO 2004/078743, WO 2004/072060, WO 2004/065356, WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416, WO 2004/007455, WO 2004/007437, WO 2003/104188, WO 2003/091213, WO 2003/084923, WO 2003/084922, WO 2003/074532, WO 2003/074531, WO 2003/074517, WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484, WO 2003/072570, WO 2003/059910, WO 2003/037864, WO 2002/096864, WO 2002/020530, WO 2001/094300, WO 2000/123347, WO 1996/39384, WO 1996/39385, EP 1391460, EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824, EP 0978279, JP 2004196702, US 2004/002495, US 2003/195243 y US 5998463.

Ejemplos de activadores de glucoquinasa se describen en los documentos

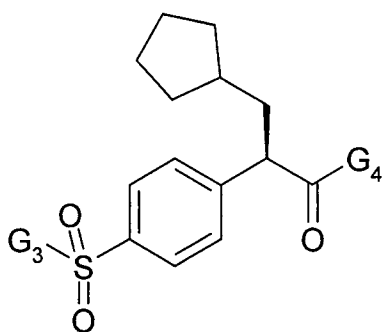
WO 2007/017649, WO 2007/007910, WO 2007/007886, WO 2007/007042, WO 2007/007041, WO 2007/007040, WO 2007/006814, WO 2007/006761, WO 2007/006760, WO 2006/125972, WO 2006/125958, WO 2006/112549,

WO 2006/059163, WO 2006/058923, WO 2006/049304, WO 2006/040529,
 WO 2006/040528, WO 2006/016194, WO 2006/016178, WO 2006/016174,
 WO 2005/121110, WO 2005/103021, WO 2005/095418, WO 2005/095417,
 WO 2005/090332, WO 2005/080360, WO 2005/080359, WO 2005/066145,
 WO 2005/063738, WO 2005/056530, WO 2005/054233, WO 2005/054200,
 WO 2005/049019, WO 2005/046139, WO 2005/045614, WO 2005/044801,
 WO 2004/081001, WO 2004/076420, WO 2004/072066, WO 2004/072031,
 WO 2004/063194, WO 2004/063179, WO 2004/052869, WO 2004/050645,
 WO 2004/031179, WO 2004/002481, WO 2003/095438, WO 2003/080585,
 WO 2003/055482, WO 2003/047626, WO 2003/015774, WO 2003/000267,
 WO 2003/000262, WO 2002/048106, WO 2002/046173, WO 2002/014312,
 WO 2002/008209, WO 2001/085707, WO 2001/085706, WO 2001/083478,
 WO 2001/083465, WO 2001/044216 y WO 2000/058293.

Representantes a título de ejemplo de activadores de glucoquinasa son los compuestos



en donde G₁ significa ciclopropilo o ciclobutilo y G₂ significa 5-fluoro-tiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo o pirazin-2-ilo; y

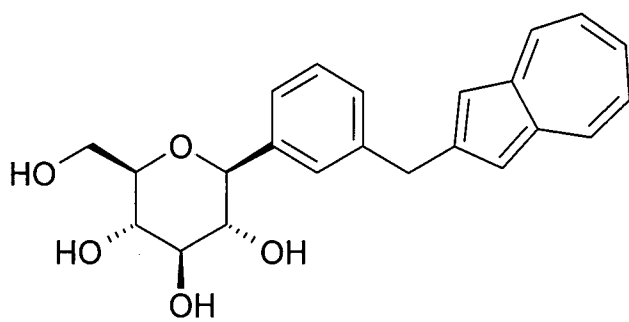
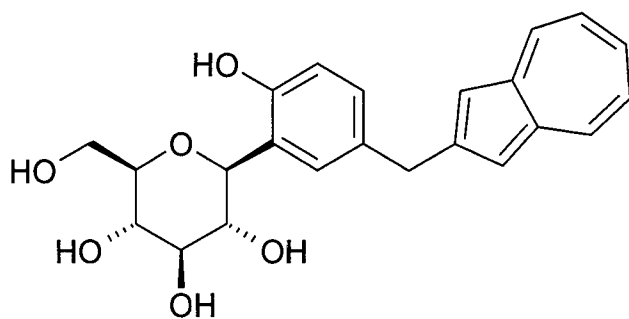


en donde G₃ significa metilo o etilo y G₄ significa tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo o pirazin-2-ilo, así como sus sales.

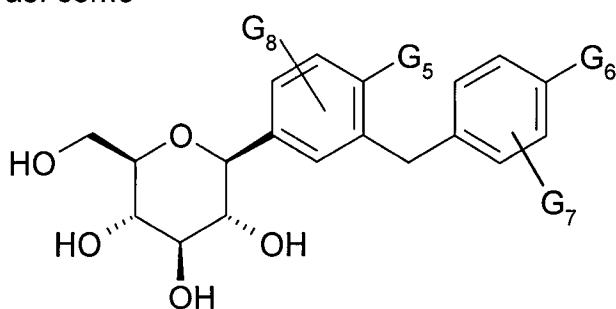
Ejemplos de inhibidores de SGLT1 o SGLT2 se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577,
 WO 2006/080421, WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224,
 WO 2006/054629, WO 2006/037537, WO 2006/035796, WO 2006/018150,

WO 2006/008038, WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502,
 WO 2006/011469, WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429,
 WO 2005/095372, WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267,
 WO 2005/085265, WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566,
 WO 2005/012243, WO 2005/012242, WO 2005/012326, WO 2005/012318,
 WO 2005/011592, WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967,
 WO 2004/089966, WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790,
 WO 2004/052903, WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491,
 WO 2004/014932, WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836,
 WO 2003/080635, WO 2003/020737, WO 2003/011880, WO 2003/000712,
 WO 2002/098893, WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440,
 WO 2002/068439, WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192,
 WO 2002/036602, WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834,
 WO 2001/068660, WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005247834,
 JP 2004359630, JP 2004196788, JP 2003012686 y US 2006/063722.

