

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-115446- -00002-0000

Fecha: 2013-09-04 16:47:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 1

Re: Expediente No. 13-115.446

Solicitud de Patente de Invención titulado: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA,
MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE LA MISMA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000066

MEMORIAL DE ALCANCE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, por medio del presente escrito me permito dar alcance a la solicitud de patente radicada el 08 de mayo de 2013, con el fin de allegar en formato digital la traducción de la solicitud, ya que por un error involuntario se envió inicialmente en formato Word. (Adjunto CD con la traducción en formato PDF).

Agradeciendo de antemano su atención a la presente solicitud.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
CC. No.79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjunto: Lo mencionado

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE LA MISMA

Campo técnico de la invención

5

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y una insulina como se describe en lo sucesivo que es adecuado en el tratamiento o la prevención de una o más afecciones seleccionadas de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, glucemia alterada en ayunas e hiperglucemia, entre otras.

10

Además, la invención se refiere a métodos

- para tratar diabetes mellitus;
- para tratar diabetes mellitus en la que se requiere el tratamiento con insulina;
- 15 - para tratar diabetes mellitus de tipo 1;
- para tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
- para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus;
- 20 - para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
- para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
- 25 - para prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la glucosa, glucemia alterada en ayunas, resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2;
- para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal;
- 30 - para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica;
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina,
- 35 - para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva

aparición después del trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico postrasplante (PTMS);

- para prevenir, retrasar o reducir NODAT y/o PTMS asociados a complicaciones que incluyen enfermedades y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte;
- para tratar afecciones asociadas a hiperuricemia e hipouricemia;
- para tratar o prevenir cálculos renales;
- para tratar hiponatremia;
- para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes relacionada con fibrosis quística;

en pacientes en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina en combinación o alternancia.

Además, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de SGLT2 para la preparación de un medicamento para su uso en un procedimiento como se ha descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

Además, la presente invención se refiere al uso de una insulina para la preparación de un medicamento para su uso en un procedimiento como se ha descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica según la presente invención para su uso en un procedimiento como se ha descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

La invención también se refiere a un uso de una composición farmacéutica según la presente invención para la preparación de un medicamento para su uso en un procedimiento como se ha descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes de tipo 1), también llamada diabetes mellitus dependiente de insulina o diabetes juvenil, es una forma de diabetes mellitus que resulta de la destrucción autoinmunitaria de las células beta productoras de insulina en el páncreas. La posterior falta de insulina conduce a un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y a un aumento de la secreción de glucosa urinaria. Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La diabetes de tipo 1 puede ser mortal a menos que se

trate con insulina. Las complicaciones pueden asociarse tanto a estados hipoglucémicos como a hiperglucémicos. La hipoglucemia grave puede conducir a convulsiones o episodios de inconsciencia que requieren tratamiento de urgencias. La hiperglucemia incontrolada y la insulina insuficiente pueden conducir a

5 cetoacidosis grave que podría ser mortal. La hiperglucemia por sí misma también podría conducir a corto plazo a cansancio y a alteraciones visuales y también puede producir lesión a largo plazo a órganos tales como los ojos, los riñones y las articulaciones. Las inyecciones subcutáneas son el procedimiento más común de administración de insulina, aunque la insulina inhalada, además de las

10 formulaciones orales, están siendo probadas en ensayos clínicos. Se han desarrollado análogos de insulina de acción rápida que se absorben más fácilmente del sitio de inyección y, por tanto, actúan más rápido que la insulina humana inyectada subcutáneamente, prevista para suministrar el nivel de insulina en bolo necesario después de una comida. Están disponibles otros análogos de insulina -

15 las llamadas insulinas de acción prolongada (por ejemplo, la insulina glargina, la insulina detemir) - que son liberados lentamente durante un periodo de tiempo, por ejemplo, de 8 a 24 horas, previstos para suministrar el nivel basal de insulina para el día.

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad cada vez más frecuente que,

20 debido a una alta frecuencia de complicaciones, se asocia a una reducción en la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes de tipo 2 es actualmente la causa más frecuente de pérdida de visión de aparición en la edad adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de diabetes de tipo 2 está asociada a

25 un aumento de dos a cinco veces del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de la larga duración de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 fracasarán eventualmente en la terapia oral y se volverán dependientes de insulina con la necesidad de inyecciones diarias y múltiples mediciones de la glucosa al día.

30 El UKPDS (Estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido) demostró que el tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina sólo produjo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c ~0,9%) con respecto al tratamiento convencional. Además, incluso en pacientes dentro del brazo de tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioró significativamente

35 con el tiempo y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células beta. Sin

embargo, a pesar de este deterioro de la función de las células beta, fue importante que el tratamiento glucémico intensivo se asociara a beneficios microvasculares a corto plazo (6 años) y a beneficios macrovasculares a largo plazo (15 años). También se ha demostrado un fenómeno similar en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, por ejemplo en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) en el que una diferencia en la mediana de HbA1c (~1,9%) entre el grupo de terapia convencional y de terapia intensiva durante 6,5 años de estudio condujo a reducciones del riesgo relativas significativas para complicaciones microvasculares, mientras que los beneficios macrovasculares se notaron 11 años después del DCCT, por ejemplo como se ha notificado en el estudio EDIC (Intervenciones y complicaciones de la epidemiología de la diabetes) en el que una reducción de HbA1c relativa del 10% en un paciente en comparación con otro se asoció a una razón de riesgo de 0,80 para complicaciones cardiovasculares. A pesar de tales efectos convincentes a largo plazo del control glucémico, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 o diabetes de tipo 1 siguen siendo tratados inadecuadamente, en parte debido a las limitaciones en la eficacia a largo plazo, tolerabilidad e inconveniencia de la dosificación de terapias antihiper glucémicas existentes.

Los fármacos antidiabéticos orales convencionalmente usados en terapia (tales como, por ejemplo, terapia de primera o de segunda línea y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o complementaria)) incluyen, sin limitarse a éstos, metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas e inhibidores de la α -glucosidasa.

La alta incidencia del fracaso terapéutico podría ser un contribuyente importante a la alta tasa de complicaciones o lesiones crónicas asociadas a hiperglucemia a largo plazo (incluyendo complicaciones micro y macrovasculares tales como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética, o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes de tipo 2 o diabetes de tipo 1.

Por tanto, hay una necesidad médica sin satisfacer para procedimientos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia con respecto al control glucémico, con respecto a propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, mientras que al mismo tiempo muestran un perfil de seguridad mejorado.

Los inhibidores de SGLT2 representan una clase novedosa de agentes que están siendo desarrollados para el tratamiento o la mejora en el control glucémico

en pacientes con diabetes de tipo 2. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se describen en la técnica anterior como inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la secreción de azúcar urinaria y como medicamentos en el tratamiento de diabetes.

La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a la concentración de glucosa en plasma en estado estacionario y, por tanto, puede servir de diana antidiabética. La recaptación de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón avanza mediante los cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLTs) localizados en las membranas con borde en cepillo en los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Hay al menos 3 isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, además de en sus propiedades fisicoquímicas. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón, mientras que el SGLT1 se expresa adicionalmente en otros tejidos como intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco. Se ha encontrado que el SGLT3 es un sensor de glucosa en células intersticiales del intestino sin ninguna función de transporte. Potencialmente, otros genes relacionados, pero todavía no caracterizados, pueden contribuir adicionalmente a la recaptación de glucosa renal. Bajo normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura a concentraciones de glucosa superiores a 10 mM, produciendo glucosuria (de ahí el concepto "diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse por la inhibición de SGLT2. Se ha mostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibirá parcialmente la recaptación de glucosa del filtrado glomerular en la sangre que conduce a una disminución en las concentraciones de glucosa en sangre y a glucosuria.

Objetivo de la presente invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un

trastorno metabólico, en particular diabetes mellitus y complicaciones de diabetes mellitus.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para tratar pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para mejorar el control glucémico en un paciente en necesidad del mismo, en particular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para mejorar el control glucémico en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para prolongar la duración de la eficacia de una insulina administrada a un paciente.

15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para reducir la dosis de insulina requerida en un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para prevenir, ralentizar o retrasar la progresión de intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2.

20 Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus, en particular diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y método para reducir el peso o prevenir o atenuar un aumento de peso en un paciente en necesidad del mismo.

30 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG) y/o hiperglucemia, que tiene propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas de buenas a muy buenas.

Otros objetivos de la presente invención son evidentes para un experto en la materia por la descripción anterior en este documento y a continuación y por los ejemplos.

Compendio de la invención

Dentro del alcance de la presente invención ahora se ha encontrado sorprendentemente que una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina
5 conduce a una mayor reducción de la glucosa en sangre en comparación con un tratamiento usando la insulina o el inhibidor de SGLT2 solo. Por tanto, con el fin de lograr un cierto nivel de glucosa en sangre inicial, la dosis de la insulina puede reducirse usando una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina. Además, se ha descubierto de manera sorprendente que la administración de un
10 inhibidor de SGLT2 en un periodo de tiempo después de la administración de una insulina prolonga la reducción de la glucosa en sangre en comparación con la administración de la insulina sola.

Por tanto, una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina puede usarse ventajosamente para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar
15 un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y la prevención de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, complicaciones de diabetes mellitus y de estados de enfermedad vecinos.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una
20 composición farmacéutica que comprende
(a) un inhibidor de SGLT2, y
(b) una insulina.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar diabetes mellitus en un paciente, caracterizado porque se administran un inhibidor
25 de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar diabetes mellitus en un paciente en el que se requiere tratamiento con insulina, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

30 Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar diabetes mellitus de tipo 1 en un paciente, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar,
35 prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente, caracterizado porque

se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular, en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente. En particular, pueden tratarse uno o más aspectos de nefropatía diabética tales como hiperperfusión, proteinuria y albuminuria, ralentizar su progresión o retrasar o prevenir su aparición. El término "isquemia tisular" comprende particularmente macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, cicatrización alterada y úlcera diabética. Los términos "enfermedades micro y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se usan indistintamente en la presente solicitud.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional y diabetes relacionada con fibrosis quística en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

La composición farmacéutica según la presente invención también puede tener valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con intolerancia a la glucosa (ITG),

glucemia alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la glucosa (ITG),
5 glucemia alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Por el uso de una composición farmacéutica según la presente invención
10 puede obtenerse una mejora del control glucémico en pacientes en necesidad de la misma, también pueden tratarse aquellas afecciones y/o enfermedades relacionadas con o producidas por un aumento del nivel de glucosa en sangre.

Por la administración de una composición farmacéutica según la presente invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, niveles de glucosa en
15 sangre excesivos no se convierten en formas de almacenamiento insolubles como grasa, sino que son secretados por la orina del paciente. En modelos animales usando un inhibidor de SGLT2 puede observarse que la pérdida de grasa explica la mayoría de la pérdida de peso observada, mientras que no se observan cambios significativos en el contenido de agua o proteínas en el cuerpo. Por tanto, el
20 resultado es o ningún aumento en el peso o menos aumento en el peso, o incluso una reducción en el peso corporal.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la
25 grasa corporal en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Por la administración de una combinación o composición farmacéutica según la presente invención puede reducirse o inhibirse una acumulación anormal
30 de grasa ectópica, en particular del hígado. Por tanto, según otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica, en particular del hígado, en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por
35 ejemplo en combinación o alternancia, al paciente. Enfermedades o afecciones que

se atribuyen a la acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente del grupo que consiste en esteatosis hepática general, esteatosis hepática no alcohólica (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática inducida por hiperalimentación, esteatosis hepática diabética, esteatosis hepática inducida por alcohol o esteatosis hepática tóxica.

Como resultado del mismo, otro aspecto de la invención proporciona un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después de trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico postrasplante (PTMS) en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS que incluyen enfermedades y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes asociada a fibrosis quística en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

La composición farmacéutica según la invención puede facilitar la reducción de los niveles de urato total en suero en el paciente. Por tanto, según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar hiperuricemia y afecciones asociadas a hiperuricemia tales como, por ejemplo, gota, hipertensión e insuficiencia renal, en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

La administración de una composición farmacéutica aumenta la secreción urinaria de glucosa. Este aumento en la secreción osmótica y la liberación de agua

y la reducción de niveles de urato son beneficiosos como un tratamiento o la prevención de cálculos renales. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar o prevenir cálculos renales en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar hiponatremia, retención de agua e intoxicación por agua en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente. Por la administración de la composición farmacéutica según la presente invención puede ser posible invertir los efectos de hiponatremia, retención de agua e intoxicación por agua actuando sobre el riñón para invertir la retención de agua y los desequilibrios de electrolitos asociados a estas enfermedades y trastornos.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un inhibidor de SGLT2 para la preparación de un medicamento para

- tratar diabetes mellitus;
- tratar diabetes mellitus en la que se requiere el tratamiento con insulina;
- tratar diabetes mellitus de tipo 1;
- tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes gestacional; o
- mejorar el control glucémico y/o para reducir glucemia en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2; o
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y

macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o

- 5 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o
- 10 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después de trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico postrasplante (PTMS);
- prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS
- 15 que incluyen enfermedades y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte;
- tratar diabetes asociada a fibrosis quística
- tratar hiperuricemia y afecciones asociadas a hiperuricemia;
- tratar o prevenir cálculos renales;
- 20 - tratar hiponatremia;

en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra el inhibidor de SGLT2, por ejemplo en combinación o alternancia, con una insulina.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una insulina para la preparación de un medicamento para

- 25 - tratar diabetes mellitus;
- tratar diabetes mellitus en la que se requiere el tratamiento con insulina;
- tratar diabetes mellitus de tipo 1;
- tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o
- 30 trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en
- 35 ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso,

- obesidad y síndrome metabólico; o
- mejorar el control glucémico y/o para reducir glucemia en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2; o
 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica; o
 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
- en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra la insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, con un inhibidor de SGLT2.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una composición farmacéutica según la presente invención para la preparación de un medicamento para un procedimiento terapéutico y preventivo como se ha descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

Definiciones

La expresión “**principio activo**” de una composición farmacéutica según la presente invención significa el inhibidor de SGLT2 y/o la insulina de acción prolongada según la presente invención.

