



No. 08-117646-00020-0000

Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 13-183121-00000-0000

Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____ COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS QUE INCLUYEN INHIBIDORES
DE DPP IV

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

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

PI02-F05 vr6 (2012-04-19)

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.646
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0073286 Fecha 2013/07/24
Comprobante de Pago No 13-0070904 Fecha 2013/07/16

6. Anexos

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

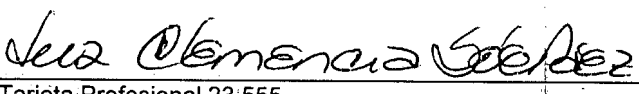
☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por 450.000

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

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

7

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.646 .. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la Resolución No. 36893 notificado por fijación en lista del 25 de junio de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

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

COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS QUE INCLUYEN INHIBIDORES DE DPP IV

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

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

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

Diabetes mellitus de tipo 2 no se considera como enfermedad autoinmune y se manifiesta en un valor de azúcar en sangre en ayunas que sobrepasa 125 mg de glucosa por dl de plasma, representando la determinación de los valores de glucosa en la sangre un procedimiento estándar en la analítica médica rutinaria. Se presenta una sospecha de prediabetes cuando el valor de azúcar en sangre en ayunas se encuentra por encima del valor normal máximo de 99 mg de glucosa por dl de plasma, pero no rebasa el valor límite de

125 mg de glucosa por dl de plasma, relevante para la diabetes. Se habla entonces también de glucosa en ayunas patológica (impaired fasting glucose). Otro indicio de prediabetes es una tolerancia perturbada a la glucosa, es decir un valor de azúcar en sangre de 140-199 mg de glucosa por dl de plasma, 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa en el marco de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

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

En el control terapéutico de la diabetes mellitus, el valor HbA1c, el producto de una glicación no enzimática de la cadena de hemoglobina B, tiene un significado sobresaliente. Dado que su formación depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y del tiempo de vida de los eritrocitos, el HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" refleja el nivel medio de azúcar en sangre de las últimas 4-12 semanas. Pacientes diabéticos, cuyo valor HbA1c está permanentemente bien ajustado mediante una terapia intensificada de la diabetes (es decir, $< 6,5\%$ de la hemoglobina total de la muestra), están claramente mejor protegidos frente a una microangiopatía diabética. Mediante terapias de diabetes disponibles se puede alcanzar en el

diabético una mejora media del valor HbA1c del orden de magnitud de 1,0 - 1,5 %. Esta reducción del valor HbA1c no es suficiente en todos los diabéticos como para llegar al intervalo objetivo deseado de $< 6,5$ % y, preferiblemente, < 6 % HbA1c.

Un indicio particularmente fuerte de la presencia de la perturbación compleja del metabolismo de una prediabetes es cuando se puede detectar una resistencia a la insulina. Así, puede ser que una persona necesite 2-3 veces más cantidad de insulina formada de modo endógeno que otra persona para mantener una glucosa-hemostasis. Como método más representativo para la determinación de la resistencia a la insulina sirve el ensayo de clamp euglucémico-hiperinsulinémico. La relación insulina a glucosa se determina en el marco de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se habla de una resistencia a la insulina cuando la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población investigada en segundo plano (definición de la OMS). Algo menos complejo que el ensayo de clamp son los denominados modelos mínimos, en los que, durante un ensayo intravenoso de tolerancia a la glucosa, se miden, a intervalos cronológicamente establecidos, concentraciones de insulina y glucosa en la sangre y, a partir de ello, se calcula la resistencia a la insulina. Otro método de determinación es el modelo matemático HOMA. La resistencia a la insulina se calcula a través de la glucosa en plasma en ayunas y la concentración de insulina en ayunas. En el marco de este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica. Para una evaluación de la resistencia a la insulina en la práctica diaria, estos procedimientos son poco apropiados. En la vida diaria clínica se toman, por lo general, otros parámetros para valorar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, para ello se recurre, p. ej, a la concentración de triglicéridos en plasma del paciente, ya que niveles incrementados en triglicéridos se correlacionan de manera significativa con la presencia de una resistencia a la insulina.

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

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

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

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

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

- 1) Obesidad abdominal, definida como medida de la talla >40 pulgadas ó 102 cm en el caso de hombres y >35 pulgadas ó 94 cm en el caso de mujeres
- 2) valores de triglicéridos >150 mg/dl
- 3) valores de colesterol HDL <40 mg/dl en hombres
- 4) hipertensión >130/>85 mm de Hg
- 5) azúcar en sangre en ayunas de >110 mg/dl

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

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

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

La hiperglucemia describe un trastorno funcional en el que se mide en sangre un nivel de glucosa demasiado alto, a saber en estado en ayunas (valor de glucosa incrementado de 100-125 mg/dl o valor diabético-hiperglucémico de >125 mg/dl, comparado con

el valor normal <100 mg/dl,) o en estado no en ayunas (valor incrementado de glucosa de >180 mg/dl).

Por un síndrome postprandial adrenérgico (hipoglucemia reactiva) el médico entiende un trastorno funcional en el que un nivel de insulina desproporcionadamente elevado conduce a una disminución del nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia), provocada por una desproporción entre hidratos de carbono rápidamente degradados y niveles de insulina elevados que se mantienen durante más tiempo después de una comida.

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

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

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

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

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

los pulmones en la imagen por rayos X y/o un recorrido de marcha reducido.

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

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

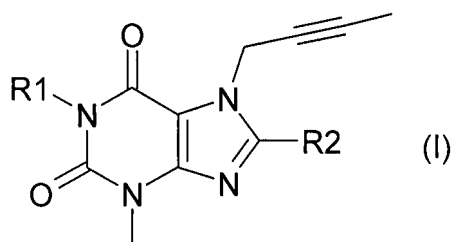
Ejemplos de complicaciones macrovasculares de este tipo son infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía hemorrágica o isquémica, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca global, alteraciones del ritmo cardíaco y restenosis vascular. Estas complicaciones macrovasculares son conocidas por el experto en la materia y están ampliamente descritas en los actuales libros de texto.