Representantes a título de ejemplo de inhibidores de SGLT1 o SGLT2 son los siguientes compuestos y sus sales o sus complejos con aminoácidos naturales



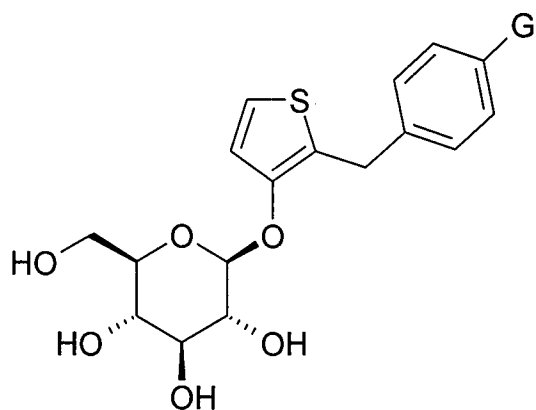
así como



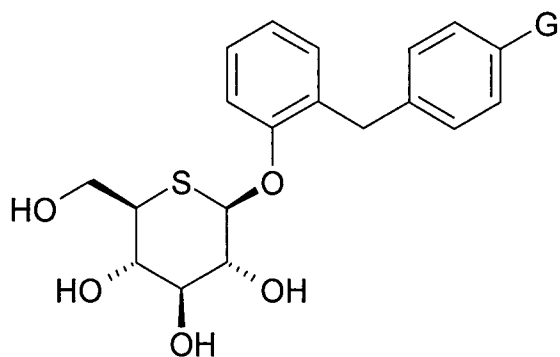
en donde G_5 y G_8 , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

G_6 significa fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxiprop-2-iletinilo, 2-metoxiprop-2-iletinilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo y N-acetilpiperidin-4-ilo; y

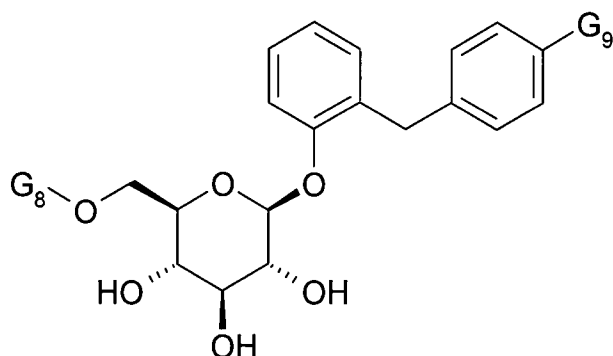
G_7 significa hidrógeno o fluoro;



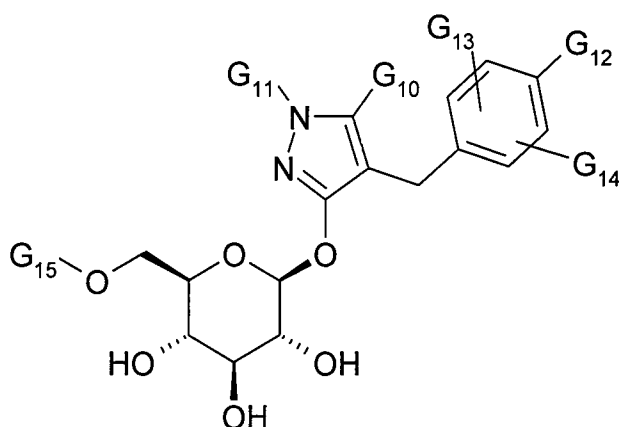
en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutilo, ciclopentilo, 3-tetrahidrofuranilo ó 4-tetrahidropiranilo;



en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutilo, ciclopentilo, 3-tetrahidrofuranilo ó 4-tetrahidropiranilo;



en donde G_8 significa hidrógeno, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo y G_9 significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi; así como



en donde significan:

G_{10} alquilo C_{1-3} o perfluoro-alquilo C_{1-3} ;

G_{11} hidrógeno, alquilo C_{1-3} o perfluoro-alquilo C_{1-3} ;

G_{12} fluoro, cloro, bromo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alquiltio C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , perfluoro-alquilo C_{1-3} , ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi; y

G_{13} y G_{14} , independientemente uno de otro, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alquiltio C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , perfluoro-alquilo C_{1-3} ; y

G_{15} hidrógeno, alcanoílo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo o benzoílo.