La expresión “**índice de masa corporal**” o “**IMC**” de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado, de forma que el IMC tiene las unidades de kg/m².

El término “**sobrepeso**” se define como la afección en la que el individuo

tiene un IMC superior a 25 kg/m² e inferior a 30 kg/m². Los términos “sobrepeso” y “preobesidad” se usan indistintamente.

El término “**obesidad**” se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual a o superior a 30 kg/m². Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse del siguiente modo: el término “obesidad de clase I” es la afección en la que el IMC es igual a o superior a 30 kg/m², pero inferior a 35 kg/m²; el término “obesidad de clase II” es la afección en la que el IMC es igual a o superior a 35 kg/m², pero inferior a 40 kg/m²; el término “obesidad de clase III” es la afección en la que el IMC es igual a o superior a 40 kg/m².

La expresión “**obesidad visceral**” se define como la afección en la que se mide una relación de cintura con respecto a cadera superior a o igual a 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

La expresión “**obesidad abdominal**” se define normalmente como la afección en la que el perímetro de la cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y es > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a un origen étnico japonés o pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como el perímetro de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico de síndrome metabólico en Japón).

El término “**euglucemia**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, superior a 70 mg/dL (3,89 mmol/L) e inferior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L). La palabra “en ayunas” tiene el significado usual como término médico.

El término “**hiperglucemia**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, superior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L). La palabra “en ayunas” tiene el significado usual como término médico.

El término “**hipoglucemia**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre inferior al intervalo normal, en particular inferior a 70 mg/dL (3,89 mmol/L) o incluso inferior a 60 mg/dL.

La expresión “**hiperglucemia posprandial**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero posprandial a las 2 horas superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

La expresión “**glucemia alterada en ayunas**” o “**IFG**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en

ayunas o concentración de glucosa en suero en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dL (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/L), en particular superior a 110 mg/dL e inferior a 126 mg/dL (7,00 mmol/L). Un sujeto con “glucosa en ayunas normal” tiene una concentración de glucosa en ayunas inferior a 100 mg/dL, es decir, inferior a 5,6 mmol/L.

La expresión **“intolerancia a la glucosa”** o **“ITG”** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero posprandial a las 2 horas superior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e inferior a 200 mg/dL (11,11 mmol/L). La tolerancia a la glucosa anormal, es decir, la concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero posprandial a las 2 horas puede medirse como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de tomar 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con “tolerancia a la glucosa normal” tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero posprandial a las 2 horas inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L).

El término **“hiperinsulinemia”** se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene concentración de insulina en suero o en plasma en ayunas o posprandial elevada por encima de la normal, teniendo individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación de cintura con respecto a cadera $< 1,0$ (para hombres) o $< 0,8$ (para mujeres).

Las expresiones **“sensibilidad a la insulina”**, **“que mejora la resistencia a la insulina”** o **“que reduce la resistencia a la insulina”** son sinónimas y se usan indistintamente.

La expresión **“resistencia a la insulina”** se define como un estado en el que se requieren niveles de insulina en circulación superiores a la respuesta normal a una carga de glucosa para mantener el estado euglucémico (Ford ES y col. *JAMA*. (2002) **287**:356-9). Un procedimiento de determinación de la resistencia a la insulina es la prueba de pinza euglucémica-hiperinsulinémica. La relación de insulina con respecto a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica de infusión de insulina-glucosa combinada. Se encuentra que tiene resistencia a la insulina si la absorción de glucosa es inferior al percentil 25 de la población de referencia investigada (definición de la OMS). Bastante menos laborioso que la prueba de la pinza son los llamados modelos mínimos en los que, durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y a partir de éstas se calcula la resistencia a la insulina. Con este método no es posible distinguir entre

resistencia a la insulina hepática y periférica.

Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de la “evaluación del modelo de homeostasis para resistencia a la insulina (HOMA-IR)”, un indicador fidedigno de resistencia a la insulina (Katsuki A y col. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). Se hace referencia adicional a métodos para la determinación del índice de HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews y col., *Diabetologia* 1985, 28: 412-19) a partir de la relación de proinsulina intacta con respecto a insulina (Forst y col., *Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459) y a un estudio de pinza euglucémica. Además, los niveles de adiponectina en plasma pueden monitorizarse como un posible sustituto de sensibilidad a la insulina. El cálculo aproximado de resistencia a la insulina por la puntuación del modelo de evaluación de homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P y col. *Diabet Med* 1992;9:921-8):

15

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glucemia en ayunas } (\text{mmol/L})/22,5]$$

Como regla, en la práctica clínica diaria se usan otros parámetros para evaluar la resistencia a la insulina. Preferentemente se usa, por ejemplo, la concentración de triglicéridos en el paciente, ya que niveles de triglicéridos elevados establecen significativamente una correlación con la presencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con una predisposición al desarrollo de ITG o IFG o diabetes de tipo 2 son aquellos que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina tiene normalmente sobrepeso o es obeso, pero esto no es siempre el caso. Si puede detectarse la resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. Por tanto, puede ser que con el fin de mantener la homeostasis de la glucosa una persona tenga, por ejemplo, una producción de insulina endógena 2-3 veces mayor que una persona sana, sin producir esto ningún síntoma clínico.

Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: una mejora de la función de las células beta puede medirse, por ejemplo, determinando un índice de HOMA para la función

de la células beta (Matthews y col., *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), la relación de proinsulina intacta con respecto a insulina (Forst y col., *Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral o una prueba de tolerancia a la comida, o empleando un estudio de pinza hiperglucémica y/o modelado mínimo después de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuentemente muestreada (Stumvoll y col., *Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81).

El término “**pre-diabetes**” es la afección en la que un individuo tiene predisposición al desarrollo de diabetes de tipo 2. La pre-diabetes extiende la definición de intolerancia a la glucosa para incluir individuos con una glucemia en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dL (J. B. Meigs y col. *Diabetes* 2003; 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración elevada de insulina en plasma). La base científica y médica para identificar pre-diabetes como una grave amenaza sanitaria se expone en una declaración de posición titulada “The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes” hecha pública conjuntamente por la Asociación americana de diabetes y el Instituto nacional de diabetes y enfermedades digestivas y renales (*Diabetes Care* 2002; 25:742-749).

Los individuos que probablemente tienen resistencia a la insulina son aquellos que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de ITG o IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos calculando la puntuación de HOMA-IR. Con el fin de la presente invención, la resistencia a la insulina se define como el estado clínico en el que un individuo tiene una puntuación de HOMA-IR $> 4,0$ o una puntuación de HOMA-IR por encima del límite superior del normal como se define por el laboratorio que realiza los ensayos de glucosa e insulina.

La expresión “**diabetes de tipo 1**” se define como la afección en la que un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o insulina, una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero en ayunas superior a 125 mg/dL (6,94 mmol/L). Si se lleva a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmol/L) de plasma 2 horas después de haberse tomado 75 g de glucosa en un estómago vacío, en presencia de autoinmunidad hacia la célula beta pancreática o insulina. En una prueba de tolerancia a la glucosa, 75 g de glucosa se administran por vía oral al paciente que se prueba después de 10-12

horas de ayunar y el nivel de azúcar en sangre se registra inmediatamente antes de tomar la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla. La presencia de autoinmunidad hacia la beta célula pancreática puede observarse por la detección de autoanticuerpos de las células del islote en circulación [“diabetes mellitus de tipo 1A”], es decir, al menos uno de: GAD65 [ácido glutámico decarboxilasa-65], ICA [citoplasma de células del islote], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína similar a tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [transportador de cinc 8] o anti-insulina; u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos en circulación típicos [diabetes de tipo 1B], es decir, como se detecta por biopsia pancreática u obtención de imágenes). Normalmente está presente una predisposición genética (por ejemplo HLA, *INS VNTR* y *PTPN22*), pero esto no es siempre el caso.

La expresión “**diabetes de tipo 2**” se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero en ayunas superior a 125 mg/dL (6,94 mmol/L). La medición de valores de glucosa en sangre es un procedimiento convencional en el análisis médico rutinario. Si se lleva a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmol/L) de plasma 2 horas después de haberse tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En una prueba de tolerancia a la glucosa, 75 g de glucosa se administran por vía oral al paciente que se prueba después de 10-12 horas en ayunas y el nivel de azúcar en sangre se registra inmediatamente antes de tomar la glucosa y 1 y 2 horas después de tomarla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar en sangre antes de tomar la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dL de plasma, inferior a 200 mg por dL 1 hora después de tomar la glucosa e inferior a 140 mg por dL después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera como una tolerancia a la glucosa anormal.

La expresión “**diabetes mellitus de tipo 2 de estadio tardío**” incluye pacientes con un fracaso a fármacos secundarios, indicación para terapia de insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética, o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término “**HbA1c**” se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena de la hemoglobina B. Su determinación es muy conocida para un experto en la materia. En la monitorización del tratamiento de diabetes mellitus, el valor de HbA1c es de excepcional importancia. Como su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y la vida de los eritrocitos, la HbA1c en el sentido de

una “memoria de azúcar en sangre” refleja los niveles de azúcar en sangre promedio de las 4-6 semanas precedentes. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado por tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, < 6,5% de la hemoglobina total en la muestra) están significativamente mejor protegidos contra microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina consigue por sí misma una mejora promedio en el valor de HbA1c en el diabético del orden del 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5% y preferentemente < 6% de HbA1c.

La expresión “**control glucémico insuficiente**” o “**control glucémico inadecuado**” en el alcance de la presente invención significa una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c superiores al 6,5%, en particular superiores al 7,0%, incluso más preferentemente superiores al 7,5%, especialmente superiores al 8%.

El “**síndrome metabólico**”, también llamado el “**síndrome X**” (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado el “**síndrome dismetabólico**”, es un complejo de síndromes con la característica esencial de tener resistencia a la insulina (Laaksonen DE y col. *Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-7). Según las pautas del ATP III/NCEP (Resumen ejecutivo del panel de expertos del tercer informe del Programa de educación nacional sobre el colesterol (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento de altos niveles de colesterol en sangre en adultos (panel III de tratamiento de adultos III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497), el diagnóstico del síndrome metabólico se hace cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como perímetro de la cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres; o con respecto a un origen étnico japonés o pacientes japoneses se define como perímetro de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
3. Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres
4. Tensión arterial ≥ 130/85 mm de Hg (SBP ≥ 130 o DBP ≥ 85)
5. Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL

Las definiciones del NCEP se han validado (Laaksonen DE y col. *Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Los triglicéridos y el colesterol HDL en sangre

también pueden determinarse mediante métodos convencionales en análisis médicos y se describen, por ejemplo, en Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Según una definición comúnmente usada, la **hipertensión** se diagnostica si la tensión arterial sistólica (SBP) supera un valor de 140 mm de Hg y la tensión arterial diastólica (DBP) supera un valor de 90 mm de Hg. Si un paciente padece diabetes evidente, actualmente se recomienda reducir la tensión arterial sistólica a un nivel inferior a 130 mm de Hg y que la tensión arterial diastólica se reduzca a por debajo 80 mm de Hg.

Las definiciones de **NODAT** (diabetes de nueva aparición después de trasplante) y **PTEM** (síndrome metabólico postrasplante) siguen estrechamente las de los criterios de diagnóstico de la Asociación americana de diabetes para diabetes de tipo 2 y las de la Federación internacional de diabetes (IDF), y la Asociación americana del corazón/Instituto nacional del corazón, pulmón y sangre para el síndrome metabólico. NODAT y/o PTMS están asociados a un aumento del riesgo de enfermedad y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte. Se han identificado varios factores pronósticos como posibles factores de riesgo relacionados con NODAT y/o PTMS que incluyen una edad avanzada para el trasplante, sexo masculino, el índice de masa corporal pretrasplante, la diabetes pretrasplante y la inmunosupresión.

La expresión "**diabetes gestacional**" (diabetes del embarazo) denota una forma de diabetes que se desarrolla durante el embarazo y normalmente cesa de nuevo inmediatamente después del nacimiento. La diabetes gestacional se diagnostica por una prueba de cribado que se lleva a cabo entre las semanas 24 y 28 de embarazo. Normalmente es una prueba simple en la que se mide el nivel de azúcar en sangre una hora después de la administración de 50 g de disolución de glucosa. Si este nivel a 1 h es superior a 140 mg/dl, se sospecha de diabetes gestacional. La confirmación final puede obtenerse por una prueba de tolerancia a la glucosa convencional, por ejemplo, con 75 g de glucosa.

El término "**hiperuricemia**" denota una afección de altos niveles de urato total en suero. En sangre humana, las concentraciones de ácido úrico entre 3,6 mg/dL (aprox. 214 μ mol/L) y 8,3 mg/dL (aprox. 494 μ mol/L) son consideradas normales por la Asociación médica americana. Altos niveles de urato total en suero, o hiperuricemia, están frecuentemente asociados a varias enfermedades. Por ejemplo, altos niveles de urato total en suero pueden conducir a un tipo de artritis

en las articulaciones conocida gota. La gota es una afección creada por una formación de urato de monosodio o cristales de ácido úrico en el cartílago articular de las articulaciones, tendones y tejidos de alrededor debido a elevadas concentraciones de niveles de urato total en la circulación sanguínea. La formación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. Los niveles de saturación del ácido úrico en la orina pueden producir la formación de cálculos renales cuando el ácido úrico o el urato cristaliza en el riñón. Adicionalmente, altos niveles de urato total en suero están frecuentemente asociados al llamado síndrome metabólico, que incluye enfermedad cardiovascular e hipertensión.

El término “**hiponatremia**” denota una afección de un equilibrio positivo de agua con o sin un déficit de sodio que es reconocida cuando el sodio en plasma se encuentra por debajo del nivel de 135 mm/L. La hiponatremia es una afección que puede producirse por separado en individuos que consumen agua en exceso; sin embargo, la hiponatremia más frecuente es una complicación de la medicación u otra afección médica subyacente que conduce a una disminución de la secreción de agua. La hiponatremia puede conducir a intoxicación por agua, que se produce cuando la tonicidad normal del fluido extracelular se encuentra por debajo del límite seguro, debido a la retención de agua en exceso. La intoxicación por agua es una alteración posiblemente mortal en la función cerebral. Síntomas típicos de intoxicación por agua incluyen náuseas, vómitos, cefalea y malestar general.