Además de ello, las sustancias son adecuadas para reforzar, después de realizado el trasplante de islotes de Langerhans o de células beta, la vitalidad y capacidad de

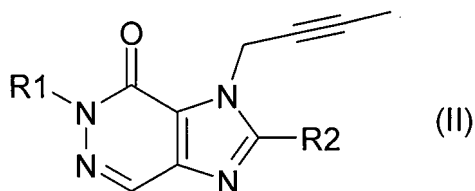
secreción de las células y, con ello, garantizar un transcurso favorable después del trasplante. Junto a ello, las sustancias también se pueden emplear durante la fase de aislamiento y trasplante de islotes de Langerhans o células beta, añadiéndose al medio habitual de aislamiento o de conservación las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

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

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



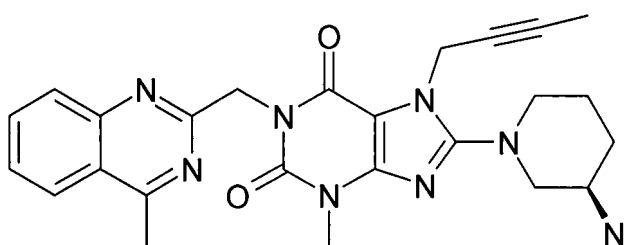
o la fórmula (II)



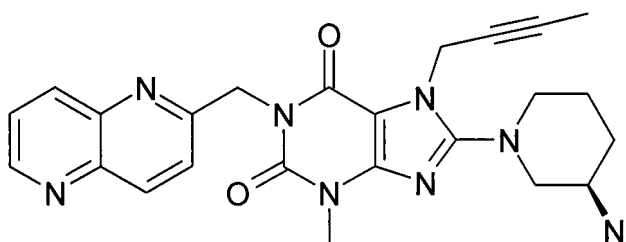
en donde **R1** significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** significa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

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

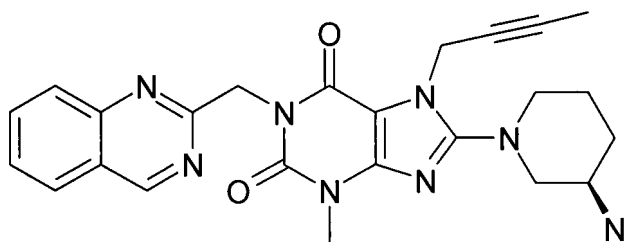
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(142):



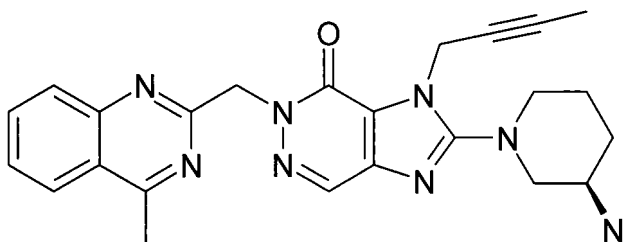
- 1-[(1,5-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(252)):



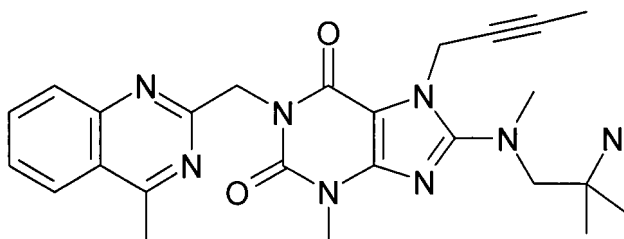
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(80)):



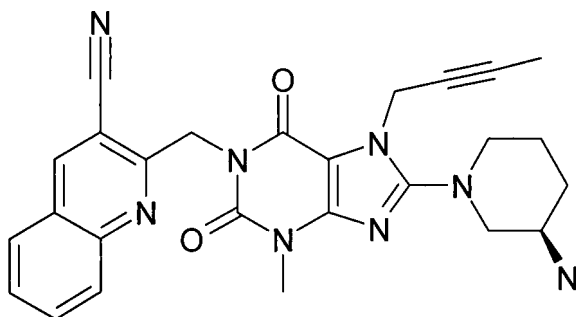
- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (véase el documento WO 2004/050658, Ejemplo 136):



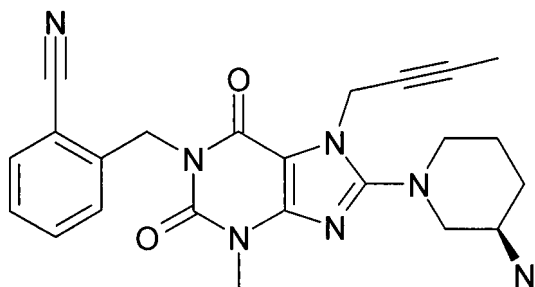
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(1)):



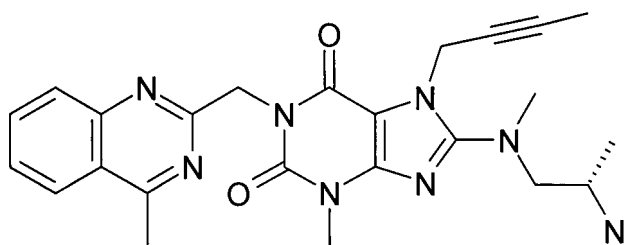
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(30)):



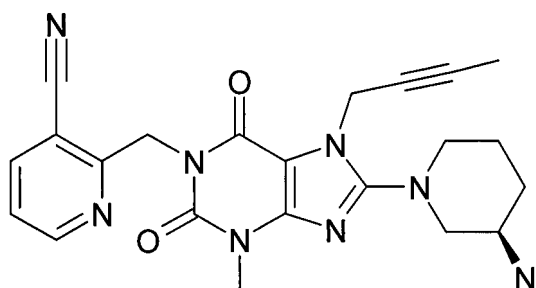
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(39)):



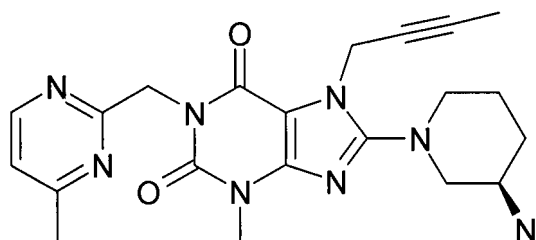
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(4)):



