

MÉTODOS PARA TRATAR Y PREVENIR TRASTORNOS RENALES Y

TRASTORNOS DEL HÍGADO GRASO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 61/934.003, presentada el 31 de enero de 2014, y solicitud provisional de los EE. UU. núm. 61/948.882, presentada el 6 de marzo de 2014, que se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia.

10 CAMPO DE LA INVENCIÓN

- La presente invención se dirige a métodos para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, enfermedades renales; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a)
- 15 canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

- La presente invención se dirige, además, a métodos para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, trastornos del hígado graso (p. ej., NAFLD o NASH); los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de canagliflozina. La presente
- 20 invención se dirige, además, a métodos para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, trastornos del hígado graso (p. ej., NAFLD o NASH); los métodos comprenden administrar a un sujeto que necesita de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste o

consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB, o uno o más de agonistas del PPAR-gamma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los riñones son órganos en forma de frijol, que se encuentran cerca de la mitad de la espalda. Dentro de cada riñón hay aproximadamente un millón de estructuras diminutas denominadas nefronas que filtran la sangre. Estas eliminan los productos de desecho y el exceso de agua, que se convierten en orina. El daño a las nefronas representa una forma importante de enfermedad renal. Este daño puede
10 provocar la incapacidad de los riñones para eliminar los desechos. Algunos daños, por ejemplo, los daños relacionados con la hiperfiltración pueden manifestarse lentamente durante años, frecuentemente, sin síntomas obvios al principio.

 La 'hipótesis hiperfiltrante' implica que la demanda excesiva en una reserva renal limitada produce cambios adaptables y, en definitiva, patológicos en el riñón
15 que, finalmente, conducen al 'agotamiento de las nefronas'. Se especula que, a nivel de cada nefrona, la hiperfiltración es un vínculo precoz en la cadena de eventos que conducen de la hipertensión intraglomerular a la albuminuria y, posteriormente, a una menor tasa de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés). De acuerdo con esto, la hiperfiltración, representa, por lo tanto, un riesgo de lesión renal
20 posterior y podría clasificarse como una manifestación precoz de la patología renal denominada, frecuentemente, estadio hiperfiltrante. Esa hiperfiltración renal puede conducir a lesiones glomerulares precoces y a la microalbuminuria, que, a su vez, puede conducir a la macroalbuminuria y a la enfermedad renal en estadio terminal.

La influencia de la hiperfiltración en la disminución de la función renal ha sido evaluada muy exhaustivamente en receptores y donantes de trasplante renal, así como en pacientes con un solo riñón extirpado por enfermedad renal adquirida, pero, además, en pacientes con diabetes mellitus (Magee et al. Diabetologia 2009; 52: 691-697). En teoría, cualquier reducción en el número de nefronas funcionales conduce a la hiperfiltración glomerular adaptable, ya sea inducida genéticamente, quirúrgicamente o por enfermedad renal adquirida. Además, se ha demostrado que la hiperfiltración se manifiesta en ciertos estados patofisiológicos, incluso cuando la masa renal está intacta, por ejemplo, en la diabetes. Por lo tanto, existe una necesidad médica de intervenciones con una buena eficacia con respecto a la lesión renal hiperfiltrante.

La creatinina es un producto de descomposición del fosfato de creatina en el tejido muscular y, usualmente, se produce a una tasa constante en el cuerpo. La creatinina sérica es un indicador importante de la salud renal, porque es un subproducto del metabolismo muscular que los riñones excretan sin cambios y que puede medirse fácilmente. Los riñones son los que extraen mayormente la creatinina de la sangre, principalmente mediante filtración glomerular, pero, además, mediante secreción tubular proximal. La reabsorción tubular de la creatinina es escasa o nula. Si la filtración en los riñones es deficiente, aumentan los niveles de creatinina sanguínea. Por lo tanto, pueden usarse los niveles de creatinina sanguínea y urinaria para calcular la depuración de creatinina (CrCl, por sus siglas en inglés), lo que se correlaciona con la tasa de filtración glomerular