Un ejemplo particularmente preferido de un participante en la combinación antidiabético es metformina en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg 1-2 veces al día, o metformina retardada en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o, preferiblemente, de 500 mg a 1000 mg 1-2 veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2000 mg 1 vez al día. Otro

ejemplo particularmente preferido es pioglitazona en una dosificación de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg ó 45 mg 1 vez al día. Otro ejemplo particularmente preferido es miglitol en una dosificación de aproximadamente 10 mg a 50 mg o de hasta 100 mg 1-3 veces al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen el nivel de lípidos en la sangre son inhibidores de HMG-CoA-reductasa tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina; fibratos tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, etofibrato y etofilinclofibrato; ácido nicotínico y sus derivados tal como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta; inhibidores de la acil-coenzima A:colesterolaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tal como avasimiba; inhibidores de la resorción de colesterol tal como ezetimiba; sustancias que se fijan a ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; inhibidores del transporte de ácidos biliares; principios activos moduladores de HDL tales como D4F, D4F inversa, principios activos moduladores de LXR y principios activos moduladores de FXR; inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572; moduladores del receptor de LDL; y ARN antisentido de ApoB100. Un ejemplo particularmente preferido es atorvastatina en una dosificación de aproximadamente 1 mg a 40 mg o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen la tensión sanguínea son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, cloortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamteren; bloqueadores del canal del calcio tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamil, galopamil y diltiazem; inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs - siglas en inglés) tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan. Ejemplos particularmente preferidos son metoprolol en una dosificación de 50 mg a 200 mg al día, amlodipina en una dosificación de 2,5 mg a 10 mg al día, ramipril en una dosificación de 2,5 mg a 15 mg al día, valsartan en una dosificación de 80 a 160 mg al día, y telmisartan en una dosificación de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre son inhibidores de la proteína de transferencia del éster colesterílico (CETP - siglas en inglés); inhibidores de la lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXRalfa/beta y sustancias que aumentan la expresión y/o concentración en plasma de apolipoproteína A-I.

Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la obesidad son sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima; dexfenfluramina; axoquina; antagonistas del receptor de cannabinoides 1 tal como el antagonista de CB1 rimonobant; antagonistas del receptor de MCH-1; agonistas del receptor de MC4; antagonistas de NPY5 así como de NPY2; agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c tal como APD 356; inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de la esteroil CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS - siglas en inglés); agonistas del receptor CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina.

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

Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol y metoprolol; diuréticos tales como hidroclorotiazidas, clorotalidon, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamteren; inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs - siglas en inglés) tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan; glucósidos cardiacos tales como digoxina y digitoxina; bloqueadores alfa/beta combinados tal como carvedilol; péptidos natriuréticos de tipo B (BNP - siglas en inglés) y péptidos derivados de BNP y productos de fusión de BNP. Ejemplos particularmente preferidos son metoprolol en una dosificación de 50 mg a 200 mg al día, ramipril en una dosificación de 2,5 mg a 15 mg al día, valsartan en una dosificación de 80 a 160 mg al día, telmisartan en una

dosificación de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg al día, eplererona en una dosificación de 25-100 mg, digoxina en una dosificación de 0,25 mg a 0,6 mg al día,

carvedilol en una dosificación de 3,25 mg a 100 mg, BNP (p. ej. nesiritida) en una dosificación de 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min.

Combinaciones de medicamentos de los inhibidores de DPP IV seleccionados contienen, por ejemplo, 1,75 mg a 10,5 mg de glibenclamida, 500 mg a 3000 mg de tolbutamida, 0,5–6 g de glimepirida, 2,5 mg a 40 mg de glipizida, 1-4 x 30 mg de gliquidona, hasta 3 x 25 mg de glibornurida, 80 mg a 160 mg de gliclazida; 500 mg a 1000 mg, preferiblemente 500 mg, 850 mg ó 1000 mg de metformina; 60 mg a 180 mg de nateglinida; 0,25 mg a 4 mg de repaglinida; 2 mg a 45 mg de tiazolidindiona; 200 mg a 600 mg de metaglidazas; 2,5 mg a 5 mg de moduladores de PPAR gamma/alfa; 0,1 mg a 100 mg de bloqueadores de alfa-glucosidasa; 1-250 UI de insulina; 15 µg a 120 µg de pramlintida; 5 mg a 80 mg de estatina; 50 mg a 1000 mg de fibrato; 1000 mg a 3000 mg de ácido nicotínico o derivado de ácido nicotínico; aproximadamente 250 mg de acipimox; aproximadamente 10 mg de un inhibidor de la resorción de colesterol; 0,5 g a 30 g de una sustancia que se fija a ácidos biliares; 10 mg a 600 mg y, preferiblemente, 10 mg a 120 mg de inhibidor de CETP; 2,5 mg a 100 mg de bloqueador beta; 3 mg a 200 mg de diurético; 2,5 mg a 500 mg de bloqueadores del canal del calcio; 1 mg a 40 mg de inhibidores de ECA; 5 mg a 600 mg de bloqueadores del receptor de angiotensina II; 10 mg a 15 mg de sibutramina; aproximadamente 120 mg de orlistat; 15 mg a 30 mg de dexfenfluramina; ó 5 mg a 20 mg de antagonista del receptor de cannabinoides, eplerenona en una dosificación de 25 mg a 100 mg; digoxina en una dosificación de 0,25 mg a 0,6 mg al día; carvedilol en una dosificación de 3,25 mg a 100 mg; BNP (p. ej. nesiritida) en una dosificación de 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 **Tratamiento de una pre-diabetes**

La actividad de un inhibidor de DPPIV de acuerdo con la invención en la terapia de una pre-diabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa se puede verificar mediante estudios clínicos. En estudios de corta duración (p. ej. 2-4 semanas) se verifica el éxito del tratamiento, determinándose los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de

glucosa después de una comida o después de un ensayo de sollicitación (ensayo oral de tolerancia a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) al final de la duración de la terapia de estudio y comparándose con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, el valor de fructosamina se determina antes y después de la terapia y se compara con el valor de partida y/o valor de placebo. Una caída significativa del nivel de glucosa en ayunas o no en ayunas confirma la actividad de la terapia. En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c, a saber mediante comparación con el valor de partida y/o con el valor del grupo de placebo. Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad del inhibidor de DPP IV en la terapia de la pre-diabetes.