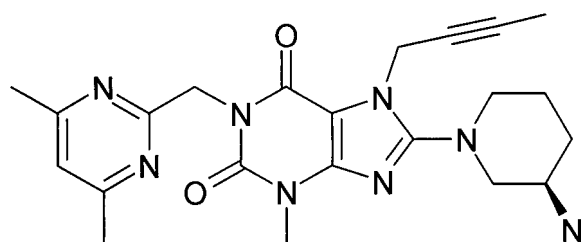
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(52)):



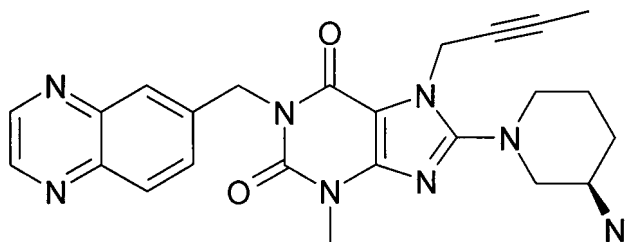
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(81)):



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



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



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

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

La dosificación necesaria de los inhibidores de DPP IV se encuentra, en el caso de administración intravenosa, en 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente 0,25 mg a 5 mg, y en el caso de administración oral, en 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente 2,5 mg a 50 mg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para ello, los compuestos, eventualmente en combinación con otra sustancia activa, junto con una o varias sustancias de

soporte y/o agentes diluyentes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

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

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

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

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

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

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

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

Procedimientos de granulación adecuados son

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

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

Ejemplos de participantes en la combinación antidiabéticos son metformina; sulfonilureas tales como

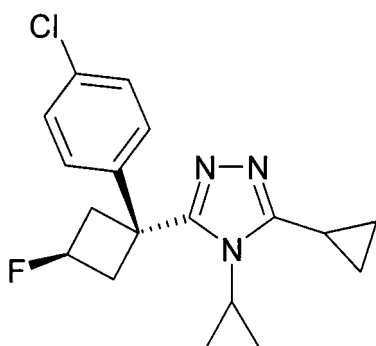
glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR gamma tales como metaglidazas; agonistas de PPAR-gamma tal como GI 262570; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, muraglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta; activadores de AMPK tal como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de CGRP de células beta pancreáticas tales como agonistas del receptor de SMT3 y GPR119; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas de FGF19 o análogos; bloqueadores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas de alfa2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-DNS-insulina aspart, insulina NPH, insulina detemir, insulina suspensión en zinc e insulina glargina; péptidos inhibidores gástricos (Gastric Inhibitory Peptide - GIP); pramlintida; amilina o GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como exendina-4; inhibidores de SGLT2 tal como KGT-1251; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de la glucogenofosforilasa; antagonistas del receptor de glucagon; inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK - siglas en inglés); inhibidores de piruvatodeshidrogenasaquinasa (PDK - siglas en inglés); inhibidores de tirosina-quinasas (50 mg a 600 mg) tales como la quinasa del receptor de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluidos activadores de glucoquinasa; inhibidores de glucogenosintasaquinasa; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2 - siglas en inglés); inhibidores de IKK tal como salicilato de alta dosificación; inhibidores de JNK1; inhibidores de proteinaquinasa C-theta; agonistas beta

3 tal como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron, FMP825; inhibidores de aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; y otros inhibidores de DPP IV.

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

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

WO 2004/033427, WO 2004/011410, WO 2003/104208,
 WO 2003/104207, WO 2003/065983, WO 2003/059267,
 WO 2003/044009, WO 2003/044000, WO 2003/043999,
 WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093,
 WO 2001/090092, WO 2001/090091, WO 2001/090090,
 US 2007/049632, US 2006/148871, US 2006/025445,
 US 2006/004049, US 2005/277647, US 2005/261302,
 US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 y
 JP 2005/170939. Un representante de un inhibidor de 11 β -HSD1 a título
 de ejemplo es el compuesto:



así como sus sales.

Ejemplos de moduladores de la glucogenofosforilasa se describen en los documentos

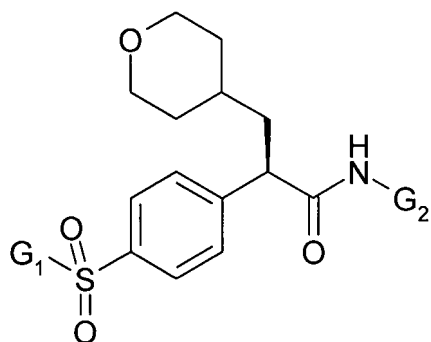
WO 2006/126695, WO 2006/082401, WO 2006/082400,
 WO 2006/059165, WO 2006/059164, WO 2006/059163,
 WO 2006/056815, WO 2006/055463, WO 2006/055462,
 WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722,
 WO 2005/085245, WO 2005/085194, WO 2005/073231,
 WO 2005/073230, WO 2005/073229, WO 2005/067932,
 WO 2005/020987, WO 2005/020986, WO 2005/020985,
 WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981,
 WO 2005/013975, WO 2005/012244, WO 2004/113345,
 WO 2004/104001, WO 2004/096768, WO 2004/092158,
 WO 2004/078743, WO 2004/072060, WO 2004/065356,
 WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416,
 WO 2004/007455, WO 2004/007437, WO 2003/104188,
 WO 2003/091213, WO 2003/084923, WO 2003/084922,
 WO 2003/074532, WO 2003/074531, WO 2003/074517,
 WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484,

WO 2003/072570, WO 2003/059910, WO 2003/037864,
 WO 2002/096864, WO 2002/020530, WO 2001/094300,
 WO 2000/123347, WO 1996/39384, WO 1996/39385, EP 1391460,
 EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824, EP 0978279,
 JP 2004196702, US 2004/002495, US 2003/195243 y US 5998463.