(GFR). Además, pueden usarse los niveles de creatinina sanguínea sola para estimar la GFR (eGFR). La GFR es clínicamente importante porque es una medición de la función renal. Puede efectuarse una estimación alternativa de la función renal cuando se interpreta la concentración sanguínea (plasma) de creatinina junto con la de urea. La relación de BUN a creatinina (relación de urea sanguínea a creatinina) puede indicar otros problemas además de los propios del riñón; por ejemplo, un nivel de urea elevado fuera de proporción con respecto a la creatinina puede indicar un problema pre-renal, como la reducción de volumen.

El aumento en el nivel de creatinina sanguínea se observa solamente con un daño marcado de las nefronas funcionales. El cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) brinda una estimación de la función renal. La eGFR puede calcularse con precisión mediante el uso de la concentración de creatinina sérica. Los intervalos de referencia típicos de los humanos para la creatinina sérica son de 0,5 a 1,0 mg/dL (aproximadamente 45-90 $\mu\text{mol/l}$) para mujeres y de 0,7 a 1,2 mg/dl (60-110 $\mu\text{mol/l}$) para hombres. La tendencia de los niveles de creatinina sérica en el tiempo es, generalmente, más importante que el nivel absoluto de creatinina.

Los niveles de creatinina pueden aumentar moderadamente cuando se administra un inhibidor de la ACE (ACEi) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (o bloqueador del receptor de la angiotensina, ARB). El uso concomitante de un inhibidor de la ACE y un ARB aumenta los niveles de creatinina a un mayor grado del que lograría individualmente cualquiera de los dos

fármacos. Con el uso de un inhibidor de la ACE o un ARB debería esperarse un aumento <30 %.

La albuminuria es un estado en el cual la albúmina está presente en la orina. En individuos sanos, la albúmina es filtrada por los riñones. Cuando los riñones no filtran adecuadamente las moléculas grandes (como la albúmina) de la orina, la albúmina se excreta por la orina y es, típicamente, un signo de daño renal o de ingesta excesiva de sal. La albuminuria puede presentarse, además, en pacientes con diabetes mellitus de larga duración, ya sea diabetes mellitus tipo I (1) o tipo II (2). La albúmina urinaria puede medirse mediante una tira reactiva o como medida directa de la cantidad de proteína excretada en el volumen total de orina recolectado durante un periodo de 24 horas.

La microalbuminuria se manifiesta cuando el riñón filtra pequeñas cantidades de albúmina en la orina, como resultado de una permeabilidad anormalmente alta a la albúmina en el glomérulo renal. La microalbuminuria, como un estado de nefropatía diabética, queda indicada cuando los niveles de albúmina urinaria están en el intervalo de 30 mg a 300 mg en un periodo de 24 horas.

Una medida alternativa de la microalbuminuria son los niveles de creatinina y la relación de albúmina a creatinina sérica. La relación albúmina/creatinina (ACR, por sus siglas en inglés) y la microalbuminuria se definen como $ACR \geq 3,5 \text{ mg/mmol}$ (mujeres) o $\geq 2,5 \text{ mg/mmol}$ (hombres) o, con ambas sustancias medidas en unidades de masa, como una ACR entre 30 μg de albúmina/mg creatinina y 300 μg de albúmina/mg de creatinina.

La microalbuminuria puede ser un importante marcador de pronóstico para el desarrollo y la progresión de enfermedades renales, especialmente, en pacientes con diabetes mellitus o hipertensión. La microalbuminuria es, además, un indicador de enfermedad cardiovascular subclínica, un marcador de
5 disfunción endotelial vascular y un factor de riesgo para la trombosis venosa.

La nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus y se caracteriza por albuminuria persistente y una disminución progresiva de la función renal. La hiperglicemia es un contribuyente
10 importante para la aparición y progresión de la nefropatía diabética.