La expresión “**inhibidor de SGLT2**” en el alcance de la presente invención se refiere a un compuesto, en particular a un derivado de glucopiranosilo, es decir, un compuesto que tiene un resto glucopiranosilo que muestra un efecto inhibidor sobre el transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), en particular el SGLT2 humano. El efecto inhibidor sobre el hSGLT2 medido como CI_{50} es preferentemente inferior a 1000 nM, incluso más preferentemente inferior a 100 nM, lo más preferentemente inferior a 50 nM. Valores de CI_{50} de inhibidores de SGLT2 son normalmente superiores a 0,01 nM, o incluso iguales a o superiores a 0,1 nM. El efecto inhibidor sobre hSGLT2 puede determinarse mediante procedimientos conocidos en la bibliografía, en particular como se describen en la solicitud WO 2005/092877 o WO 2007/093610 (páginas 23/24), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad. El término “inhibidor de SGLT2” también comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo, que incluyen las formas cristalinas respectivas.

El término “**insulina**” en el alcance de la presente invención se refiere a insulina y a análogos de insulina que se usan en la terapia de pacientes, en particular seres humanos, que incluye insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulinas cinc y análogos de insulina, que incluyen formulaciones de la misma con perfiles de liberación modificados, en particular, como se usa en la terapia de seres humanos. El término “insulina” en el alcance de la presente invención cubre los siguientes tipos de insulinas:

- insulinas de acción rápida,
 - insulinas de acción corta,
 - 10 - insulinas de acción intermedia,
 - insulinas de acción prolongada,
- y mezclas de las mismas, por ejemplo, mezclas de insulinas de acción corta o rápida con insulinas de acción prolongada. El término “insulina” en el alcance de la presente invención cubre insulinas que se administran al paciente por inyección, por infusión, que incluye bombas, por inhalación, por vía oral, por vía transdérmica u otras vías de administración.

Los términos “**tratamiento**” y “tratar” comprenden tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma evidente. El tratamiento terapéutico puede ser tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o tratamiento causal con el fin de invertir o invertir parcialmente las afecciones de la indicación o para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por tanto, las composiciones y procedimientos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo, además de para terapia crónica.

Las expresiones “**tratar profilácticamente**”, “tratar preventivamente” y “prevenir” se usan indistintamente y comprenden un tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en este documento, por tanto, reducir dicho riesgo.

30

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de la administración de un inhibidor de SGLT2, insulina glargina y una combinación de los mismos.

35

La Figura 2 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de administración de una insulina glargina a dosis baja, una insulina glargina a dosis alta y una combinación de un inhibidor de SGLT2 con una dosis baja de insulina glargina.

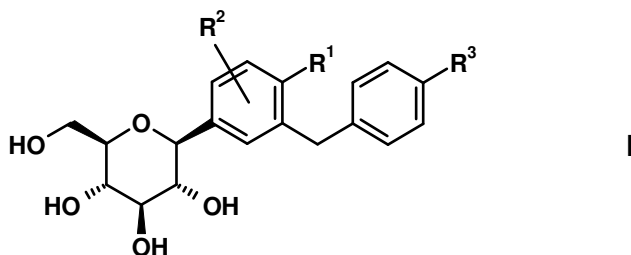
5 La Figura 3 muestra la línea de glucosa en sangre en ratas después de administración de insulina glargina y una co-administración de un inhibidor de SGLT2 después de 120 minutos.

La Figura 4 muestra el efecto sobre la porción de grasa corporal después de implantación de barras de liberación de insulina y después de la administración de
10 un inhibidor de SGLT2 solo y en adición a los implantes.

Descripción detallada

Los aspectos según la presente invención, en particular las composiciones
15 farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a inhibidores de SGLT2 e insulinas. En los métodos y usos según la presente invención, un tercer agente antidiabético puede administrarse opcionalmente, es decir, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en combinación sin un tercer agente antidiabético o con un tercer agente antidiabético.

20 Preferentemente, el inhibidor de SGLT2 se selecciona del **grupo G1** que consiste en dapagliflozina, canagliflozina, atigliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, remogliflozina, sergliflozina y derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I)



25 en la que R¹ denota Cl, metilo o ciano; R² denota H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ denota etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi; o un profármaco de uno de los inhibidores de SGLT2 anteriormente mencionados.

Los compuestos de fórmula (I) y los métodos de su síntesis se describen,
30 por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: WO 2005/092877,

WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011, WO 2008/055870.

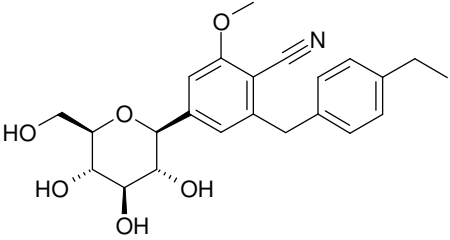
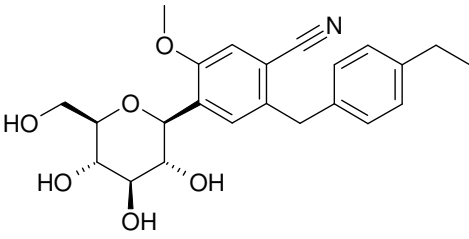
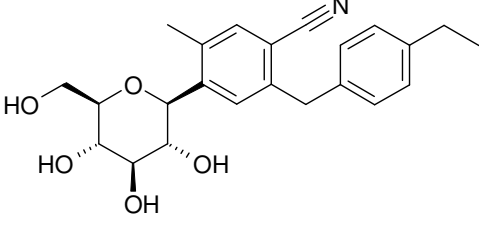
En los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo anteriores de fórmula (I) se prefieren las siguientes definiciones de los sustituyentes.

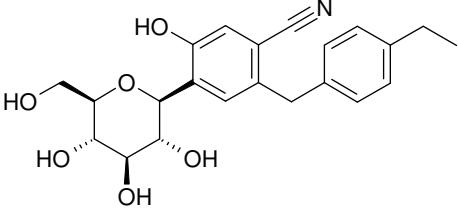
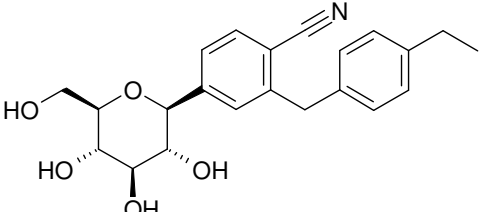
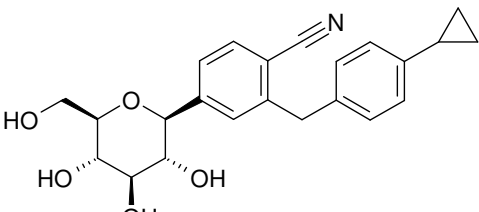
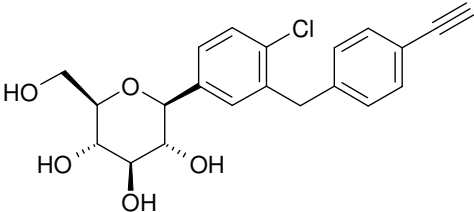
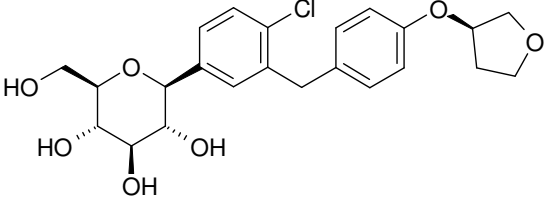
5 Preferentemente, R^1 denota cloro o ciano; en particular cloro.

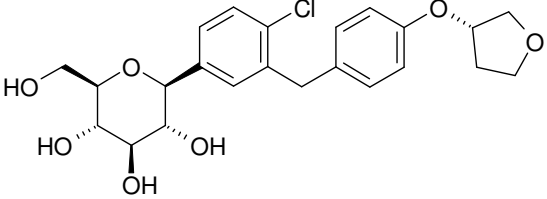
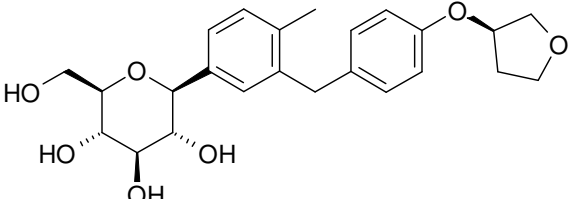
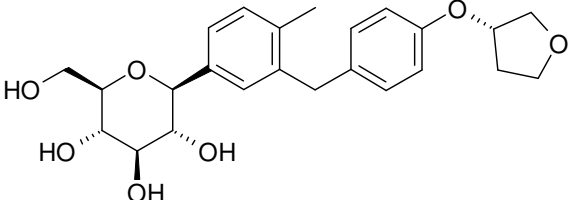
Preferentemente, R^2 denota H.

Preferentemente, R^3 denota etilo, ciclopropilo, etinilo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo o (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. Incluso más preferentemente, R^3 denota ciclopropilo, etinilo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo o (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. Lo más
10 preferentemente, R^3 denota etinilo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo o (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo.

Derivados preferidos de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I) se seleccionan del grupo de compuestos (I.1) a (I.11):

(I.1)	 6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo,
(I.2)	 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo,
(I.3)	 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno,

(I.4)	 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo,
(I.5)	 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.6)	 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
(I.7)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno,
(I.8)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,

(I.9)	 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,
(I.10)	 1-metil-2-[4-((<i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno,
(I.11)	 1-metil-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

Según una realización de la presente invención, el inhibidor de SGLT2 se selecciona del **grupo G1a** que consiste en compuestos de la fórmula (I) anteriormente mencionada. Incluso más preferentemente, el grupo G1a consiste en

5 derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I) que se seleccionan de los compuestos (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) y (I.11). Un ejemplo preferido de un inhibidor de SGLT2 según el grupo G1a es el compuesto (I.9).

Según otra realización de la presente invención, el inhibidor de SGLT2 se selecciona del grupo que consiste en dapagliflozina, canagliflozina, atigliflozina,

10 ipragliflozina y tofogliflozina.

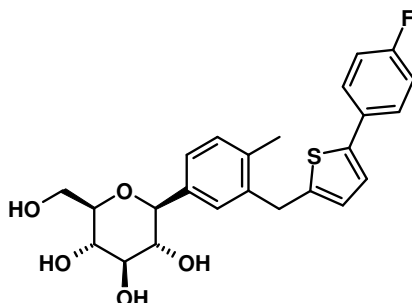
Según la presente invención debe entenderse que las definiciones de los inhibidores de SGLT2 anteriormente enumerados, que incluyen los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I), también comprenden sus

15 hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos, y profármacos de los mismos. Con respecto al compuesto preferido (I.7), una forma cristalina ventajosa

se describe en la solicitud de patente internacional WO 2007/028814 que por este documento se incorpora en este documento en su totalidad. Con respecto al compuesto preferido (I.8), una forma cristalina ventajosa se describe en la solicitud de patente internacional WO 2006/117360 que por este documento se incorpora en este documento en su totalidad. Con respecto al compuesto preferido (I.9), una forma cristalina ventajosa se describe en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que por este documento se incorpora en este documento en su totalidad. Con respecto al compuesto preferido (I.11), una forma cristalina ventajosa se describe en la solicitud de patente internacional WO 2008/049923 que por este documento se incorpora en este documento en su totalidad. Estas formas cristalinas poseen buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, las formas cristalinas son fisico-químicamente estables y, por tanto, proporcionan una buena estabilidad en almacén de la composición farmacéutica.

El término “dapagliflozina” como se emplea en este documento se refiere a dapagliflozina, que incluye hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en el documento WO 03/099836. Hidratos, solvatos y formas cristalinas preferidas se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente WO 2008/116179 y WO 2008/002824.

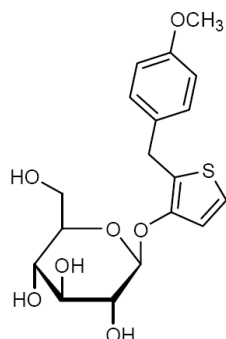
El término “canagliflozina” como se emplea en este documento se refiere a canagliflozina, que incluye hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma y tiene la siguiente estructura:



El compuesto y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005/012326 y WO 2009/035969. Hidratos, solvatos y formas cristalinas preferidas se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 2008/069327.

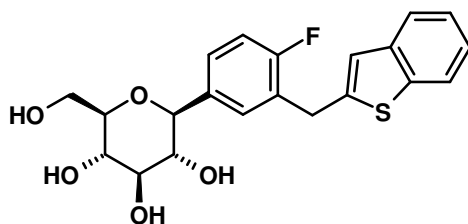
El término “atigliflozina” como se emplea en este documento se refiere a

atigliflozina, que incluye hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma y tiene la siguiente estructura:



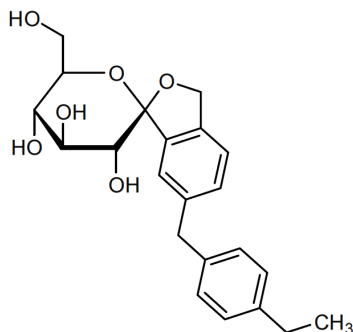
El compuesto y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en el
5 documento WO 2004/007517.

El término “ipragliflozina” como se emplea en este documento se refiere a ipragliflozina, que incluye hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma y tiene la siguiente estructura:



10 El compuesto y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004/080990, WO 2005/012326 y WO 2007/114475.

El término “tofogliflozina” como se emplea en este documento se refiere a tofogliflozina, que incluye hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma y tiene la siguiente estructura:



15

El compuesto y los métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2007/140191 y WO 2008/013280.

El término “remogliflozina” como se emplea en este documento se refiere a

remogliflozina y a profármacos de remogliflozina, en particular etabonato de remogliflozina, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Métodos de su síntesis se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente EP 1213296 y EP 1354888.

5 El término “sergliflozina” como se emplea en este documento se refiere a sergliflozina y a profármacos de sergliflozina, en particular etabonato de sergliflozina, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Métodos para su preparación se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente EP 1344780 y EP 1489089.

10 Para evitar cualquier duda, la divulgación de cada uno de los documentos anteriores citados anteriormente a propósito de los inhibidores de SGLT2 especificados se incorpora específicamente en este documento por referencia en su totalidad.