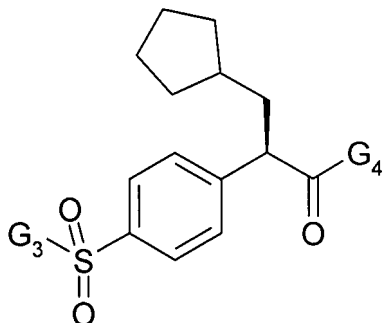
Ejemplos de activadores de glucoquinasa se describen en los documentos

WO 2007/017649, WO 2007/007910, WO 2007/007886,
 WO 2007/007042, WO 2007/007041, WO 2007/007040,
 WO 2007/006814, WO 2007/006761, WO 2007/006760,
 WO 2006/125972, WO 2006/125958, WO 2006/112549,
 WO 2006/059163, WO 2006/058923, WO 2006/049304,
 WO 2006/040529, WO 2006/040528, WO 2006/016194,
 WO 2006/016178, WO 2006/016174, WO 2005/121110,
 WO 2005/103021, WO 2005/095418, WO 2005/095417,
 WO 2005/090332, WO 2005/080360, WO 2005/080359,
 WO 2005/066145, WO 2005/063738, WO 2005/056530,
 WO 2005/054233, WO 2005/054200, WO 2005/049019,
 WO 2005/046139, WO 2005/045614, WO 2005/044801,
 WO 2004/081001, WO 2004/076420, WO 2004/072066,
 WO 2004/072031, WO 2004/063194, WO 2004/063179,
 WO 2004/052869, WO 2004/050645, WO 2004/031179,
 WO 2004/002481, WO 2003/095438, WO 2003/080585,
 WO 2003/055482, WO 2003/047626, WO 2003/015774,
 WO 2003/000267, WO 2003/000262, WO 2002/048106,
 WO 2002/046173, WO 2002/014312, WO 2002/008209,
 WO 2001/085707, WO 2001/085706, WO 2001/083478,
 WO 2001/083465, WO 2001/044216 y WO 2000/058293.

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



en donde G_1 significa ciclopropilo o ciclobutilo y G_2 significa 5-fluoro-tiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo o pirazin-2-ilo; y

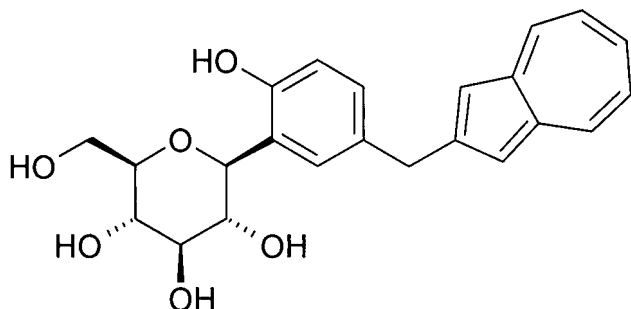


en donde G_3 significa metilo o etilo y G_4 significa tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo o pirazin-2-ilo, así como sus sales.

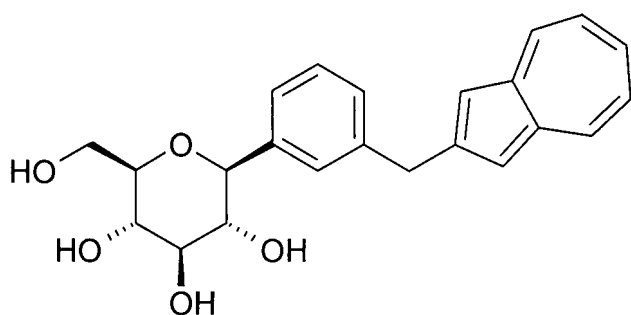
Ejemplos de inhibidores de SGLT1 o SGLT2 se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577, WO 2006/080421, WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224, WO 2006/054629, WO 2006/037537, WO 2006/035796, WO 2006/018150, WO 2006/008038, WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502, WO 2006/011469, WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429, WO 2005/095372, WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267, WO 2005/085265, WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566, WO 2005/012243, WO 2005/012242, WO 2005/012326, WO 2005/012318, WO 2005/011592, WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967, WO 2004/089966, WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790, WO 2004/052903, WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491, WO 2004/014932, WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836, WO 2003/080635, WO 2003/020737, WO 2003/011880, WO 2003/000712, WO 2002/098893, WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440, WO 2002/068439, WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192, WO 2002/036602, WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834, WO 2001/068660,

WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005247834, JP 2004359630, JP 2004196788, JP 2003012686 y US 2006/063722.

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

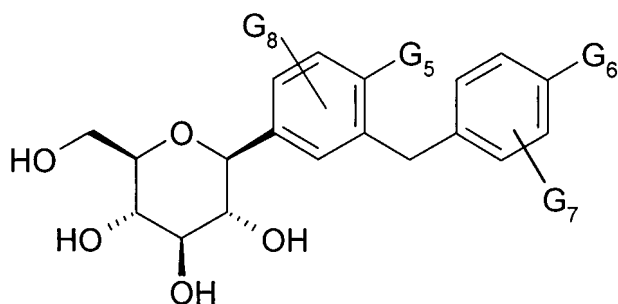


;



;

así como

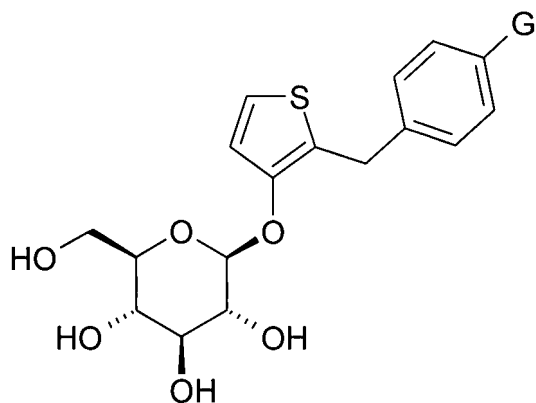


en donde G₅ y G₈, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; y

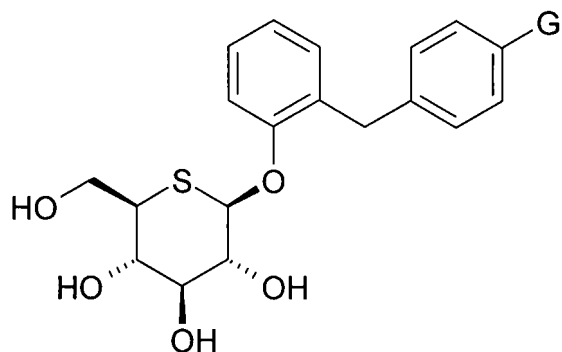
G₆ significa fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxiprop-2-iletinilo, 2-metoxiprop-2-iletinilo, 3-hidroxil-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi y N-acetilpiperidin-4-iloxi; y