Ejemplo 2: **Prevención de una diabetes tipo 2 manifiesta**

Un tratamiento de pacientes con glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa (pre-diabetes) persigue también el objetivo de impedir la transición a una diabetes de tipo manifiesta. La actividad de una terapia puede investigarse en un estudio comparativo clínico, en el que pacientes de pre-diabetes son tratados a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 1-5 años) con un principio activo o una combinación de principios activos o con placebo o con una terapia no medicamentosa o con otros medicamentos. Durante y al término de la terapia se examina, mediante determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de sollicitación (p. ej. oGTT), cuantos pacientes muestran una diabetes de tipo 2 manifiesta, es decir un nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dl y/o valor de 2h después de oGTT de >199 mg/dl. Una reducción significativa del número de pacientes, que en el tratamiento con principio activo o combinación de principios activos muestran, en comparación con otra de las formas de terapia, una diabetes de tipo 2 manifiesta, confirma la actividad del principio activo o de la combinación de principios activos en la prevención de una transición de pre-diabetes a diabetes manifiesta.

Ejemplo 3: **Tratamiento de una diabetes de tipo 2**

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con los principios activos de acuerdo con la invención evita, junto a una mejora aguda de la situación del metabolismo de la glucosa, a largo plazo también un empeoramiento de la

situación metabólica. Esto se puede observar cuando pacientes son tratados, a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos se presenta cuando no se observa o solamente se observa un ligero aumento de los valores de glucosa en ayunas y/o de HbA1c. Otra detección del éxito de la terapia se presenta cuando en el caso de un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con un principio activo de acuerdo con la invención o con una combinación de principios activos de acuerdo con la invención en comparación con pacientes que son tratados con otros medicamentos, se manifiesta un empeoramiento de este tipo de la situación del metabolismo de la glucosa (p. ej. un aumento del valor de HbA1c hasta $>6,5\%$ ó $>7\%$), de manera que está indicada una terapia con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina o con otro principio antidiabético (p. ej. análogo de GLP-1).

Ejemplo 4: **Tratamiento de una resistencia a la insulina**

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 12 meses) se verifica el éxito del tratamiento mediante un estudio de clamp de la glucosa hiperinsulinémico-euglicémico. Un aumento significativo de la tasa de infusión de la glucosa al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con otro grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una resistencia a la insulina.

Ejemplo 5: Tratamiento de una hiper- o dislipidemia diabética

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 60 meses) en pacientes con diabetes de tipo 2 se verifica el éxito del tratamiento mediante determinación del colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en el plasma. Una caída significativa del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en el plasma y/o un aumento del nivel de colesterol HDL en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una dislipidemia o hiperlipidemia diabética.

Ejemplo 6: Tratamiento de una hiperglicemia

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 1 día a 24 meses) se verifica el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglicemia mediante determinación de la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (p. ej. después de una comida o de un ensayo de sollicitación con oGTT o una comida definida). Una caída significativa de estos valores de glucosa en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una hiperglicemia.

Ejemplo 7: Tratamiento de una diabetes de gestación

En estudios clínicos de corta duración (p. ej. 2-4 semanas) se verifica el éxito del tratamiento, determinándose los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de sollicitación (ensayo oral de tolerancia a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) al final de la duración de la terapia de estudio y comparándose con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, el valor de fructosamina se determina antes y después de la terapia y se compara con el valor de partida y/o valor de placebo. Una caída significativa de los niveles de glucosa en ayunas o no en ayunas confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos.

En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c (comparación

con el valor de partida y con el grupo de placebo). Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad de un principio activo o combinación de principios activos en la terapia de una diabetes de gestación.

Ejemplo 8: Tratamiento de mujeres con diabetes de gestación verificada

Pacientes con una diabetes de gestación tienen después del embarazo un riesgo claramente incrementado de enfermar en épocas futuras de diabetes de tipo 2 manifiesta. Se puede realizar una terapia con el objetivo de impedir la transición a un tipo 2 manifiesto. Para este fin, mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores son tratadas a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 1-4 años) con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no medicamentosa o con otros medicamentos. Durante y al término de la terapia se examina, mediante determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de solitación (p. ej. oGTT), cuantas pacientes han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta (nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dl y/o valor de 2h después de oGTT de >199 mg/dl). Una reducción significativa del número de pacientes que en el tratamiento con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención o con otra forma de terapia han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta, es un indicio de la actividad de un principio activo o de una combinación de principios activos para impedir una diabetes manifiesta en mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores.