Los aspectos según la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a una insulina, que incluye insulina normal, insulina humana, derivados de insulina, insulinas cinc y análogos de insulina, que incluye formulaciones de la misma con perfiles de liberación modificados, en particular, como se usa en la terapia de seres humanos. La insulina puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- 20 - insulinas de acción rápida,
- insulinas de acción corta,
- insulinas de acción intermedia,
- insulinas de acción prolongada,
y mezclas de las mismas.

25 Mezclas de insulinas pueden comprender mezclas de insulinas de acción corta o rápida con insulinas de acción prolongada. Por ejemplo, tales mezclas se comercializan como Actraphane/Mixtard o Novomix.

El término “insulina” en el alcance de la presente invención cubre las insulinas que se han descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento que se administran al paciente por inyección, preferentemente inyección subcutánea, por infusión, que incluye bombas, por inhalación u otras vías de administración. Las insulinas que van a administrarse por inhalación son, por ejemplo, Exubera (Pfizer), AIR (Lilly) y AER (Novo Nordisk).

35 Las insulinas de acción rápida normalmente empiezan reduciendo la glucosa en sangre en el plazo de aproximadamente 5 a 15 minutos y son eficaces

durante aproximadamente 3 a 4 horas. Ejemplos de insulinas de acción rápida son insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina. La insulina lispro se comercializa con el nombre comercial Humalog y Liprolog. La insulina aspart se comercializa con los nombres comerciales NovoLog y NovoRapid. La insulina glulisina se
5 comercializa con el nombre comercial Apidra.

Las insulinas de acción corta normalmente empiezan reduciendo la glucosa en sangre en el plazo de aproximadamente 30 minutos y son eficaces aproximadamente 5 a 8 horas. Un ejemplo es insulina regular o insulina humana.

Las insulinas de acción intermedia normalmente empiezan reduciendo la
10 glucosa en sangre en el plazo de aproximadamente 1 a 3 horas y son eficaces durante aproximadamente 16 a 24 horas. Un ejemplo es la insulina NPH, también conocida como Humulin N, Novolin N, Novolin NPH e insulina isófana. Otro ejemplo son las insulinas lente tales como Semilente o Monotard.

Las insulinas de acción prolongada normalmente empiezan reduciendo la
15 glucosa en sangre en el plazo de 1 a 6 horas y son eficaces durante hasta aproximadamente 24 horas o incluso hasta o más allá de 32 horas. La insulina de acción prolongada normalmente proporciona un nivel continuo de actividad de insulina (durante hasta 24-36 horas) y normalmente opera a una concentración máxima (con perfil de acción plano) después de aproximadamente 8-12 horas,
20 algunas veces más. La insulina de acción prolongada se administra normalmente por la mañana o antes de irse a la cama. Ejemplos de insulina de acción prolongada pueden incluir, pero no se limitan a, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec, que son análogos de insulina, e insulina ultralente, que es insulina regular humana formulada para absorción lenta. La insulina de acción
25 prolongada es adecuada para proporcionar requisitos de insulina basal, a diferencia de la prandial (por ejemplo, para controlar hiperglucemia). La insulina de acción prolongada puede administrarse normalmente oscilando de dos veces o una vez al día, durante tres veces a la semana hasta una vez a la semana (insulina de acción ultraprolongada). La insulina glargina se comercializa, por ejemplo, con el nombre
30 comercial Lantus. La insulina detemir se comercializa, por ejemplo, con el nombre comercial Levemir.

En una realización, la insulina de acción prolongada de la presente invención se refiere a cualquier insulina conocida en la técnica que se use para una terapia de insulina basal y que tenga un perfil de liberación basal. Un perfil de
35 liberación basal se refiere a la cinética, cantidad y tasa de liberación de la insulina

de la formulación en la circulación sistémica de un paciente. En una gráfica de los niveles medios de insulina en plasma de un paciente con el tiempo, un perfil de liberación basal normalmente tiene un pico mínimo (frecuentemente denominado en lo sucesivo “un perfil sin pico” o “perfil plano”) y libera lentamente y continuamente
5 insulina durante un periodo de tiempo prolongado.

En otra realización, la insulina de acción prolongada es un derivado acilado de insulina humana. Los derivados de insulina acilados pueden ser tales en los que un grupo lipófilo está unido al residuo lisina en la posición B29. Un producto comercial es Levemir[®] que comprende la insulina humana Lys^{B29}(N^ε-
10 tetradecanoil)des(B30) (insulina detemir). Otro ejemplo es la insulina humana N^εB29-(N^α-(ω-carboxipentadecanoil)-L-γ-glutamyl)des(B30) (insulina degludec).

En otra realización, la insulina de acción prolongada es tal que comprende aminoácidos positivamente cargados tales como Arg unida al extremo C de la
15 cadena B. Un producto comercial es Lantus[®] (insulina glargina) que comprende insulina humana Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}.

Según una realización de la invención, la insulina se selecciona del grupo que consiste en insulinas de acción prolongada.

Según otra realización, la insulina se selecciona del **grupo G2** que consiste
20 en las insulinas de acción prolongada (L1) a (L7) que se describen en lo sucesivo:

(L1): Insulina glargina

La insulina glargina (comercializada como LANTUS[®] por Sanofi-Aventis) está autorizada y se comercializa para administración subcutánea una vez al día. La insulina glargina proporciona actividad reductora de glucosa relativamente
25 constante durante un periodo de 24 horas y puede administrarse a cualquier hora durante el día, siempre que se administre a la misma hora cada día.

(L2): Insulina detemir

La insulina detemir (comercializada como LEVEMIR[®] por Novo Nordisk) está autorizada y se comercializa para administración subcutánea tanto dos veces al día
30 como una vez al día, preferentemente con la cena o a la hora de irse a la cama.

(L3): Insulina degludec

La insulina degludec (NN1250) es una insulina de acción ultraprolongada soluble neutra con una duración de la acción superior a 24 horas. Degludec tiene un perfil de acción muy plano, previsible y suave. Está prevista para administración
35 subcutánea una vez al día o menos (por ejemplo, tres veces a la semana).

(L4): Insulina lispro PEGilada

Insulina lispro PEGilada con derivados de poli(etilenglicol) de alto peso molecular como se ha desvelado especialmente en el documento WO 2009/152128 (cuya divulgación se incorpora en este documento) tal como, por ejemplo, el
5 compuesto de insulina lispro PEGilada de fórmula $P-[(A)-(B)]$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que A es la cadena A de la insulina lispro, B es la cadena B de la insulina lispro y P es un PEG que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 17,5 kDa a aproximadamente 40 kDa, y en la que A y B están adecuadamente reticuladas y P está unida por un
10 enlace covalente uretano al grupo epsilon-amino de la lisina en la posición 28 de B.

(L5): Insulina glargina amidada

Insulina glargina amidada, especialmente en forma de insulina humana Gly^{A21} , Arg^{B31} , $\text{Arg}^{\text{B32}}\text{-NH}_2$ (insulina glargina amida, es decir, el extremo C de la cadena B de insulina glargina está amidado) como se desvela en los documentos
15 WO 2008/006496 o WO 2008/006496 (cuyas divulgaciones se incorporan en este documento).

(L6):

Insulina humana $\text{Lys}^{\text{B29}}(\text{N}^\epsilon\text{-litocolil-}\gamma\text{-Glu})\text{des(B30)}$ o insulina humana $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}\text{-}\omega\text{-carboxipentadecanoil-}\gamma\text{-amino-butanoil-des(B30)}$.

20 (L7):

Análogos de insulina amidados como se desvela en el documento WO 2009/087082 (cuya divulgación se incorpora en este documento), especialmente uno seleccionado de la reivindicación 14, o en el documento WO 2009/087081 (cuya divulgación se incorpora en este documento), especialmente uno
25 seleccionados de la reivindicación 16.

Miembros preferidos del grupo G2 son L1, L2 y L3, en particular la insulina glargina.

Los análogos de insulinas de acción prolongada se administran normalmente como terapia antidiabética básica a pacientes con diabetes de tipo 1,
30 diabetes de tipo 2 o diabetes autoinmunitaria latente con aparición en adultos (LADA) para controlar la azúcar en sangre cuando no se produce la ingestión de alimentos. Como se ha mencionado anteriormente, este tipo de insulina proporciona un nivel continuo de actividad de insulina durante hasta 36 horas. La insulina de acción prolongada opera a concentración máxima después de aproximadamente 8-
35 12 horas. Debido a sus ventajas, se cree que el tratamiento con estos análogos de

insulina puede conducir a un efecto beneficioso, por ejemplo, menos hipoglucemia, menos aumento de peso o un mejor control metabólico, produciendo posiblemente menos complicaciones diabéticas tardías tales como problemas con los ojos, los riñones o los pies e infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte.

5 Según la invención se proporcionan métodos para tratar un paciente con respecto a enfermedades y afecciones como se han descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento, caracterizados porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente. Dichas enfermedades y afecciones comprenden diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, enfermedades que
10 requieren tratamiento con insulina, afecciones que requieren tratamiento con insulina, entre otras. Según una realización de la invención, la insulina es parte de una terapia de insulina basal.

 El término terapia de insulina basal se refiere a una terapia en la que una o
15 más insulinas se administran a un paciente de forma que, en una gráfica de los niveles medios de insulina en plasma de un paciente con el tiempo, un perfil de liberación basal tenga normalmente un pico mínimo (frecuentemente denominado en lo sucesivo “un perfil sin pico” o “perfil plano”) y libere lentamente y continuamente insulina durante un periodo de tiempo prolongado. Según una
20 realización, la terapia de insulina basal incluye la administración de insulinas de acción prolongada a un paciente. Según otra realización, la terapia de insulina basal incluye la administración de una insulina, en particular una insulina de acción rápida o de acción corta, que incluye insulina humana, a un paciente por infusión, por ejemplo, por una bomba con el fin de lograr el nivel medio de insulina en plasma de
25 un paciente deseado durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, durante 12 ó 24 horas o más.

 Por tanto, según una realización de la invención se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 y una
30 enfermedad o afección que requiere tratamiento con insulina en un paciente, caracterizado porque el paciente recibe una terapia de insulina basal y además se administra un inhibidor de SGLT2 al paciente.

 Según un aspecto de esta realización, el paciente recibe una terapia de insulina basal en la que una insulina de acción prolongada se administra al
35 paciente. Por ejemplo, la insulina de acción prolongada se administra por inyección,

por ejemplo, inyección subcutánea. Preferentemente, el inhibidor de SGLT2 se administra por vía oral. Según este aspecto, la insulina de acción prolongada y el inhibidor de SGLT2 se administran en combinación o alternancia, es decir, al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por ejemplo, la insulina de acción prolongada se administra al paciente una vez o dos veces, preferentemente una vez al día. Por ejemplo, el inhibidor de SGLT2 se administra al paciente una vez o dos veces, preferentemente una vez al día.

Según otro aspecto de esta realización, el paciente recibe una terapia de insulina basal en la que una insulina se administra al paciente por infusión, por ejemplo, por una bomba. Según este aspecto, la insulina puede ser una insulina de acción rápida o de acción corta, por ejemplo, una insulina humana. Preferentemente, el inhibidor de SGLT2 se administra por vía oral. Según este aspecto, la insulina y el inhibidor de SGLT2 se administran en combinación o alternancia, es decir, al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por ejemplo, la insulina se administra al paciente varias veces al día por infusión con bomba, eligiéndose la hora y la dosis con el fin de lograr un cierto intervalo de nivel de insulina en plasma. Por ejemplo, el inhibidor de SGLT2 se administra al paciente una vez o dos veces, preferentemente una vez al día.

Según otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica, los métodos y los usos según la invención comprenden adicionalmente otro agente antidiabético.

Otro agente antidiabético se selecciona del **grupo G3** que consiste en biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-4 y análogos de amilina, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los agentes anteriormente mencionados. A continuación se describen realizaciones preferidas referentes al tercer agente antidiabético.

El grupo G3 comprende biguanidas. Ejemplos de biguanidas son metformina, fenformina y buformina. Una biguanida preferida es metformina.

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

El grupo G3 comprende tiazolidindionas. Ejemplos de tiazolidindionas (TZD) son pioglitazona y rosiglitazona.

El término “pioglitazona” como se emplea en este documento se refiere a pioglitazona, que incluye sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato.

El término “rosiglitazona” como se emplea en este documento se refiere a rosiglitazona, que incluye sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de maleato.

El grupo G3 comprende sulfonilureas. Ejemplos de sulfonilureas son glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida, gliburida, glisoxepida y gliclazida. Sulfonilureas preferidas son tolbutamida, gliquidona, glibenclamida, glipizida y glimepirida, en particular glibenclamida, glipizida y glimepirida.

Cada uno de los términos del grupo “glibenclamida”, “glimepirida”, “gliquidona”, “glibornurida”, “gliclazida”, “glisoxepida”, “tolbutamida” y “glipizida” como se emplea en este documento se refiere al fármaco activo respectivo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo G3 comprende glinidas. Ejemplos de glinidas son nateglinida, repaglinida y mitiglinida.

El término “nateglinida” como se emplea en este documento se refiere a nateglinida, que incluye sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de la misma.

El término “repaglinida” como se emplea en este documento se refiere a repaglinida, que incluye sus enantiómeros, mezclas de los mismos y su racemato, o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de la misma.

El grupo G3 comprende inhibidores de la alfa-glucosidasa. Ejemplos de inhibidores de la alfa-glucosidasa son acarbosa, voglibosa y miglitol.

Cada uno de los términos del grupo “acarbosa”, “voglibosa” y “miglitol” como se emplea en este documento se refiere al fármaco activo respectivo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo G3 comprende inhibidores de análogos de GLP-1. Ejemplos de análogos de GLP-1 son exenatida y liraglutida.

Cada uno de los términos del grupo “exenatida” y “liraglutida” como se emplea en este documento se refiere al fármaco activo respectivo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo G3 comprende inhibidores de inhibidores de DPP-4. Ejemplos de inhibidores de DPP-4 son linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, denagliptina, alogliptina, carmegliptina, melogliptina, dutogliptina, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, hidratos y solvatos de las mismas.