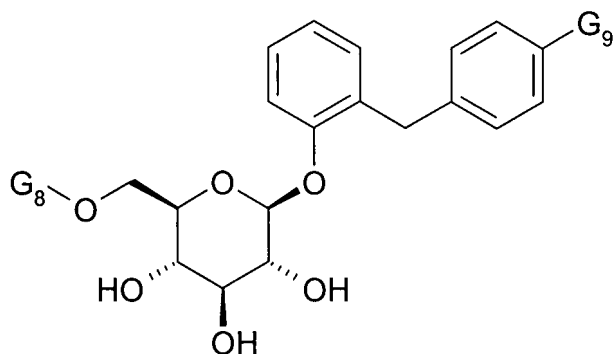
G₇ significa hidrógeno o fluoro;



en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi;

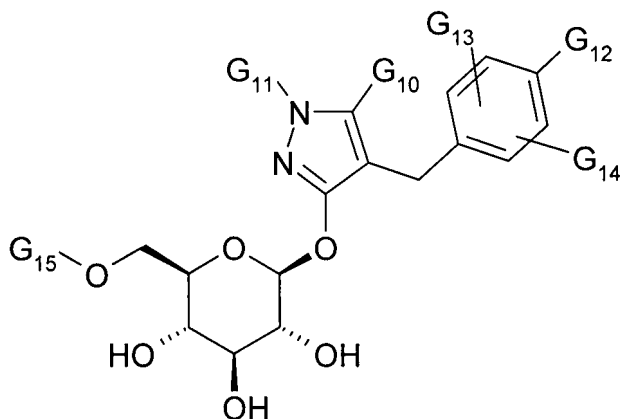


en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi;



en donde G_8 significa hidrógeno, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo y

G_9 significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi; así como



en donde significan:

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

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

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

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

G₁₅ hidrógeno, alcanoílo C₂₋₂₀, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o benzoílo.

Un ejemplo particularmente preferido de un participante en la combinación antidiabético es metformina en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg 1-2 veces al día, o metformina retardada en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o, preferiblemente, de 500 mg a 1000 mg 1-2 veces al día o de aproximadamente 500 mg a 2000 mg 1 vez al día. Otro ejemplo particularmente preferido es pioglitazona en una dosificación de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg ó 45 mg 1 vez al día. Otro ejemplo particularmente preferido es miglitol en una dosificación de aproximadamente 10 mg a 50 mg o de hasta 100 mg 1-3 veces al día.

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

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

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

Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la obesidad son sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima; dexfenfluramina; axoquina; antagonistas del receptor de cannabinoides 1 tal como el antagonista de CB1 rimonobant; antagonistas del receptor de MCH-1; agonistas del receptor de MC4;

antagonistas de NPY5 así como de NPY2; agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c tal como APD 356; inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de la esteroil CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS - siglas en inglés); agonistas del receptor CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina.

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

Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol y metoprolol; diuréticos tales como hidroclorotiazidas, clorotalidon, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamteren; inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs - siglas en inglés) tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan; glucósidos cardiacos tales como digoxina y digitoxina; bloqueadores alfa/beta combinados tal como carvedilol; péptidos natriuréticos de tipo B (BNP - siglas en inglés) y péptidos derivados de BNP y productos de fusión de BNP. Ejemplos particularmente preferidos son metoprolol en una dosificación de 50 mg a 200 mg al día, ramipril en una dosificación de 2,5 mg a 15 mg al día, valsartan en una dosificación de 80 a 160 mg al día, telmisartan en una dosificación de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg al día, eplererona en una dosificación de 25-100 mg, digoxina en una dosificación de 0,25 mg a 0,6 mg al día,

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

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

EJEMPLOS

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

La actividad de un inhibidor de DPPIV de acuerdo con la invención en la terapia de una pre-diabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa se puede verificar mediante estudios clínicos. En estudios de corta duración (p. ej. 2-4 semanas) se verifica el éxito del tratamiento, determinándose los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de sollicitación (ensayo oral de tolerancia a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) al final de la duración de la terapia de estudio y comparándose con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, el valor de fructosamina se determina antes y después de la terapia y se compara con el valor de partida y/o valor de placebo. Una caída significativa del nivel de glucosa en ayunas o no en ayunas confirma la actividad de la terapia. En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c, a saber mediante comparación con el valor de partida y/o con el valor del grupo de placebo. Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad del inhibidor de DPP IV en la terapia de la pre-diabetes.

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

Un tratamiento de pacientes con glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa (pre-diabetes) persigue también el objetivo de impedir la transición a una diabetes de tipo manifiesta. La actividad de una terapia puede investigarse en un estudio comparativo clínico, en el que pacientes de pre-diabetes son tratados a

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

Ejemplo 3: Tratamiento de una diabetes de tipo 2

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con los principios activos de acuerdo con la invención evita, junto a una mejora aguda de la situación del metabolismo de la glucosa, a largo plazo también un empeoramiento de la situación metabólica. Esto se puede observar cuando pacientes son tratados, a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos se presenta cuando no se observa o solamente se observa un ligero aumento de los valores de glucosa en ayunas y/o de HbA1c. Otra detección del éxito de la terapia se presenta cuando en el caso de un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con un principio activo de acuerdo con la invención o con una combinación de principios activos de acuerdo con la invención en comparación con pacientes que son tratados con otros medicamentos, se manifiesta un

empeoramiento de este tipo de la situación del metabolismo de la glucosa (p. ej. un aumento del valor de HbA1c hasta $>6,5\%$ ó $>7\%$), de manera que está indicada una terapia con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina o con otro principio antidiabético (p. ej. análogo de GLP-1).

Ejemplo 4: Tratamiento de una resistencia a la insulina

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

Ejemplo 5: Tratamiento de una hiper- o dislipidemia diabética

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

Ejemplo 6: Tratamiento de una hiperglicemia

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 1 día a 24 meses) se verifica el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglicemia mediante determinación de la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (p. ej. después de una comida o de un ensayo de sollicitación con oGTT o una comida definida).

Una caída significativa de estos valores de glucosa en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una hiperglicemia.

Ejemplo 7: **Tratamiento de una diabetes de gestación**

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

En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c (comparación con el valor de partida y con el grupo de placebo). Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad de un principio activo o combinación de principios activos en la terapia de una diabetes de gestación.