Ejemplo 9: Prevención de complicaciones micro- o macrovasculares

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 o pre-diabetes con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención impide o disminuye complicaciones microvasculares (p. ej. neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (p. ej. infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular). Pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con un principio activo

de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que son tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo se reconoce en el menor número de complicaciones individuales o de varias complicaciones reunidas. En el caso de episodios macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética se recuenta el número con ayuda de la anamnesis y diferentes métodos de investigación. En el caso de la retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se establece mediante fotocopiado controlado por ordenador y evaluación del fondo del ojo u otros métodos oftalmológicos. En el caso de la neuropatía diabética, junto a la anamnesis y el examen clínico, p. ej. mediante diapasón calibrado, se puede realizar una medición de la velocidad conductora de los nervios. En relación con la nefropatía diabética se pueden verificar los siguientes parámetros antes del comienzo, en el transcurso y al término del estudio: secreción de albúmina, depuración de creatinina, valores de creatinina en el suero, tiempo hasta duplicar los valores de creatinina en el suero, tiempo hasta la necesidad de diálisis.

Ejemplo 10: Tratamiento de un síndrome metabólico

La actividad de los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención puede verificarse en estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 6 años) a través de la determinación de la glucosa en ayunas o de la glucosa no en ayunas (p. ej. después de una comida o de un ensayo de sollicitación con oGTT o de una comida definida) o del valor de HbA1c. Una caída significativa de estos valores de glucosa o de HbA1c en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de un síndrome metabólico. Una influencia positiva sobre el síndrome metabólico se reconoce también en una mejora de otros signos distintivos del síndrome metabólico. Ejemplos de ello son una disminución de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, una disminución de los triglicéridos en el plasma, una disminución del colesterol total o LDL, un aumento del colesterol HDL o una reducción del peso, ya sea en comparación con el valor de partida al comienzo del estudio o en comparación con un grupo de pacientes que fueron tratados con placebo o con otra terapia.

Ejemplo 11: Comprimidos con película de inhibidor de DPP IV

Para la preparación de una solución de granulación, copovidona se disuelve a la temperatura ambiente en agua purificada. Inhibidor de DPP IV, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en una mezcladora adecuada, con el fin de preparar una mezcla previa. La mezcla previa se humedece con la solución de granulación y, a continuación, se granula en una mezcladora con elevada cizalla. El granulado húmedo se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6 mm. El granulado se seca a aproximadamente 60°C en una secadora de lecho fluido hasta que se haya alcanzado una pérdida del valor de secado de 2-4 %. La mezcla definitiva se prensa para formar núcleos de comprimidos.

En una mezcladora adecuada se suspenden en agua purificada, a la temperatura ambiente, hidroxipropilmetil-celulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, con el fin de producir una suspensión para el revestimiento del comprimido. Los núcleos de comprimido se revisten con esta suspensión hasta que se haya alcanzado un aumento de peso de 3%. Por ejemplo, en este caso se pueden obtener las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	Mg	mg
Inhibidor de DPP IV	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa total (núcleo de comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa total (comprimido con película)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Ejemplo 12: **Refuerzo de la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta**

Esto sucede después de un aislamiento con éxito de los islotes de Langerhans o células beta pancreáticas, éstos se conservan, transportan o cultivan hasta el momento del trasplante previsto en un medio que contiene inhibidores de DPP IV en una concentración de 1 nmol/l a 1 µmol/l, preferiblemente en una concentración de 1 nmol/l y 100 nmol/l.

Además de ello, los pacientes (éstos pueden ser también animales), después de efectuado el trasplante de islotes de Langerhans o de células beta pancreáticas,

son tratados con inhibidores de DPP IV en una dosis diaria entre 1 mg y 200 mg, preferiblemente con una dosis de 5 mg y 100 mg de un inhibidor de DPP IV, con el fin de reforzar la vitalidad y la capacidad de secreción del material trasplantado. Esto se examina mediante un análisis de la secreción de insulina tras una estimulación con glucosa o de otro agente que aumenta la secreción de insulina. Además, in vitro o también en modelos con animales se puede confirmar la mejora de la calidad con la técnica TUNEL, descrita en Diabetologia 42:566, 1999 o Diabetes 48:738, 1999 (investigación de la apoptosis y su inhibición).

Ejemplo 13: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - metformina

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 una sustancia de actividad anti-diabética, metformina, 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 y 100 mg) se puede combinar con diferentes dosificaciones de metformina, p. ej. con 500 mg, 850 mg ó 1000 mg de metformina como dosis individual en el caso de una dosis diaria total de metformina de 500 – 2850 mg, o con 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ó 2000 mg de metformina en forma retardada. La actividad clínica de una combinación de este tipo con metformina 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 metformina sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y metformina. 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 de un inhibidor de DPP-IV con metformina 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 metformina sola.

Ejemplo 14: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - glitazona

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 la glitazona o tiazolidindionas (p. ej. pioglitazona o rosiglitazona), 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 pioglitazona (15 mg, 30 mg ó 45 mg) o de rosiglitazona (2 mg, 4 mg u 8 mg, administrados una vez o dos veces al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con rosiglitazona o pioglitazona 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 rosiglitazona o pioglitazona sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y rosiglitazona o pioglitazona. 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 rosiglitazona o pioglitazona 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 rosiglitazona o pioglitazona sola.