- 5 El grupo G3 comprende análogos de amilina. Un ejemplo de un análogo de amilina es pramlintida, que incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma, hidratos y solvatos de la misma. Por ejemplo, el acetato de pramlintida se comercializa con el nombre comercial Symlin.

- 10 Según una realización, las composiciones farmacéuticas, los métodos y usos según la presente invención se refieren a una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina que se selecciona preferentemente del grupo de las subrealizaciones E1 a E36 según las entradas en la Tabla 1.

Tabla 1

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina
E1	seleccionado del grupo G1	insulina
E2	seleccionado del grupo G1	insulina de acción rápida o de acción corta
E3	seleccionado del grupo G1	insulina humana
E4	seleccionado del grupo G1	insulina de acción intermedia o de acción prolongada
E5	seleccionado del grupo G1	insulina de acción prolongada
E6	seleccionado del grupo G1	seleccionada del grupo G2
E7	seleccionado del grupo G1	L1
E8	seleccionado del grupo G1	L2
E9	seleccionado del grupo G1	L3
E10	seleccionado del grupo G1	L4
E11	seleccionado del grupo G1	L5
E12	seleccionado del grupo G1	L6
E13	seleccionado del grupo G1	L7
E14	seleccionado del grupo G1a	insulina
E15	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción rápida o de acción corta
E16	seleccionado del grupo G1a	insulina humana

E17	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción intermedia o de acción prolongada
E18	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción prolongada
E19	seleccionado del grupo G1a	seleccionada del grupo G2
E20	seleccionado del grupo G1a	L1
E21	seleccionado del grupo G1a	L2
E22	seleccionado del grupo G1a	L3
E23	seleccionado del grupo G1a	L4
E24	seleccionado del grupo G1a	L5
E25	seleccionado del grupo G1a	L6
E26	seleccionado del grupo G1a	L7
E27	Compuesto (I.9)	insulina
E28	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta
E29	Compuesto (I.9)	insulina humana
E30	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada
E31	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada
E32	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2
E33	Compuesto (I.9)	L1
E34	Compuesto (I.9)	L2
E35	Compuesto (I.9)	L3
E36	Compuesto (I.9)	L4
E37	Compuesto (I.9)	L5
E38	Compuesto (I.9)	L6
E39	Compuesto (I.9)	L7

Entre las combinaciones según la presente invención enumeradas en la Tabla 1, la combinación según las entradas E27 a E39 son incluso más preferidas.

Según otra realización, las composiciones farmacéuticas, los métodos y usos según la presente invención se refieren a una combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina que comprende adicionalmente otro agente antidiabético. Subrealizaciones preferidas se seleccionan de las entradas F1 a F72 en la Tabla 2.

Tabla 2

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Otro agente antidiabético
F1	seleccionado del grupo G1	insulina	metformina
F2	seleccionado del grupo G1	insulina de acción rápida o de acción corta	metformina
F3	seleccionado del grupo G1	insulina humana	metformina
F4	seleccionado del grupo G1	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	metformina
F5	seleccionado del grupo G1	seleccionada del grupo G2	metformina
F6	seleccionado del grupo G1a	insulina	metformina
F7	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción rápida o de acción corta	metformina
F8	seleccionado del grupo G1a	insulina humana	metformina
F9	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	metformina
F10	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción prolongada	metformina
F11	seleccionado del grupo G1a	seleccionada del grupo G2	metformina
F12	Compuesto (I.9)	insulina	metformina
F13	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	metformina
F14	Compuesto (I.9)	insulina humana	metformina

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Otro agente antidiabético
F15	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	metformina
F16	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	metformina
F17	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2	metformina
F18	Compuesto (I.9)	L1	metformina
F19	Compuesto (I.9)	L2	metformina
F20	Compuesto (I.9)	L3	metformina
F21	Compuesto (I.9)	L4	metformina
F22	Compuesto (I.9)	L5	metformina
F23	Compuesto (I.9)	L6	metformina
F24	Compuesto (I.9)	L7	metformina
F25	seleccionado del grupo G1	insulina	pioglitazona
F26	seleccionado del grupo G1	insulina de acción rápida o de acción corta	pioglitazona
F27	seleccionado del grupo G1	insulina humana	pioglitazona
F28	seleccionado del grupo G1	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	pioglitazona
F29	seleccionado del grupo G1	seleccionada del grupo G2	pioglitazona
F30	seleccionado del grupo G1a	insulina	pioglitazona
F31	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción rápida o de acción corta	pioglitazona
F32	seleccionado del	insulina humana	pioglitazona

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Otro agente antidiabético
	grupo G1a		
F33	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	pioglitazona
F34	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción prolongada	pioglitazona
F35	seleccionado del grupo G1a	seleccionada del grupo G2	pioglitazona
F36	Compuesto (I.9)	insulina	pioglitazona
F37	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	pioglitazona
F38	Compuesto (I.9)	insulina humana	pioglitazona
F39	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	pioglitazona
F40	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	pioglitazona
F41	Compuesto (I.9)	seleccionada del grupo G2	pioglitazona
F42	Compuesto (I.9)	L1	pioglitazona
F43	Compuesto (I.9)	L2	pioglitazona
F44	Compuesto (I.9)	L3	pioglitazona
F45	Compuesto (I.9)	L4	pioglitazona
F46	Compuesto (I.9)	L5	pioglitazona
F47	Compuesto (I.9)	L6	pioglitazona
F48	Compuesto (I.9)	L7	pioglitazona
F49	seleccionado del grupo G1	insulina	linagliptina
F50	seleccionado del grupo G1	insulina de acción rápida o de acción corta	linagliptina

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Otro agente antidiabético
F51	seleccionado del grupo G1	insulina humana	linagliptina
F52	seleccionado del grupo G1	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	linagliptina
F53	seleccionado del grupo G1	seleccionada del grupo G2	linagliptina
F54	seleccionado del grupo G1a	insulina	linagliptina
F55	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción rápida o de acción corta	linagliptina
F56	seleccionado del grupo G1a	insulina humana	linagliptina
F57	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	linagliptina
F58	seleccionado del grupo G1a	insulina de acción prolongada	linagliptina
F59	seleccionado del grupo G1a	seleccionada del grupo G2	linagliptina
F60	Compuesto (I.9)	insulina	linagliptina
F61	Compuesto (I.9)	insulina de acción rápida o de acción corta	linagliptina
F62	Compuesto (I.9)	insulina humana	linagliptina
F63	Compuesto (I.9)	insulina de acción intermedia o de acción prolongada	linagliptina
F64	Compuesto (I.9)	insulina de acción prolongada	linagliptina
F65	Compuesto (I.9)	seleccionada del	linagliptina

Realización	Inhibidor de SGLT2	Insulina	Otro agente antidiabético
		grupo G2	
F66	Compuesto (I.9)	L1	linagliptina
F67	Compuesto (I.9)	L2	linagliptina
F68	Compuesto (I.9)	L3	linagliptina
F69	Compuesto (I.9)	L4	linagliptina
F70	Compuesto (I.9)	L5	linagliptina
F71	Compuesto (I.9)	L6	linagliptina
F72	Compuesto (I.9)	L7	linagliptina

La combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina según la presente invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como se describe en lo sucesivo, en comparación con una monoterapia usando

5 tanto un inhibidor de SGLT2 como una insulina sola, por ejemplo, con una monoterapia de una insulina de acción prolongada, tal como insulina glargina. Además, la combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina según la presente invención permite una reducción de la dosis de la insulina en comparación con una monoterapia de dicha insulina, por ejemplo, con una monoterapia de una insulina

10 de acción prolongada tal como la insulina glargina. Con una reducción de la dosis de la insulina puede prevenirse o atenuarse cualquier efecto secundario asociado a la terapia usando dicha insulina. Una reducción de la dosis es beneficiosa para pacientes que de otro modo sufrirían posiblemente los efectos secundarios en una terapia usando una mayor dosis de uno o más de los principios activos, en

15 particular con respecto al efecto secundario producido por la insulina. Por tanto, la composición farmacéutica, además de los métodos según la presente invención, muestran menos efectos secundarios, haciendo así que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento de los pacientes con el tratamiento. Además, la eficacia de la insulina, por ejemplo en una terapia de insulina basal con una insulina

20 de acción prolongada o con una insulina de acción corta o rápida, que incluye insulina humana, por infusión con una bomba, puede prolongarse por un tratamiento combinado con un inhibidor de SGLT-2. Por tanto, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones, por ejemplo inyecciones subcutáneas o infusiones por una bomba, de la insulina puede ser prolongado. Por ejemplo, en una terapia de

25 combinación empleando una insulina de acción prolongada y un inhibidor de SGLT2

según la invención, la dosis de la insulina de acción prolongada, la dosis del inhibidor de SGLT2, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones de la insulina de acción prolongada y el intervalo de tiempo entre la administración de la insulina de acción prolongada y el inhibidor de SGLT2 se eligen de forma que se proporcione
5 un buen control glucémico al paciente durante un periodo de tiempo dado, en particular durante 24 horas.

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, principalmente se refiere a tratamiento y a prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede usarse
10 consiguientemente en veterinaria en mamíferos. En el alcance de la presente invención, el término "paciente" cubre seres humanos adultos (edad de 18 años o mayor), seres humanos adolescentes (edad de 10 a 17 años) y niños (edad 6-9 años).

Además, el método y/o uso según la presente invención es ventajosamente aplicable a aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:
15

- (a) diabetes mellitus de tipo 1;
- (b) necesidad de tratamiento con insulina;
- (c) diabetes autoinmunitaria latente con aparición en adultos (LADA).

Además, el método y/o uso según la presente invención es ventajosamente aplicable a aquellos pacientes que son tratados o deben tratarse con una insulina, por ejemplo con insulina glargina o insulina detemir, en particular en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus de tipo 1, y muestran una, dos o más de las siguientes afecciones, incluyendo el riesgo de desarrollar tales afecciones:
20

- 25 (d) hipoglucemia nocturna y/o matutina;
- (e) episodios hipoglucémicos;
- (f) episodios hiperglucémicos;
- (g) complicaciones cardíacas o cerebrales;
- (h) retinopatía, en particular retinopatía proliferativa;
- 30 (i) reacciones en el sitio de inyección, por ejemplo, trastornos de la piel o del tejido subcutáneo.

Como se ha descrito anteriormente en este documento por la administración de la composición farmacéutica según la presente invención y en particular en vista de la alta actividad inhibitoria de SGLT2 de los inhibidores de SGLT2 en su interior,
35 el exceso de glucosa en sangre es secretado por la orina del paciente, de manera

que puede producirse menos aumento de peso o ningún aumento de peso o incluso una reducción en el peso corporal. Por tanto, un tratamiento o profilaxis según la presente invención es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en necesidad de tal tratamiento o profilaxis a los que se le ha diagnosticado una o más

5 de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis según la presente invención es ventajosamente adecuado en aquellos pacientes en los que se contraindica un aumento de peso. Cualquier efecto del aumento de peso en

10 la terapia, por ejemplo, debido a la administración del tercer agente antidiabético, puede atenuarse o incluso evitarse así.

Por tanto, según una realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente en necesidad del mismo al que se le ha

15 diagnosticado intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG) con resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 1 o diabetes mellitus de tipo 2, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina como se define anteriormente en este documento y en lo

20 sucesivo en este documento, por ejemplo en combinación o alternancia, al paciente.

Según otra realización preferida de la presente invención se proporciona un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 como un complemento a la dieta

25 y al ejercicio.

Puede encontrarse que usando una composición farmacéutica según esta invención puede lograrse una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen control glucémico insuficiente, en particular a pesar del tratamiento con una insulina, por ejemplo, a pesar de la dosis recomendada

30 máxima o tolerada de monoterapia con la insulina.

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

(a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u

35 obesidad abdominal,

- (b) nivel en sangre de triglicéridos ≥ 150 mg/dL,
- (c) nivel en sangre de colesterol HDL < 40 mg/dL en pacientes femeninos y < 50 mg/dL en pacientes masculinos,
- (d) una tensión arterial sistólica ≥ 130 mm de Hg y una tensión arterial diastólica ≥ 85 mm de Hg,
- (e) un nivel de glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL.

Se asume que los pacientes diagnosticados con intolerancia a la glucosa (ITG), glucemia alterada en ayunas (IFG), con resistencia a la insulina y/o con síndrome metabólico sufren un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico según la presente invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Además, la composición farmacéutica, los métodos y los usos según la presente invención son particularmente adecuados en el tratamiento de pacientes después de trasplante de órganos, en particular aquellos pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen una o más de las siguientes afecciones

- (a) una edad avanzada, en particular superior a 50 años,
- (b) sexo masculino;
- (c) sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (d) diabetes pretrasplante,
- (e) terapia de inmunosupresión.

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

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

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

- (a) altos niveles de ácido úrico en suero, en particular superiores a 6,0 mg/dL (357 μ mol/L);

- (b) una historia de artritis gotosa, en particular artritis gotosa recurrente;
- (c) cálculos renales, en particular cálculos renales recurrentes;
- (d) una alta propensión a la formación de cálculos renales.

Una composición farmacéutica según la presente invención presenta, en particular debido al inhibidor de SGLT2, un buen perfil de seguridad. Por tanto, un
5 tratamiento según la presente invención es ventajoso en aquellos pacientes en los que se recomienda una reducción de la dosis de insulina.

Una composición farmacéutica según la presente invención es particularmente adecuada en el tratamiento o la profilaxis a largo plazo de las
10 enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 o diabetes mellitus de tipo 2.

La expresión “a largo plazo” como se usa anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento indica un tratamiento de o administración en un
15 paciente dentro de un periodo de tiempo superior a 12 semanas, preferentemente superior a 25 semanas, incluso más preferentemente superior a 1 año.

Por tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método para la terapia, preferentemente terapia oral, para la mejora, especialmente mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con
20 diabetes mellitus de tipo 1.

Por tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método para la terapia, preferentemente terapia oral, para la mejora, especialmente mejora a largo plazo, del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes mellitus de
25 tipo 2 en fase tardía, en particular en pacientes diagnosticados adicionalmente con sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

A menos que se señale de otro modo, la terapia de combinación según la invención puede referirse a terapia de primera línea, segunda línea o tercera línea,
30 o a terapia de combinación inicial o complementaria, o terapia de reemplazo.