Ejemplo 8: **Tratamiento de mujeres con diabetes de gestación verificada**

Pacientes con una diabetes de gestación tienen después del embarazo un riesgo claramente incrementado de enfermar en épocas futuras de diabetes de tipo 2 manifiesta. Se puede realizar una terapia con el objetivo de impedir la transición a un tipo 2 manifiesto. Para este fin, mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores son tratadas a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 1-4 años) con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención o

con placebo o con una terapia no medicamentosa o con otros medicamentos. Durante y al término de la terapia se examina, mediante determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de solitación (p. ej. oGTT), cuantas pacientes han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta (nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dl y/o valor de 2h después de oGTT de >199 mg/dl). Una reducción significativa del número de pacientes que en el tratamiento con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención o con otra forma de terapia han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta, es un indicio de la actividad de un principio activo o de una combinación de principios activos para impedir una diabetes manifiesta en mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores.

Ejemplo 9: Prevención de complicaciones micro- o macrovasculares

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 o pre-diabetes con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención impide o disminuye complicaciones microvasculares (p. ej. neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (p. ej. infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular). Pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que son tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo se reconoce en el menor número de complicaciones individuales o de varias complicaciones reunidas. En el caso de episodios macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética se

recuenta el número con ayuda de la anamnesis y diferentes métodos de investigación. En el caso de la retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se establece mediante fotocopiado controlado por ordenador y evaluación del fondo del ojo u otros métodos oftalmológicos. En el caso de la neuropatía diabética, junto a la anamnesis y el examen clínico, p. ej. mediante diapasón calibrado, se puede realizar una medición de la velocidad conductora de los nervios. En relación con la nefropatía diabética se pueden verificar los siguientes parámetros antes del comienzo, en el transcurso y al término del estudio: secreción de albúmina, depuración de creatinina, valores de creatinina en el suero, tiempo hasta duplicar los valores de creatinina en el suero, tiempo hasta la necesidad de diálisis.

Ejemplo 10: **Tratamiento de un síndrome metabólico**

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

Ejemplo 11: **Comprimidos con película de inhibidor de DPPIV**

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

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

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

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

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

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

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

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia de actividad anti-diabética, metformina, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 y 100 mg) se puede combinar con diferentes dosificaciones de metformina, p. ej. con 500 mg, 850 mg ó 1000 mg de metformina como dosis individual en el caso de una dosis diaria total de metformina de 500 - 2850 mg, o con 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ó 2000 mg de metformina en forma retardada. La actividad clínica de una combinación de este tipo con metformina se verifica en un estudio clínico. Para

ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con metformina sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y metformina. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación de un inhibidor de DPP-IV con metformina conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o metformina sola.

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

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de la glitazona o tiazolidindionas (p. ej. pioglitazona o rosiglitazona), ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de pioglitazona (15 mg, 30 mg ó 45 mg) o de rosiglitazona (2 mg, 4 mg u 8 mg, administrados una vez o dos veces al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con rosiglitazona o pioglitazona se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con rosiglitazona o pioglitazona sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y rosiglitazona o pioglitazona. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con rosiglitazona o pioglitazona conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o rosiglitazona o pioglitazona sola.

Ejemplo 15: **Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV
- inhibidor de SGLT2**

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de

acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de los inhibidores de SGLT-2, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de un inhibidor de SGLT-2 (0,5 mg a 1000 mg). La actividad clínica de una combinación de este tipo con inhibidores de SGLT-2 se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un inhibidor de SGLT-2 solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y SGLT-2. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el inhibidor de SGLT-2 conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o el inhibidor de SGLT-2 solo.

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

En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con una pre-diabetes o con el síndrome metabólico se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia de actividad anti-hipertensiva eficaz, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) se puede combinar con diferentes dosificaciones de inhibidores de la ECA (p. ej. 2,5 mg a 15 mg de ramipril), antagonistas del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a 160 mg de telmisartan), bloqueadores beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol) o agentes diuréticos (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida). La actividad clínica de una combinación de este tipo con agentes antihipertensivos se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2

o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un agente antihipertensivo solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y agente antihipertensivo. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce el valor de glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del HbA1c al menos con la misma intensidad que el inhibidor de DPP-IV solo, y en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce la presión sanguínea arterial sistólica y/o diastólica al menos con la misma intensidad que el agente antihipertensivo solo.

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

En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con una pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con un reductor de lípidos / aumentador de HDL, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de estatinas (p. ej. 10 mg a 80 mg de atorvastatina ó 10 mg a 80 mg de simvastatina), de fibratos (p. ej. fenofibrato), de inhibidores de la absorción de colesterol, o con sustancias que aumentan HDL tales como inhibidores de CETP (p. ej. torcetrapib 10 mg a 120 mg una vez al día ó 120 mg dos veces al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con reductores de lípidos / aumentadores de HDL se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un reductor de lípidos / aumentador de HDL solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y reductor de lípidos / aumentador de HDL. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP IV con el reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye

el valor de glucosa en ayunas y/o de glucosa no en ayunas y/o de HbA1c al menos con la misma intensidad que el inhibidor de DPP-IV solo, y en que la combinación del inhibidor de DPP IV con un reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye el valor de colesterol total o de colesterol LDL o de triglicéridos en el plasma al menos con la misma intensidad o aumenta el valor de colesterol HDL al menos con la misma intensidad que el reductor de lípidos / aumentador de HDL solo.

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

En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardiaca aguda puede combinarse un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia que influye favorablemente sobre una insuficiencia cardiaca, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de inhibidores de la ECA (p. ej. 2,5 mg a 15 mg de ramipril), antagonistas del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a 160 mg de telmisartan), bloqueadores beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol), bloqueadores alfa/beta combinados (p. ej. 3,25 mg a 100 mg de carvedilol), diuréticos (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida), antagonistas del receptor mineralocorticoide (p. ej. 25 mg a 100 mg de eplerenona; y/o péptido natriurético de tipo B (BNP - siglas en inglés) (p. ej. 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min de nesiritida), uno de los péptidos derivados de BNP o de uno de los productos de fusión de BNP. La combinación a base de BNP e inhibidor de DPP-IV conduce a una concentración más elevada de BNP de longitud completa (1-32) in vivo.