Ejemplo 15: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV – inhibidor de 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 atorvastatina ó 10 mg a 80 mg de simvastatina), de fibratos (p. ej. fenofibrato), de inhibidores de la absorción de colesterol, o con sustancias que aumentan HDL tales como inhibidores de CETP (p. ej. torcetrapib 10 mg a 120 mg una vez al día ó 120 mg dos veces al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con reductores de lípidos / aumentadores de HDL se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética son tratados con un

inhibidor de DPP IV solo o con un reductor de lípidos / aumentador de HDL solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y reductor de lípidos / aumentador de HDL. 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 reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye el valor de glucosa en ayunas y/o de glucosa no en ayunas y/o de 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 un reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye el valor de colesterol total o de colesterol LDL o de triglicéridos en el plasma al menos con la misma intensidad o aumenta el valor de colesterol HDL al menos con la misma intensidad que el reductor de lípidos / aumentador de HDL solo.

Ejemplo 18: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV – BNP / péptidos derivados de BNP o proteínas de fusión BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca

En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardiaca aguda puede combinarse un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia que influye favorablemente sobre una insuficiencia cardiaca, 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 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), bloqueadores alfa/beta combinados (p. ej. 3,25 mg a 100 mg de carvedilol), diuréticos (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida), antagonistas del receptor mineralocorticoide (p. ej. 25 mg a 100 mg de eplerenona; y/o péptido natriurético de tipo B (BNP - siglas en inglés) (p. ej. 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min de nesiritida), uno de los péptidos derivados de BNP o de uno de los productos de fusión de BNP. La combinación a base de BNP e inhibidor de DPP-IV conduce a una concentración más elevada de BNP de longitud completa (1-32) in vivo.

La actividad clínica de las combinaciones indicadas se verifica en estudios clínicos. La duración de la terapia oscila entre 1 día y 6 años. La evidencia de que la combinación es eficaz en el tratamiento de una insuficiencia cardiaca aguda se reconoce en que la combinación, en comparación con otra terapia, conduce a una

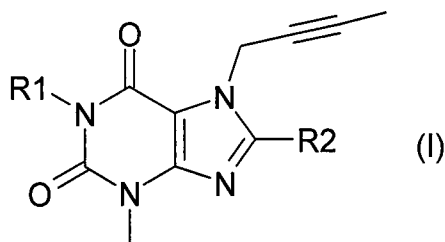
mejora significativa de la situación clínica (mayor volumen cardíaco y/o retroceso de una obstrucción pulmonar, y/o retroceso de la presión pulmonar de Wedge, y/o reducción de la mortalidad condicionada por una insuficiencia cardíaca aguda).

Ejemplo 19: Tratamiento con inhibidor de DPP-IV en pacientes con insuficiencia cardíaca

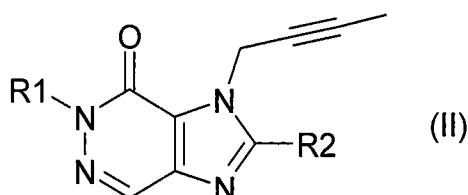
En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardíaca crónica se puede emplear un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención. Este tratamiento conduce a una mayor concentración de BNP endógeno de longitud completa (1-32) in vivo. La actividad clínica de esta terapia se verifica en estudios clínicos. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la terapia es eficaz en el tratamiento de una insuficiencia cardíaca crónica se reconoce en que un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la invención, en comparación con otra terapia o con placebo conduce a una mejora significativa de la situación clínica (hospitalización menos frecuente en virtud de una insuficiencia cardíaca aguda, mayor tramo de recorrido, mayor sollicitación en la ergometría, mayor volumen cardíaco y/o retroceso de una obstrucción pulmonar, y/o reducción de la mortalidad condicionada por una insuficiencia cardíaca aguda).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



o 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,

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

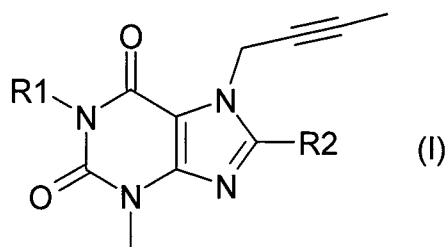
diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

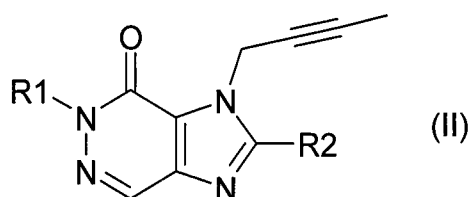
Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV es combinado 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.
11. Método según la reivindicación 10, donde el inhibidor de DPP IV es combinado con con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea.
12. Método según la reivindicación 11, donde el inhibidor de DPP Iv se combina con metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinediona, un inhibidor de alfa-glucosidasas, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GPL-1, un inhibidor ECA, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA), un beta bloqueador o un diurético.
13. Método según la reivindicación 10, donde el inhibidor de DPP Iv se combina con metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinediona, un inhibidor de alfa-glucosidasas, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GPL-1.
14. Método según la reivindicación 10, donde el inhibidor de DPP Iv se combina con metformina, una sulfonilurea o una insulina o un análogo de insulina.
15. Método según la reivindicación 11, en donde el inhibidor de DPP IV se combina con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, metoprolol, amlodipina, ramipril, valsartan o telmisartan.