Según una realización, el inhibidor de SGLT2 y la insulina y opcionalmente el otro agente antidiabético se administran en combinación, es decir, simultáneamente, por ejemplo, en una única formulación o en dos formulaciones separadas o formas farmacéuticas, o en alternancia, por ejemplo, sucesivamente
35 en dos o tres formulaciones separadas o formas farmacéuticas. Por tanto, la

administración de un componente de combinación, es decir, el inhibidor de SGLT2 o la insulina, puede ser antes de, simultánea a o posterior a la administración del otro componente de combinación. En una realización, para la terapia de combinación según la presente invención el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en diferentes formulaciones o diferentes formas farmacéuticas. En otra realización, para la terapia de combinación según la presente invención, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en la misma formulación o en la misma forma farmacéutica.

Por tanto, según una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica o combinación de dosis fija que comprende

- a) un inhibidor de SGLT2 como se define en este documento, y
- b) una insulina como se define en este documento,

y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Dentro del alcance de la presente invención, el inhibidor de SGLT2 se administra preferentemente por vía oral o por inyección, preferentemente por vía oral. La insulina se administra preferentemente por inyección, preferentemente subcutáneamente, o por infusión, por ejemplo con una bomba. Son posibles otras formas de administración y se describen en lo sucesivo. Preferentemente, el otro agente antidiabético opcionalmente administrado se administra por vía oral. En este caso, el inhibidor de SGLT2 y el otro agente antidiabético pueden estar comprendidos juntos en una forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas.

Por tanto, según otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, sistema de administración o dispositivo para uso sistémico, en particular para administración por inyección o infusión, por ejemplo, inyección subcutánea o infusión mediante bomba, que comprende

- a) un inhibidor de SGLT2 como se define en este documento y, opcionalmente,
- b) una insulina como se define en este documento,

y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la cantidad del inhibidor de SGLT2 y la insulina y opcionalmente del otro agente antidiabético según la presente invención que va a administrarse al paciente y que se requiere para su uso en el tratamiento o la profilaxis según la presente invención variará con la vía de administración, la

naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o la profilaxis, la edad, peso y afección del paciente, medicación concomitante y en último lugar será a discreción del médico auxiliar. Sin embargo, en general, el inhibidor de SGLT2, la insulina y opcionalmente el otro agente antidiabético según

5 la presente invención están incluidos en la composición farmacéutica o forma farmacéutica en una cantidad suficiente que mejora el control glucémico en el paciente que va a tratarse por su administración en combinación y/o alternancia.

Para el tratamiento de hiperuricemia o afecciones asociadas a hiperuricemia, el inhibidor de SGLT2 según la presente invención se incluye en la

10 composición farmacéutica o forma farmacéutica en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar hiperuricemia sin perturbar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento o la prevención de cálculos renales, el inhibidor de SGLT2 según la presente invención se incluye en la composición farmacéutica o

15 forma farmacéutica en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar o prevenir cálculos renales sin perturbar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

Para el tratamiento de hiponatremia y afecciones asociadas, el inhibidor de SGLT2 según la presente invención se incluye en la composición farmacéutica o

20 forma farmacéutica en una cantidad suficiente que es suficiente para tratar hiponatremia o las afecciones asociadas sin perturbar la homeostasis de la glucosa en plasma del paciente, en particular sin inducir hipoglucemia.

A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad del inhibidor de SGLT2, la insulina y opcionalmente del otro agente antidiabético que va a emplearse en la composición farmacéutica y los métodos y los usos según la

25 presente invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que van a administrarse por día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg de peso corporal y, por consiguiente, pueden adaptarse con respecto a una administración de 1 ó 2 veces

30 al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los intervalos y cantidades de la dosificación se calculan para el resto activo individual. Ventajosamente, la terapia de combinación según la presente invención utiliza menores dosificaciones del inhibidor de SGLT2 individual, de la insulina individual y/u opcionalmente del otro agente antidiabético individual usado

35 en monoterapia o usado en agentes terapéuticos convencionales, evitándose así

posibles efectos secundarios adversos provocados cuando aquellos agentes se usan como monoterapias.

En general, la cantidad del inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica, métodos y usos según la presente invención está preferentemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad normalmente recomendada para una monoterapia usando dicho inhibidor de SGLT2.

El intervalo de dosificación preferido del inhibidor de SGLT2 está en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferentemente de 1 a 100 mg, lo más preferentemente de 1 a 50 mg por día. Se prefiere la administración por vía oral. Por tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades anteriormente mencionadas en este documento, en particular de 1 a 50 mg o 1 a 25 mg. Concentraciones de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula) son, por ejemplo, 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 ó 50 mg del compuesto de fórmula (I), en particular del compuesto (I.9), o de dapagliflozina. La administración del principio activo puede producirse una, dos o tres veces al día, preferentemente una vez al día.

En general, la cantidad de insulina en la composición farmacéutica, métodos y usos según la presente invención está preferentemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad normalmente recomendada para una monoterapia usando dicha insulina de acción prolongada.

La insulina se administra normalmente por inyección subcutánea, por ejemplo inyección que oscila de dos veces al día, una vez al día a una vez a la semana. Un experto en la materia puede determinar dosis y formas farmacéuticas adecuadas de la insulina. La monitorización de la glucosa en sangre es esencial en todos los pacientes que reciben terapia de insulina. Las dosis de una insulina de acción prolongada se individualizarán dependiendo de la respuesta al tratamiento y la obtención del control glucémico. Las dosis están normalmente en el intervalo de 10 a 70 unidades/día. Según la OMS, la dosis diaria de insulina definida es 40 unidades. Normalmente, las insulinas de acción prolongada se administran una vez al día, tanto por la mañana como por la tarde. Un inhibidor de SGLT-2 podría administrarse en cualquiera de estos momentos de tiempo. Los pacientes con diabetes de tipo 1 se tratarían normalmente con una pauta de inyección diaria que comprende insulina basal, por ejemplo, una insulina de acción prolongada, y una insulina de acción rápida. Un requisito de la insulina diaria típica en diabetes de tipo 1 es 40 a 60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso,

grado de actividad física, alimentación y bebidas. Normalmente, aproximadamente del 40-60% del requisito de insulina diaria total se administraría como insulina basal, por ejemplo, con una insulina de acción prolongada.

Por ejemplo, la insulina glargina (Lantus) se administra subcutáneamente una vez al día. Lantus puede administrarse a cualquier hora durante el día, pero a la misma hora cada día. La dosis de Lantus se individualiza basándose en la respuesta clínica. Una dosis inicial típica de Lantus en pacientes con diabetes de tipo 2 que no están siendo actualmente tratados con insulina es 10 unidades, o alternativamente 0,2 U/kg, una vez al día, que posteriormente debería ajustarse a las necesidades del paciente. Los pacientes con diabetes de tipo 1 se tratarían normalmente con una pauta de múltiples inyecciones diarias que comprende insulina basal e insulina de acción rápida. Un requisito de la insulina diaria típica en diabetes de tipo 1 es 40 a 60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso, grado de actividad física, alimentación y bebidas. Normalmente, aproximadamente del 40-60% del requisito de insulina diaria total se administraría como insulina basal; si se usa Lantus, el mismo principio para la dosificación se aplica tanto en diabetes de tipo 1 como en diabetes de tipo 2. Por tanto, aquí se necesita una valoración de dosificaciones de insulina basándose en la respuesta clínica.

La insulina detemir (Levemir) se administra subcutáneamente una vez o dos veces al día. Para pacientes tratados con Levemir una vez al día, la dosis se administra preferentemente con la cena o a la hora de irse a la cama. Para pacientes que requieren dosificación de dos veces al día, la dosis de la tarde puede administrarse tanto con la cena, a la hora de irse a la cama como 12 horas después de la dosis de la mañana. La dosis de Levemir se individualiza basándose en la respuesta clínica. Para pacientes sin tratamiento previo con insulina con diabetes de tipo 2 que está inadecuadamente controlada con fármacos antidiabéticos orales, Levemir debería empezarse a una dosis de 0,1 a 0,2 unidades/kg una vez al día por la tarde o 10 unidades una o dos veces al día, y la dosis ajustarse para lograr dianas glucémicas. Los pacientes con diabetes de tipo 1 normalmente se tratarían con una pauta de múltiples inyecciones diarias que comprende insulina basal e insulina de acción rápida. Un requisito de la insulina diaria típica en diabetes de tipo 1 es 40-60 unidades, dependiendo de la función de las células beta, edad, peso, grado de actividad física, alimentación y bebidas. Normalmente, aproximadamente del 40-60% del requisito de insulina diaria total se administraría como insulina

basal; si se usa Levemir, el mismo principio para la dosificación se aplica tanto en diabetes de tipo 1 como en diabetes de tipo 2. Por tanto, aquí se necesita una valoración de dosificaciones de insulina basándose en la respuesta clínica.

Además, los análogos de insulina de acción prolongada tales como la
5 insulina degludec y la insulina basal lispro se desarrollarán con una formulación final de U-100 y la dosificación también se adaptará individualmente para estas insulinas, tanto en la diabetes de tipo 1 como de tipo 2.

En el caso de que el inhibidor de SGLT-2 y la insulina vayan a combinarse con otro agente antidiabético, la dosis del otro agente antidiabético está
10 preferentemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la dosis normalmente recomendada para una monoterapia usando dicho otro agente antidiabético. Usando menores dosificaciones del otro agente antidiabético individual en comparación con la monoterapia podría evitarse o minimizarse la posible toxicidad y efectos secundarios adversos producidos cuando aquellos agentes se usan como
15 monoterapias.

Con respecto a la metformina como otro agente antidiabético preferido, la metformina se administra normalmente en dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2000 mg hasta 3000 mg por día usando diversas pautas de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg o 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o
20 aproximadamente 300 mg a 1000 mg una vez, dos veces o tres veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg, o preferentemente 500 mg a 1000 mg una vez o dos veces al día, o aproximadamente 500 mg a 2000 mg una vez al día. Concentraciones de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de
25 clorhidrato de metformina.

Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis inicial recomendada de metformina es 500 mg administrada una vez al día. Si esta dosis fracasa en producir resultados adecuados, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. Puede hacerse otro aumento en incrementos de 500 mg a la semana a una
30 dosis diaria máxima de 2000 mg, administrada en dosis divididas (por ejemplo, 2 ó 3 dosis divididas). La metformina puede administrarse con alimentos para disminuir las náuseas.

Con respecto a la pioglitazona como otro agente antidiabético preferido, una dosificación de pioglitazona es normalmente de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg,
35 30 mg o 45 mg una vez al día.

Con respecto a la linagliptina como otro agente antidiabético preferido, una dosificación de linagliptina es normalmente de aproximadamente 1-10 mg, por ejemplo 1, 2,5, 5 ó 10 mg una vez al día.

En los métodos y los usos según la presente invención, el inhibidor de SGLT2 y la insulina se administran en combinación o alternancia. La expresión “administración en combinación” significa que los principios activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o esencialmente al mismo tiempo. La expresión “administración en alternancia” significa que al principio se administra uno de los dos principios activos, es decir, el inhibidor de SGLT2 o la insulina, y después de un periodo de tiempo se administra el otro principio activo, es decir, la insulina o el inhibidor de SGLT2, es decir, ambos principios activos se administran secuencialmente. El periodo de tiempo entre la administración del primer y el segundo principio activo puede estar en el intervalo de 1 min a 12 horas. La administración que está en combinación o en alternancia puede ser una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Una composición farmacéutica que está presente como una forma farmacéutica separada o múltiple, preferentemente como un kit de partes, es útil en terapia de combinación para adaptar flexiblemente las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Según una primera realización, un kit preferido de partes comprende

- (a) una primera contención que contiene una forma farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) una segunda contención que contiene una forma farmacéutica que comprende la insulina y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según una segunda realización, un kit preferido de partes comprende

- (a) una primera contención que contiene una forma farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) una segunda contención que contiene una forma farmacéutica que comprende la insulina y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) una tercera contención que contiene una forma farmacéutica que comprende otro agente antidiabético (por ejemplo, metformina, pioglitazona

o linagliptina) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según una tercera realización, un kit preferido de partes comprende

- (a) una primera contención que contiene una forma farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT2 y otro agente antidiabético y al menos un
- 5 vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) una segunda contención que contiene una forma farmacéutica que comprende la insulina y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es una preparación que comprende la composición farmacéutica que está presente como formas farmacéuticas separadas

10 según la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas farmacéuticas separadas van a administrarse en combinación o alternancia.

Según una primera realización, una preparación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 según la presente

15 invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o va a administrarse, por ejemplo, en combinación o alternancia, con un medicamento que comprende una insulina según la presente invención o con un medicamento que comprende tanto una insulina como otro agente antidiabético según la presente invención.

20 Según una segunda realización, una preparación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende una insulina según la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o va a administrarse, por ejemplo, en combinación o alternancia, con un medicamento que comprende un inhibidor de SGLT2 según la presente invención o

25 con un medicamento que comprende tanto un inhibidor de SGLT2 como otro agente antidiabético según la presente invención.

Según una tercera realización, una preparación comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y otro agente antidiabético según la presente invención y (b) una etiqueta o prospecto que

30 comprende instrucciones de que el medicamento puede o va a administrarse, por ejemplo, en combinación o alternancia, con un medicamento que comprende una insulina según la presente invención.

La dosis deseada de la composición farmacéutica según la presente invención puede presentarse convenientemente en una dosis de una vez al día o

35 dividida administrada a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres o más

dosis por día.

La composición farmacéutica puede formularse para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea) u otras vías en forma líquida o sólida. Se prefiere la administración por vía oral del inhibidor de SGLT2. Las formulaciones
5 pueden presentarse convenientemente, cuando corresponda, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con uno o más vehículos farmacéuticamente
10 aceptables como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si fuera necesario, moldear el producto en la formulación deseada. Ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) se describen en el documento WO 2010/092126. Ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) y linagliptina se describen en el documento WO 2010/092124.

15 La composición farmacéutica puede formularse en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, disoluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, comprimidos de disolución rápida, comprimidos orales de dispersión rápida,
20 etc. Preferentemente, la composición farmacéutica del inhibidor de SGLT2 está en forma de comprimidos.