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

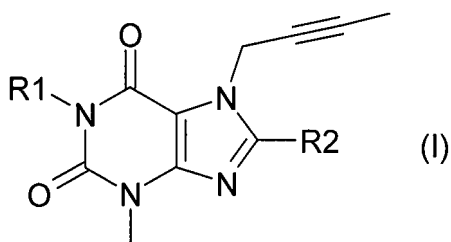
comparación con otra terapia, conduce a una mejora significativa de la situación clínica (mayor volumen cardiaco y/o retroceso de una obstrucción pulmonar, y/o retroceso de la presión pulmonar de Wedge, y/o reducción de la mortalidad condicionada por una insuficiencia cardiaca aguda).

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

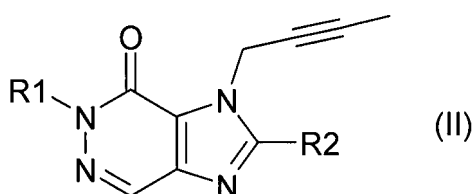
En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardiaca crónica se puede emplear un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención. Este tratamiento conduce a una mayor concentración de BNP endógeno de longitud completa (1-32) in vivo. La actividad clínica de esta terapia se verifica en estudios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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



o como de una de sus sales, caracterizado porque

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

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino, con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos; principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre; principios activos que reducen el nivel de lípidos en la sangre; principios activos que aumentan el nivel de HDL en la sangre; principios activos que reducen la presión sanguínea; y principios activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad.

2. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea.
3. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con un principio activo seleccionado de: metformina, sulfonilureas, nateglinida,

repaglinida, tiazolidinedionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II(BRA), beta bloqueadores, diuréticos, estatinas, fibratos, inhibidores de absorción de colesterol e inhibidores de proteína de transferencia de esteres de colesterol.

4. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con un principio activo seleccionado de: metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidinedionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II(BRA), beta bloqueadores y diuréticos.
5. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, metoprolol, amlodipino, ramipril, valsartan o telmisartan.
6. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizado por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.
7. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizado por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina.
8. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizado por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con telmisartan.
9. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con un principio activo seleccionado de: inhibidor ECA (por ejemplo 2.5 mg a 15 mg ramipril), receptor-antagonista-AT1 (por ejemplo, 50mg a 200mg metoprolol), y diurético (por ejemplo, 1.5mg a 25mg hidroclorotiazida).

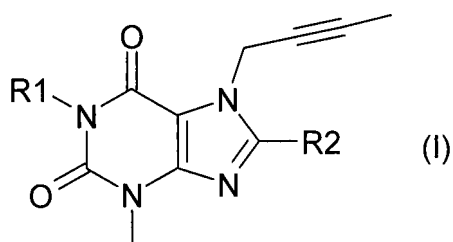
10. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con un principio activo seleccionado de: estatina (por ejemplo, 10mg a 80mg atorvastatina o 10mg a 80mg simvastatina), fibrato (por ejemplo, fenofibrato), inhibidores de absorción de colesterol e inhibidores de proteína de transferencia de esteres de colesterol (por ejemplo, torcetrapib 10mg a 120mg una vez al día 120mg dos veces al día).
11. Combinación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada por ser una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con un principio activo seleccionado de: inhibidor ECA (por ejemplo 2.5 mg a 15 mg ramipril), receptor-antagonista-AT1 (por ejemplo, 20mg a 160mg telmisartan), betabloqueador (por ejemplo, 50mg a 200mg metoprolol), combinación alfa/beta-bloqueador (por ejemplo, 3.25mg a 100mg carvedilol), diurético (por ejemplo, 12.5mg a 25mg hidroclorotiazida), antagonista del receptor de mineralocorticoides (por ejemplo, 25mg a 100mg eplerenona); y/o péptido natriuretico tipo B (BNP)(por ejemplo, 2µg/kg como un bolo seguido por 0.01µg/kg/min nesiritida), un péptido derivado de BNP o un producto de fusión de BNP.
12. La combinación de medicamentos según la reivindicación 7, donde la dosis de metformina es desde 300mg a 1000mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada con una dosis de 500mg a 1000mg una o dos veces al día o 500mg a 2000mg una vez al día.
13. La combinación de medicamentos según la reivindicación 7, donde la dosis de metformina es 500mg, 850mg o 1000mg metformina con una dosis sencilla con una dosis total diaria de 500-2850mg, o 500mg, 1000mg, 1500mg o 2000mg metformina en forma de liberación retardada.
14. Combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se selecciona entre:
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

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

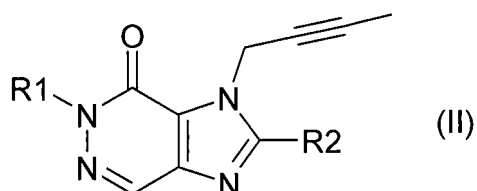
o una sal terapéuticamente activa del mismo

15. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis de 0.5mg a 50mg para administración oral, preferiblemente de 2.5mg a 50mg, particularmente de 0.5mg a 50mg (tal como, por ejemplo 0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg o 10mg) para administración oral.
16. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis de 0.5mg, 1mg, 2.5mg, o 5mg o 10mg.
17. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dosis oral del inhibidor de DPP IV es 5mg.

18. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de una combinación libre o combinación fija, por ejemplo una tableta o una cápsula.
19. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de preparaciones galénicas como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.
20. La combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde los inhibidores de DPP IV se formulan en formulaciones farmacéuticas junto con vehículos adecuados y / o diluyentes o excipientes adecuados, tales como por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes.
21. La combinación de medicamentos según la reivindicación 20, donde
Diluyentes apropiados incluyen almidón de maíz, o polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), manitol, almidón pregelatinizado o xilitol;
Aglutinantes aceptables incluyen copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida
Lubricantes aceptables incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio; y/o
Desintegrantes aceptables incluyen almidón de maíz o crospovidona.
22. Medio de aislamiento y conservación para islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque el medio para el refuerzo de la vitalidad y de la capacidad de secreción de las células contiene 1 nmol/l a 1 μ mol/l de un inhibidor de DPP IV.
23. Medio según la reivindicación 22, caracterizado porque la estructura del inhibidor de DPP IV se describe por la fórmula (I)



o la fórmula (II)



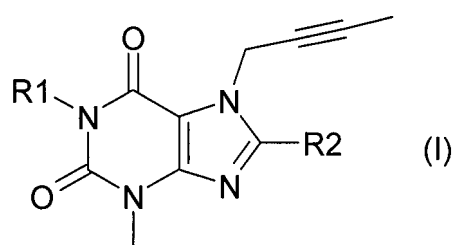
o una de sus sales, caracterizado porque

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

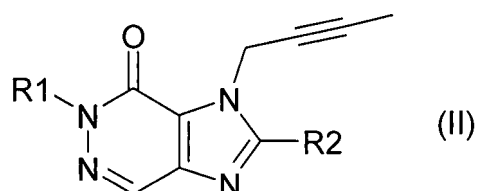
R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino.