16. Un método para la preparación de una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



o 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,

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;

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

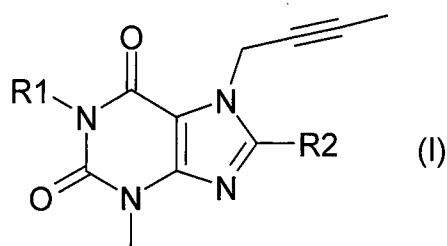
diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

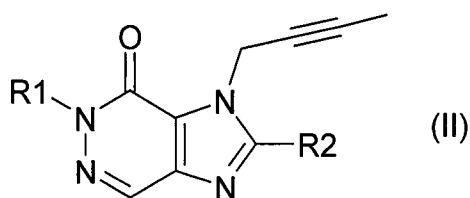
Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona

17. Método según la reivindicación 13, 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.
18. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, metoprolol, amlodipina, ramipril, valsartan o telmisartan.
19. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.
23. 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, preferiblemente 1 nmol/l a 100 nmol/l, de un inhibidor de DPP IV; 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.

24. 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 de la reivindicación 23 en una concentración entre 1 nmol/l y 1 µmol/l, preferiblemente entre 1 nmol/l y 100 nmol/l.
25. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el paciente padece una insuficiencia cardiaca.
26. Un método para la preparación de una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV según se define en la reivindicación 16 para el uso en el tratamiento de pre-diabetes o diabetes tipo 2, en combinación con metformina, o una glitazona, o tiazolidinediona (por ejemplo pioglitazona); en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas); preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

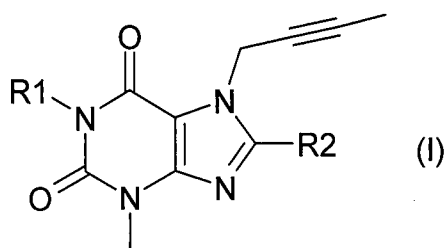
27. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se selecciona de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina)):

- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo.

28. Una combinación de medicamentos que se obtiene mediante el método de la reivindicación 16 del inhibidor de DPP IV 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.
29. La combinación de medicamentos según la reivindicación 28, donde el inhibidor de DPP IV se combina con otro antidiabético o con un principio activo que reduce la presión sanguínea.
30. La combinación de medicamentos según la reivindicación 29, donde el inhibidor de DPP IV se combina con metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinediona, un inhibidor de alfa-glucosidasas, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GPL-1, un inhibidor ECA, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA), un beta bloqueador o un diurético.
31. La combinación de medicamentos según la reivindicación 28, donde el inhibidor de DPP IV se combina con metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinediona, un inhibidor de alfa-glucosidasas, insulina o un análogo de insulina, GLP-1 o un análogo de GPL-1.
32. El método según la reivindicación 28, donde el inhibidor de DPP IV se combina con metformina, una sulfonilurea, insulina o un análogo de insulina.
33. Una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, que se obtiene mediante el método definido en la reivindicación 16, donde el inhibidor de DPP IV es de formula (I)

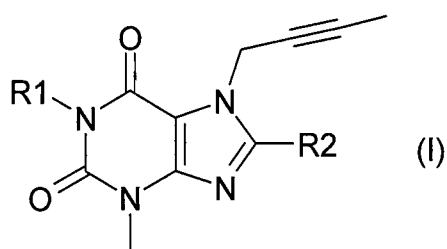


o una de las sales del mismo, caracterizado porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metilo

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo

34. Una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con una glitazona o tiazolidinediona (Por ejemplo pioglitazona), que se obtiene mediante el método de la reivindicación 16, donde el inhibidor DPP IV es de fórmula (I)

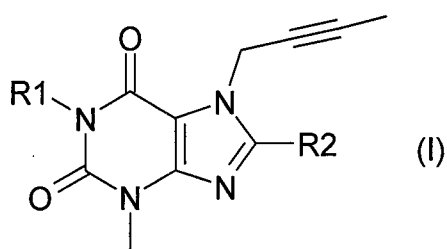


o una de las sales del mismo, caracterizado porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metilo

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo

35. Una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con telmistartan, que se obtiene mediante el método definido en la reivindicación 16, donde el inhibidor de DPP IV es de formula (I)



o una de las sales del mismo, caracterizado porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metilo

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo

36. Una combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, en la forma de una combinación libre o una combinación fija (por ejemplo una tableta o cápsula).

37. Un método de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor de DPP IV seleccionado de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

para el uso en el tratamiento de pre-diabetes o diabetes tipo 2, en combinación con metformina, o una gliotazona o tiazolidinediona (por ejemplo pioglitazona), en una combinación libre o fija en una tableta;

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

38. Un método de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor de DPP IV seleccionado de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

para prevenir o reducir el riesgo de complicación macrovascular en un paciente con diabetes tipo 2 o pre-diabetes;

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

39. El método según la reivindicación 38, en donde 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.

40. Un método de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor de DPP IV seleccionado de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

para usar en el tratamiento de diabetes tipo 2;

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales

como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

41. Un método de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor de DPP IV seleccionado de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina

- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

para tratar un paciente con diabetes tipo 2 o pre-diabetes, o con síndrome metabólico, en combinación con un inhibidor ECA (Por ejemplo, entre 2.5mg y 15 mg de ramipril), en combinación libre o fija en una tableta;

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

42. Un método de preparación de una composición farmacéutica de un inhibidor de DPP IV seleccionado de:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