La composición farmacéutica y las formas farmacéuticas comprenden preferentemente uno o más vehículos aceptables farmacéuticos. Los vehículos preferidos deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros
25 componentes de formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos para un experto en la materia.

La composición farmacéutica según la invención también puede formularse para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección
30 en bolo o infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de
35 suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, los principios activos

pueden estar en forma de polvo, obtenerse por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización a partir de la disolución para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, se usa agua estéril libre de pirógenos antes de uso.

Las formulaciones inyectables de la insulina y/o el inhibidor de SGLT2 de la presente invención (particularmente para uso subcutáneo) pueden prepararse según técnicas de formulación conocidas, por ejemplo usando vehículos líquidos adecuados que normalmente comprenden agua estéril y, opcionalmente, otros aditivos tales como, por ejemplo, conservantes, agentes de ajuste del pH, agentes de tamponamiento, agentes de isotonicación, adyuvantes de solubilidad y/o tensioactivos o similares para obtener disoluciones o suspensiones inyectables. Además, las formulaciones inyectables pueden comprender otros aditivos, por ejemplo, sales, agentes modificadores de la solubilidad o agentes precipitantes que retardan la liberación del (de los) fármaco(s). En otra adición, las formulaciones de insulina inyectables pueden comprender agentes estabilizantes de insulina tales como compuestos de cinc. El componente insulina de la combinación según la invención se administra preferentemente por inyección (preferentemente subcutáneamente) o por infusión (por ejemplo, usando una bomba o sistema de administración comparable).

Para más detalles sobre las formas farmacéuticas, formulaciones y administración de inhibidores de SGLT2 de la presente invención y/o insulina de la presente invención se hace referencia a la bibliografía científica y/o los documentos de patente publicados, particularmente a aquellos citados en este documento.

Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) pueden envasarse en una variedad de formas. Generalmente, un artículo para distribución incluye uno o más recipientes que contienen la una o más composiciones farmacéuticas en una forma apropiada. Los comprimidos están normalmente envasados en un envase primario apropiado para su fácil manipulación, distribución y almacenamiento y para asegurar la apropiada estabilidad de la composición en contacto prolongado con el entorno durante el almacenamiento. Los recipientes primarios para los comprimidos pueden ser botellas o envases alveolados.

Las disoluciones para inyección pueden estar disponibles en formas de presentación adecuadas típicas tales como viales, cartuchos o plumas precargadas (desechables), que puede envasarse adicionalmente.

El artículo puede comprender adicionalmente una etiqueta o prospecto que se refiere a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de

productos terapéuticos que pueden contener información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o los prospectos indican que la composición puede usarse para cualquiera de los fines descritos anteriormente en este documento o denominados en lo sucesivo.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos según la presente invención muestran efectos ventajosos en el tratamiento y la prevención de aquellas enfermedades y afecciones que se han descrito anteriormente en este documento en comparación con composiciones farmacéuticas y métodos que sólo comprenden uno de los dos principios activos. Efectos ventajosos adicionales pueden observarse, por ejemplo, con respecto a la eficacia, concentración de dosificación, frecuencia de dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menores efectos adversos, conveniencia, cumplimiento, etc.

Métodos para la preparación de inhibidores de SGLT2 según la presente invención y de profármacos de los mismos son conocidos para un experto en la materia. Ventajosamente, los compuestos según la presente invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como se describen en la bibliografía, que incluye las solicitudes de patente que se han citado anteriormente en este documento. Métodos preferidos de preparación se describen en los documentos WO 2006/120208 y WO 2007/031548. Con respecto al compuesto preferido (I.9), una forma cristalina ventajosa se describe en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que por este documento se incorpora en este documento en su totalidad.

Con respecto a las insulinas, los métodos de síntesis son conocidos para el experto y se describen en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, particularmente en aquellos citados anteriormente en este documento.

Los principios activos, en particular la insulina y/o el otro agente antidiabético, pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los principios activos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden estar presentes en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

Cualquiera de las combinaciones y métodos anteriormente mencionados dentro del alcance de la invención pueden probarse por modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar las propiedades farmacológicamente relevantes de

composiciones farmacéuticas y métodos según la presente invención.

Composiciones farmacéuticas y métodos según la presente invención pueden probarse en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker Fatty (fa/fa) o ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF). Además, pueden probarse en animales con diabetes experimentalmente inducida como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

El efecto sobre el control glucémico de las combinaciones según la presente invención puede probarse después de la dosificación única del inhibidor de SGLT2 y la insulina sola y en combinación en una prueba de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos anteriormente en este documento. El transcurso de tiempo de la glucosa en sangre se sigue después de una exposición a glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones según la presente invención mejoran significativamente el desplazamiento de glucosa en comparación con cada monoterapia como se mide mediante la reducción de las concentraciones de glucosa pico o la reducción del ABC de glucosa. Además, después de la dosificación múltiple del inhibidor de SGLT2 y la insulina sola y en combinación en los modelos animales descritos anteriormente en este documento, el efecto sobre el control glucémico puede determinarse midiendo el valor de HbA1c en sangre. Las combinaciones según la presente invención reducen significativamente HbA1c en comparación con cada monoterapia.

La posible reducción de dosis de uno o ambos del inhibidor de SGLT2 y la insulina puede probarse por el efecto sobre el control glucémico de dosis más bajas de las combinaciones y monoterapias en los modelos animales descritos anteriormente en este documento. Las combinaciones según la presente invención a las dosis más bajas mejoran significativamente el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo, pero no las monoterapias a dosis más bajas.

Un efecto superior de la combinación de un inhibidor de SGLT2 y una insulina según la presente invención sobre la regeneración y la neogénesis de células beta pueden determinarse después de la dosificación múltiple en los modelos animales descritos anteriormente en este documento midiendo el aumento en el contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de la masa de células beta por análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina

estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

Ejemplos farmacológicos

- 5 Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación según la presente invención.

Ejemplo 1a:

- 10 El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una insulina (insulina glargina) con respecto a las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, las ratas se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Durante el estudio, la glucosa en sangre se siguió durante 4 h en ratas Sprague-Dawley macho 3 h en ayuno (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al inicio del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre previa a la dosis mediante sangrado de la cola para la aleatorización y la glucosa en sangre se midió con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4 horas después de la administración de la insulina y/o el inhibidor de SGLT2. En el instante 0 min, los animales (n = 4-6 por grupo) se inyectaron subcutáneamente tanto con insulina glargina como con NaCl isotónico. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA bilateral de medidas repetidas (análisis de varianza) seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni para comparaciones entre grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 1a. El término “Comp. A” denota el compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) a una dosis de 10 mg/kg. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. El término “Comp. A + insulina glargina” denota la combinación del compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) e insulina glargina a la misma dosis. Los valores de p

frente al control se indican por asteriscos y los valores de p de las monoterapias frente a la combinación se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Cuatro horas después de la administración, el inhibidor de SGLT2 había reducido la glucosa en sangre el 19% frente al control, y la insulina glargina el 27%. Ambos tratamientos no mostraron diferencias estadísticamente significativas frente al control. La combinación redujo significativamente la glucosa en sangre el 53% frente al control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo de combinación fue significativamente diferente de la monoterapia con inhibidor de SGLT2.

Ejemplo 1b:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una insulina (insulina glargina) con respecto a las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, las ratas se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Durante el estudio, la glucosa en sangre se siguió durante 6 h en ratas Sprague-Dawley macho 3 h en ayuno (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al inicio del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre previa a la dosis mediante sangrado de la cola para la aleatorización y la glucosa en sangre se midió con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6 horas después de la administración de insulina y/o el inhibidor de SGLT2. En el instante 0 min, los animales ($n = 4-6$ por grupo) se inyectaron subcutáneamente tanto con insulina glargina como con NaCl isotónico. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA bilateral de medidas repetidas seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni para comparaciones entre grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 1b. El término "Comp. A" denota el compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) a una dosis de 10 mg/kg. La insulina

glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. El término “Comp. A + insulina glargina” denota la combinación del compuesto del inhibidor de SGLT2 (I.9) e insulina glargina a la misma dosis. Los valores de p frente al control se indican por asteriscos y los valores de p de las monoterapias frente a la combinación se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Seis horas después de la administración, el inhibidor de SGLT2 había reducido la glucosa en sangre el 13% frente al control, y la insulina glargina el 22%. Ambos tratamientos no mostraron diferencias estadísticamente significativas frente al control. La combinación redujo significativamente la glucosa en sangre el 49% frente al control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo de combinación fue significativamente diferente de la monoterapia con SGLT2.

Ejemplo 2a:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una dosis baja de una insulina (insulina glargina) con respecto a una dosis alta de una insulina (insulina glargina). Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, las ratas se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Durante el estudio, la glucosa en sangre se siguió durante 4 h en ratas Sprague-Dawley macho 3 h en ayuno (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al inicio del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre previa a la dosis mediante sangrado de la cola para la aleatorización y la glucosa en sangre se midió con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4 h después de la administración de la insulina sola o junto con el inhibidor de SGLT2. En el momento de tiempo 0 min, los animales ($n = 4-6$ por grupo) se inyectaron subcutáneamente tanto con insulina glargina como con NaCl isotónico. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA bilateral de medidas repetidas seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni para comparaciones entre grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una

diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 2a. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal (dosis baja) o 6 UI/animal (dosis alta). El término “Comp. A + insulina glargina de dosis baja” denota la combinación del inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg e insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal. Los valores de p frente al control se indican por asteriscos y los valores de p de la insulina glargina de dosis baja frente a la combinación o la insulina glargina de dosis alta se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Cuatro horas después de la administración, la insulina glargina de dosis baja había reducido la glucosa en sangre el 27% frente al control sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. La combinación había disminuido la glucosa en sangre el 53%, que estaba en el intervalo de la insulina glargina de dosis alta con una disminución del 47%. Ambos tratamientos fueron significativamente diferentes del control.

Ejemplo 2b:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) y una dosis baja de una insulina (insulina glargina) con respecto a una dosis alta de una insulina (insulina glargina). Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, las ratas se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Durante el estudio, la glucosa en sangre se siguió durante 6 h en ratas Sprague-Dawley macho 3 h en ayuno (Crl:CD) con una edad de 8-9 semanas al inicio del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre previa a la dosis mediante sangrado de la cola para la aleatorización y la glucosa en sangre se midió con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6 h después de la administración de insulina sola o junto con el inhibidor de SGLT2. En el instante 0 min, los animales ($n = 4-6$ por grupo) se inyectaron subcutáneamente tanto con insulina glargina como con NaCl isotónico. Simultáneamente, todos los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA

bilateral de medidas repetidas seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni para comparaciones entre grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 2b. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal (dosis baja) o 6 UI/animal (dosis alta). El término “Comp. A + insulina glargina de dosis baja” denota la combinación del inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg e insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal. Los valores de p frente al control se indican por asteriscos y los valores de p de la insulina glargina de dosis baja frente a la combinación o la insulina glargina de dosis alta se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Seis horas después de la administración, la insulina glargina de dosis baja había reducido la glucosa en sangre el 22% frente al control sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. La combinación había disminuido la glucosa en sangre el 49%, que estaba en el intervalo de la insulina glargina de dosis alta con una disminución del 44%. Ambos tratamientos fueron significativamente diferentes del control. La disminución de la glucosa en sangre en el grupo de combinación no mostró una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo de insulina glargina de dosis alta.

Ejemplo 3:

20

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) añadido secuencialmente a una insulina (insulina glargina) con respecto a la insulina sola. Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, las ratas se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Durante el estudio, la glucosa en sangre se siguió durante 8 h en ratas Sprague-Dawley macho sin ayunar (CrI:CD) con una edad de 8-9 semanas al inicio del estudio. Se obtuvo una muestra de sangre previa a la dosis mediante sangrado de la cola y la glucosa en sangre se midió con un glucómetro 30, 60, 90 min y 2, 3, 4, 5, 6, 8 h después de la administración de insulina. En el instante 0 min, los animales se inyectaron con insulina glargina ($n=10$) o NaCl isotónico subcutáneamente ($n=5$). En el momento de tiempo 120 (minutos), los ratones tratados con insulina glargina se aleatorizaron según glucosa

en sangre y se separaron en 2 grupos (n=5 por grupo). Los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA bilateral de medidas repetidas seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni para comparaciones entre grupos. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 3. La insulina glargina se administró a una dosis de 1,5 UI/animal. La expresión "Insulina glargina / Comp. A" denota la combinación de insulina glargina a una dosis de 1,5 UI/animal y el inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg. Los valores de p frente al control se indican por asteriscos y los valores de p del grupo tratado con vehículo frente a los animales tratados con el inhibidor de SGLT2 se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). La glucosa en sangre entre 2 y 8 horas se redujo significativamente el 50% en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 4:

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre la porción de grasa corporal de un inhibidor de SGLT2 (compuesto (I.9)) en combinación con una insulina (como un implante que libera insulina) con respecto a la insulina (como un implante que libera insulina) sola. Todos los protocolos experimentales referentes al uso de animales de laboratorio fueron revisados por un comité de ética federal y aprobados por autoridades gubernamentales. Dos semanas antes de empezar el estudio, ratas Sprague-Dawley (CrI:CD) se pretrataron con una dosis única de 60 mg/kg i.p. de estreptozotocina para inducir diabetes experimental, que se parece a la afección diabética de tipo 1. Dos veces al día los animales recibieron administraciones por vía oral de tanto el vehículo solo (0,5% de hidroxietilcelulosa acuosa) como de este vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (10 mg/kg). En otros grupos se implantaron 1 ó 2 barras de liberación de insulina subcutáneamente en el cuello de las ratas. El inhibidor de SGLT2 se administró a animales sin o con 1 implante de insulina. En el día 27, la grasa corporal se midió usando la técnica de RMN. Los datos se presentan como media $\pm$ E.E.M. La comparación estadística se realizó por ANOVA unilateral seguida de pruebas a posteriori de Bonferroni/prueba de la t para datos independientes para comparaciones entre grupos. Se consideró

que un valor de $p < 0,05$ mostraba una diferencia estadísticamente significativa. El resultado se muestra en la Figura 4. El término “Comp. A” denota el inhibidor de SGLT2 a una dosis de 10 mg/kg. Los valores de p frente al control se indican por asteriscos y los valores de p de los animales que recibieron 1 implante frente a la combinación de 1 implante y el inhibidor de SGLT2 (denotado como “Comp. A + 1 implante”) se indican por cruces (un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$). Los implantes de liberación de insulina aumentaron significativamente la porción de grasa corporal (1 implante: +83%; 2 implantes: +72%) en comparación con los controles. La combinación de 1 implante y el inhibidor de SGLT2 (denotado como “Comp. A + 1 implante”) mostró significativamente menos grasa corporal en comparación con las ratas que recibieron 1 implante solo.