24. Método para mejorar la vitalidad y la capacidad de secreción de Los islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque durante la fase de aislamiento y trasplante de los islotes de Langerhans o células beta a inhibidores DPP IV es añadido al medio de aislamiento y almacenaje en una concentración entre 1 nmol/l y 1 μ mol/l

25. Uso del inhibidor de DPP IV de fórmula (I)



o fórmula (II)



o una de sus sales, caracterizado porque

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

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

para preparar una combinación de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un principio activo seleccionado de cualquier otro antidiabético; principios activos que disminuyen el nivel de azúcar en la sangre; principios activos que disminuyen el nivel de lípidos en la sangre; principios activos que incrementan el nivel de HDL en la sangre; principios activos que disminuye la presión sanguínea; y principios activos que están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.

Resumen

COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS QUE INCLUYEN INHIBIDORES DE DPP IV

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

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

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

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

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

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

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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

PAGADO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Nº SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Ramón

1990 ENE - 11 A 11:44

CONFIRMA
DOCUMENTO DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

Mosquera

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

7-04-5133 *Paul*





REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

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

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

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

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

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

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppq.

ppq.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüttenberg
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

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

Amtsinspektor

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

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

a quienes conozco en persona.

56

2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
2227
2228
2229
2230
2231
2232
2233
2234
2235
2236
2237
2238
2239
2240
2241
2242
2243
2244
2245
2246
2247
2248
2249
2250
2251
2252
2253
2254
2255
2256
2257
2258
2259
2260
2261
2262
2263
2264
2265
2266
2267
2268
2269
2270
2271
2272
2273
2274
2275
2276
2277
2278
2279
2280
2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292
2293
2294
2295
2296
2297
2298
2299
2300
2301
2302
2303
2304
2305
2306
2307
2308
2309
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328
2329
2330
2331
2332
2333
2334
2335
2336
2337
2338
2339
2340
2341
2342
2343
2344
2345
2346
2347
2348
2349
2350
2351
2352
2353
2354
2355
2356
2357
2358
2359
2360
2361
2362
2363
2364
2365
2366
2367
2368
2369
2370
2371
2372
2373
2374
2375
2376
2377
2378
2379
2380
2381
2382
2383
2384
2385
2386
2387
2388
2389
2390
2391
2392
2393
2394
2395
2396
2397
2398
2399
2400
2401
2402
2403
2404
2405
2406
2407
2408
2409
2410
2411
2412
2413
2414
2415
2416
2417
2418
2419
2420
2421
2422
2423
2424
2425
2426
2427
2428
2429
2430
2431
2432
2433
2434
2435
2436
2437
2438
2439
2440
2441
2442
2443
2444
2445
2446
2447
2448
2449
2450
2451
2452
2453
2454
2455
2456
2457
2458
2459
2460
2461
2462
2463
2464
2465
2466
2467
2468
2469
2470
2471
2472
2473
2474
2475
2476
2477
2478
2479
2480
2481
2482
2483
2484
2485
2486
2487
2488
2489
2490
2491
2492
2493
2494
2495
2496
2497
2498
2499
2500
2501
2502
2503
2504
2505
2506
2507
2508
2509
2510
2511
2512
2513
2514
2515
2516
2517
2518
2519
2520
2521
2522
2523
2524
2525
2526
2527
2528
2529
2530
2531
2532
2533
2534
2535
2536
2537
2538
2539
2540
2541
2542
2543
2544
2545
2546
2547
2548
2549
2550
2551
2552
2553
2554
2555
2556
2557
2558
2559
2560
2561
2562
2563
2564
2565
2566
2567
2568
2569
2570
2571
2572
2573
2574
2575
2576
2577
2578
2579
2580
2581
2582
2583
2584
2585
2586
2587
2588
2589
2590
2591
2592
2593
2594
2595
2596
2597
2598
2599
2600
2601
2602
2603
2604
2605
2606
2607
2608
2609
2610
2611
2612
2613
2614
2615
2616
2617
2618
2619
2620
2621
2622
2623
2624
2625
2626
2627
2628
2629
2630
2631
2632
2633
2634
2635
2636
2637
2638
2639
2640
2641
2642
2643
2644
2645
2646
2647
2648
2649
2650
2651
2652
2653
2654
2655
2656
2657
2658
2659
2660
2661
2662
2663
2664
2665
2666
2667
2668
2669
2670
2671
2672
2673
2674
2675
2676
2677
2678
2679
2680
2681
2682
2683
2684
2685
2686
2687
2688
2689
2690
2691
2692
2693
2694
2695
2696
2697
2698
2699
2700
2701
2702
2703
27

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

910 E 1

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

2

57
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,---

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ANDRÉS VÁSQUEZ
DIRECTOR GENERAL DE LA
Firma Luz Andrés Vásquez
SECRETARÍA DE LA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

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

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE NEGOCIACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

001911

CUYA FIRMA AUTORIZA
DOCUMENTOS QUE SE
LAS FUNCIONES DE LA

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *Emilio Fernando*
Suarez Clemenencia de
Suarez
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Cc 4438019-17-71429
Cc 3545634-17-72335
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fernando
Suarez Clemenencia de Suarez



59

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0073286
		Bogotá D.C., Julio 24 de 2013 - 09:36:09

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250315	24/07/2013	14.258.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00
=====			

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-117646- -00020-0000
Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 13-183121- -00000-0000
Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

0020: 09255- 841-175-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

60



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0070904

Bogotá D.C., Julio 16 de 2013 - 17:18:27

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196846882	16/07/2013	16.920.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00020-0000

Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-183121- -00000-0000

Fecha: 2013-08-01 16:51:58 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

CQ20: 09255-841-175-4

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

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

Julio 16 de 2013 - 17:18:34