- 1-[(1,5-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

para tratar un paciente con falla cardíaca, opcionalmente en combinación con un inhibidor de la ECA (p. ej. 2,5 mg a 15 mg de ramipril), un antagonista del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a 160 mg de telmisartan), un bloqueador beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol), un bloqueador alfa/beta combinados (p. ej. 3,25 mg a 100 mg de carvedilol), un diurético (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida), un antagonista del receptor mineralocorticoide (p. ej. 25 mg a 100 mg de eplerenona; y/o péptido natriurético de tipo B (BNP - siglas en inglés) (p. ej. 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min de nesiritida), uno de los péptidos derivados de BNP o de uno de los productos de fusión de BNP, en una combinación libre o fija en una tableta.

en donde el método se caracteriza por formular el inhibidor de DPP IV, opcionalmente en combinación con otra sustancia activa, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes adecuados o con excipientes adecuados, tales

como por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes en una formulación farmacéutica como tales como por ejemplo una preparación galénica seleccionada de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones y supositorios (particularmente tabletas o cápsulas);

preferiblemente donde

diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o

Disgregantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.

43. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis entre 0.5mg y 50mg para administración oral, preferiblemente entre 2.5mg y 50mg, particularmente entre 0.5mg y 10mg (tal como por ejemplo 0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg o 10mg) para administración oral.
44. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis entre 2.5mg y 5mg para administración oral.
45. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dosis oral del inhibidor de DPP IV es de 5mg.
46. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV es:
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, o una sal terapéuticamente activa del mismo.

47. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el método de preparación de una formulación farmacéutica de un inhibidor de DPP IV incluye:

- Formación directa de tabletas de la sustancia activa en mezclas de polvo con excipientes adecuados de formación de tabletas.
- Granulación con excipientes adecuados y posterior mezcla con excipientes adecuados y posterior formación de tabletas al igual que recubrimiento de película; o
- Empaquetado de mezclas de polvo o gránulos en cápsulas.

48. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el siguiente método de granulación está presente:

- Granulación húmeda en el mezclador intensivo, seguida de secado en lecho fluidizado;
- Granulación en un solo recipiente
- Granulación en lecho fluidizado
- Granulación seca (por ejemplo, compactación por rodillo), con excipientes adecuados y posterior formación de tabletas o empaquetado en cápsulas.

Resumen

USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV

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.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

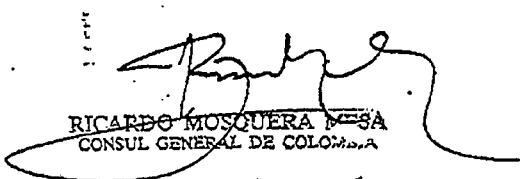
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM	1,60 = DM 169.60

PAGADO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

P. M. S. P.
051005

DE AFE...
DOCUMENTO IN...
LAS FUNCIONES INDICADAS,

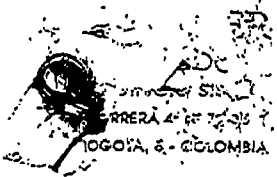
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

144 ENE -11 A 11:44

SEFE DE LEGALIZACIONES
PLAZA DE BOGOTA D.C.

7-04-5133 *flaut*





REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppq. ppc. *Huber*

Dr. Dieter Laudien *Laudien*

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen, .

- mir bekannt -

beglaube ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


| Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts




(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV KostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 20-


Amtsinspektor

por el pres
GONZALO
31929, y LU
en la Carrera
lo dispuesto
Comercio, el
suplente, en s
todos los asun
recibir notifi
extrajudiciales. E
principal en cas
definitivo de aq
segundo represent
el tercero al si
principal, o el prime
clararán su inte
dante declaración.
Colombia, o por Nota
y certificado respec
tivamente, el sigu
o o impediment
ntación, en su o
dola por el solo
el ejercicio de
tercer suplente er

conferir (conferim
para obtener
industrial y contra
zo (amos) a los c
enten ante cuales
jurisdicción, espe
de arbitramento, e
tor: a) Obtención
idad, y distinción
colectivas, def
nombres comercial
inaciones de orig
o domicilio, can
de uso de esos de
protección del co
lación administrat
concesión de l
s industriales, y
istrativos o conte
derechos; accio
promuevan. Y pá
ados, puedan sus
tir los hechos de
ar, y ratificar los

Given and

In/en

er Laudien
Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Paul

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Notario
Ingelheim
Resolución No. 57. Pichler

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblas roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostQ del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1549 de 13 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE BERRIO
DIRECTORA GENERAL DE LA
Firma Luz Arriaga de Berrío
Ministerio de Relaciones Exteriores

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. [Signature]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE AGILIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO DE SUSPENSA
LAS FUNCIONES DE

62

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

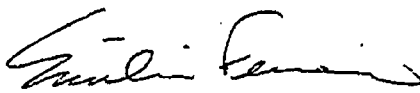
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
[Firma]
[Firma]
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia García
Luz Clemencia Gómez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0078085

Bogotá D.C., Agosto 06 de 2013 - 11:14:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250304	06/08/2013	14.769.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646-A-00010-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-191509-00000-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Coto: 09255-841-0176-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 6 de 2013 - 11:14:29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

69



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0079816

Bogotá D.C., Agosto 12 de 2013 - 11:52:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

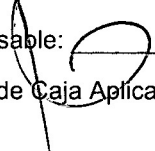
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	79815	12/08/2013		1.441.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO	
38	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.140.000.00
					\$1.140.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117846-A-00010-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-191509-00000-0000

Fecha: 2013-08-12 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Código: 09255-841-176-2.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 12 de 2013 - 11:52:01