Ejemplo 5:

El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 1 con la composición farmacéutica según la invención, además de producir una mejora a corto plazo en la situación metabólica de la glucosa, puede contribuir a una buena situación metabólica sostenible a largo plazo. Esto puede observarse en pacientes que están tratándose durante un periodo prolongado, por ejemplo, 3 meses a 1 año o incluso 1 a 6 años, con la composición farmacéutica según la invención y en comparación con pacientes que se tratan con insulina sola. Hay pruebas de éxito terapéutico en comparación con pacientes tratados con insulina sola si no se observa aumento en la glucosa en ayunas y/o en el valor de HbA1c pero, si hay una reducción en la tasa de aparición de hipoglucemia, se observan los desplazamientos de glucosa o requisito de insulina. Otra prueba de éxito terapéutico se obtiene si un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con una composición farmacéutica según la invención, en comparación con pacientes que se tratan con insulina optimizada sola, se somete a deterioro en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, un aumento en el valor de HbA1c a $>6,5\%$ o $>7\%$). Por ejemplo, un estudio clínico con 30 pacientes con diabetes de tipo 1 (por ejemplo, que utilizan bombas de insulina o que reciben una terapia que comprende una insulina de acción prolongada) puede explorar el efecto del inhibidor de SGLT2 (en particular, el compuesto (I.9), por ejemplo, 10 ó 25 mg una vez al día) como complemento a la insulina con respecto a la seguridad y eficacia.

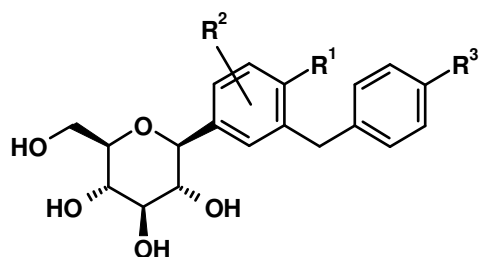
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende

(a) un inhibidor de SGLT2, y

5 (b) una insulina.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de SGLT2 se selecciona del grupo que consiste en derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (I)



I

10 en la que R¹ denota Cl, metilo o ciano; R² denota H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ denota etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi; o un profármaco del mismo.

15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la insulina se selecciona del grupo que consiste en:

- insulinas de acción rápida,

- insulinas de acción corta,

- insulinas de acción intermedia,

20 - insulinas de acción prolongada,

incluyendo mezclas de las mismas.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la insulina es una insulina de acción prolongada.

25

5. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones previas, caracterizada porque la composición es adecuada para uso combinado o simultáneo o secuencial del inhibidor de SGLT2 y la insulina.

30 6. Método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que

consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 y una enfermedad o afección que requiere tratamiento con insulina en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina en combinación o alternancia al paciente.

5

7. Método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 y una enfermedad o afección que requiere tratamiento con insulina en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque el paciente recibe una terapia de
10 insulina basal y además se administra un inhibidor de SGLT2 al paciente.

8. Método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en

- tratar diabetes mellitus;
- 15 - tratar diabetes mellitus en la que se requiere el tratamiento con insulina;
- tratar diabetes mellitus de tipo 1;
- tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de
20 diabetes mellitus;
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, glucemia alterada en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome
25 metabólico, diabetes gestacional, diabetes relacionada con fibrosis quística;
o
- mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la
30 glucosa, resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2; o
- prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y
35 macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia

- 5 tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; o
- 10 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- 15 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
- 20 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después de trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico postrasplante (PTMS);
- prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS que incluyen enfermedades y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte;
- tratar hiperuricemia y afecciones asociadas a hiperuricemia;
- 25 - tratar o prevenir cálculos renales;
- tratar hiponatremia;
- en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administran un inhibidor de SGLT2 y una insulina en combinación o alternancia al paciente.
- 30 9. Uso de un inhibidor de SGLT2 según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para su uso en un método según la reivindicación 6, 7 u 8.
10. Uso de una insulina según la reivindicación 1, 3 ó 4 para la preparación de
- 35 un medicamento para su uso en un método según la reivindicación 6, 7 u 8.

11. Uso de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para
- tratar diabetes mellitus;
 - 5 - tratar diabetes mellitus en la que se requiere el tratamiento con insulina;
 - tratar diabetes mellitus de tipo 1;
 - tratar, prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia;
 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de
 - 10 diabetes mellitus;
 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa, glucemia alterada en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, síndrome
 - 15 metabólico, diabetes gestacional, diabetes relacionada con fibrosis quística; o
 - mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucemia en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
 - prevenir, ralentizar, retrasar o invertir la progresión de intolerancia a la
 - 20 glucosa, resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2; o
 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y
 - 25 macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y
 - 30 reestenosis vascular; o
 - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir o atenuar un aumento en el peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción en el peso corporal y/o la grasa corporal; o
 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de células beta
 - 35 pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta

- pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- 5 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
 - prevenir, ralentizar la progresión de, retrasar o tratar diabetes de nueva aparición después de trasplante (NODAT) y/o síndrome metabólico
 - 10 postrasplante (PTMS);
 - prevenir, retrasar o reducir complicaciones asociadas a NODAT y/o PTMS que incluyen enfermedades y acontecimientos micro- y macrovasculares, rechazo de injerto, infección y muerte;
 - tratar hiperuricemia y afecciones asociadas a hiperuricemia;
 - 15 - tratar o prevenir cálculos renales;
 - tratar hiponatremia;
- en un paciente en necesidad del mismo.

12. Método según una de las reivindicaciones 6, 7 u 8 o uso según una de las
- 20 reivindicaciones 9, 10 u 11 en el que el paciente es un individuo diagnosticado con una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.

Resumen**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE LA MISMA**

5

La invención se refiere a una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende un inhibidor de SGLT2 y una insulina que es adecuada en el tratamiento o la prevención de una o más afecciones seleccionadas de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, intolerancia a la glucosa e

10 hiperglucemia. Además, la presente invención se refiere a procedimientos para prevenir o tratar trastornos metabólicos y afecciones relacionadas.

Figura 1a

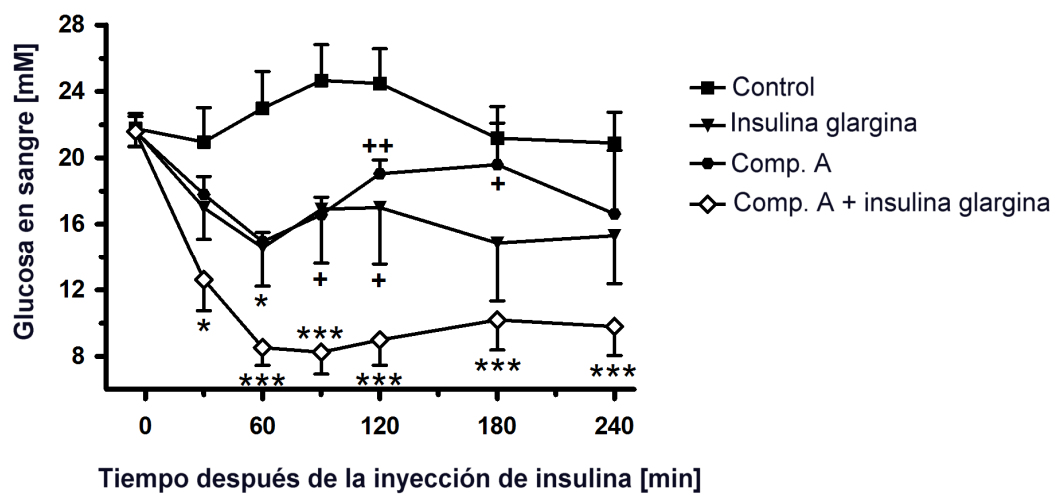


Figura 1b

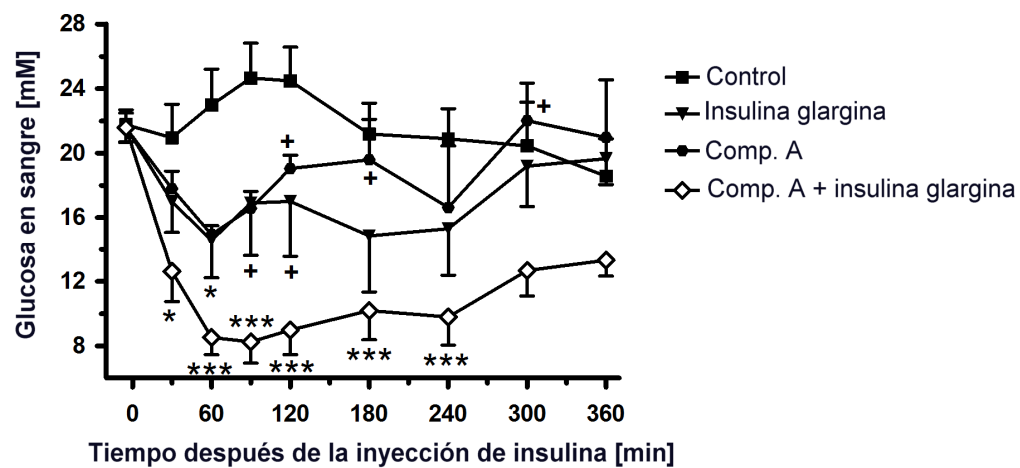


Figura 2a

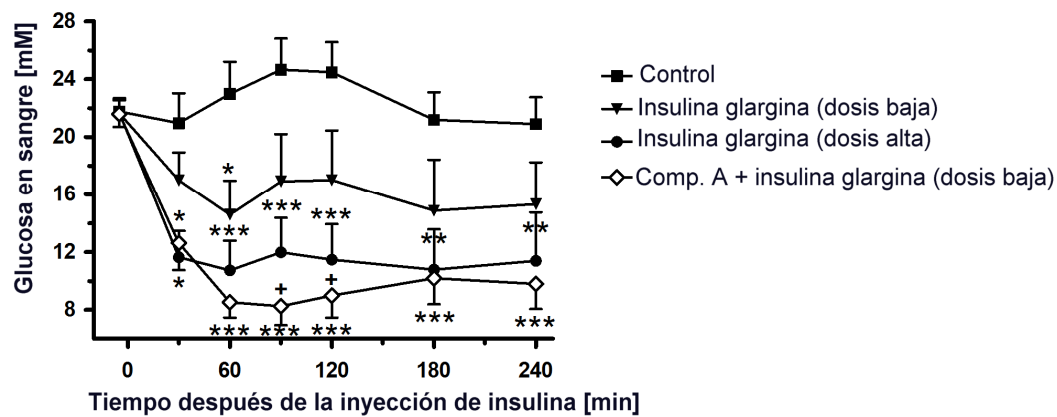


Figura 2b

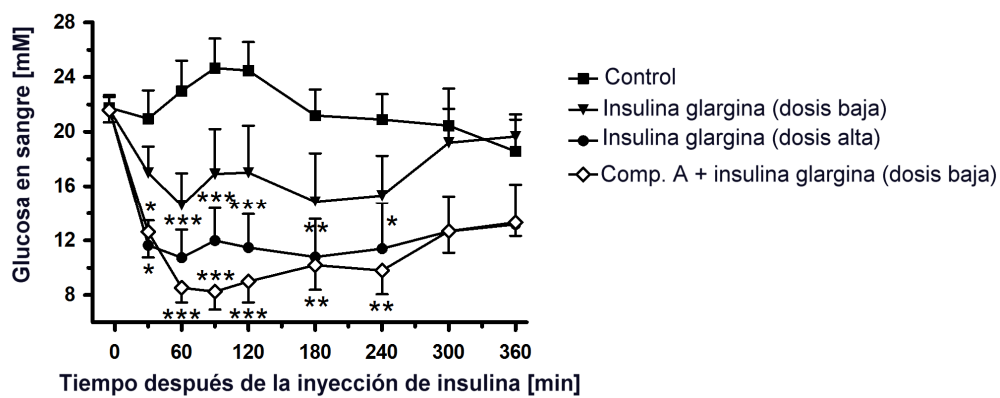


Figura 3

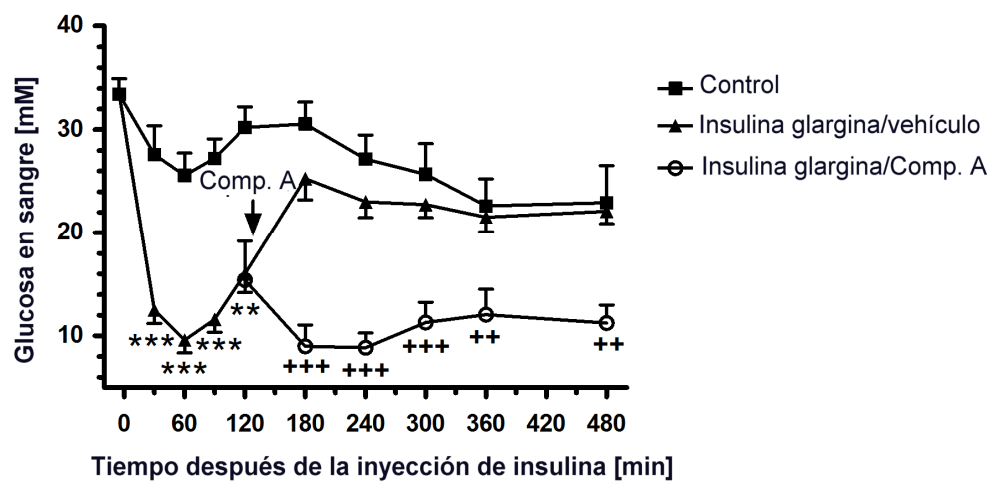


Figura 4