La progresión clínica de la nefropatía diabética en pacientes con T1DM (diabetes mellitus tipo 1) está bien caracterizada. Inicialmente, se observa hiperfiltración acompañada por incrementos en la tasa de filtración glomerular (GFR) y un mayor flujo del plasma renal. Un meta-análisis descubrió que la presencia de
15 hiperfiltración en pacientes con T1DM aumentó el riesgo de desarrollar micro o macroalbuminuria a más del doble. Esta fase es seguida por reducciones en la GFR y el desarrollo de microalbuminuria, definida como la excreción de albúmina urinaria de ≥ 30 mg/día (o $20 \mu\text{g}/\text{min}$) y < 300 mg/24 h (o $< 200 \mu\text{g}/\text{min}$), que puede estar acompañada por aumentos en la presión sanguínea. Más adelante, en el progreso
20 de la enfermedad, mientras la GFR continúa en disminución, sigue la proteinuria franca (es decir, la macroalbuminuria), definida como la excreción de albúmina urinaria de > 300 mg/día y se asocia con un empeoramiento de la hipertensión.

Finalmente, progresa la ESKD (enfermedad renal en estadio terminal), lo que lleva a la necesidad de terapia de reemplazo renal.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), la progresión clínica es variable, debido, principalmente, a múltiples agresiones renales, que incluyen no solo la hiperglucemia, sino, además, patología vascular, lo que produce lesión renal isquémica. Sin embargo, otras características comunes que son propensas a contribuir a la lesión renal en pacientes con T2DM incluyen hiperfiltración a nivel de nefrona sola, glucotoxicidad tubular proximal y un estímulo para el crecimiento celular tubular como resultado del potenciamiento del transporte de glucosa acoplado a sodio hacia las células tubulares.

Los estudios han demostrado que la albuminuria es un biomarcador para predecir la progresión de la nefropatía diabética y es un factor de riesgo cardiovascular (CV). Cuando se comparan con pacientes con normo-albuminuria y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 90 mL/min/1,73 m², los pacientes con macroalbuminuria y eGFR < 60 mL/min/1,73 m² tuvieron un riesgo 5,9 veces mayor (95 % CI 3,5 frente a 10,2) de muerte cardiovascular y un riesgo 22,2 veces mayor (95 % CI 7,6 frente a 64,7) de experimentar ESKD, y los sujetos con macroalbuminuria y eGFR reducida (es decir, < 60 mL/min/1,73 m²) fueron casi 6 veces más propensos a experimentar un evento renal compuesto (es decir, muerte como resultado de enfermedad renal, necesidad de diálisis o trasplante, o duplicación de la creatinina sérica. Ver, por ejemplo, J Am Soc Nephrol 20(8):1813-1821, 2009. En el estudio RENAAL se demostró, además, un vínculo estrecho entre el grado de albuminuria y la enfermedad CV, lo que muestra que los pacientes con altos valores

iniciales de relación albúmina urinaria /creatinina (ACR) (≥ 3 g/g) tuvieron un riesgo 1,2 veces mayor (95 % CI, 1,54 frente a 2,38) de un infarto de miocardio (MI), accidente cerebrovascular, primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina inestable, revascularización coronaria o periférica, o muerte CV, y un riesgo 2,7 veces mayor (95 % CI, 1,94 frente a 3,75) de insuficiencia cardíaca en comparación con pacientes con una ACR $< 1,5$ g/g. Además, una mayor excreción urinaria de albúmina y una menor eGFR están asociadas independientemente con el riesgo de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con T2DM, sin evidencia de una interacción entre estos factores de riesgo. El aumento moderado de albuminuria ha sido asociado, además, con un aumento en la progresión de la enfermedad renal.

En resumen, la magnitud de albuminuria se correlaciona positivamente con el desarrollo de ESKD y con resultados CV adversos. Las reducciones en la albuminuria relacionadas con el tratamiento en pacientes con T2DM y albuminuria con el uso de agentes que actúan mediante un mecanismo hemodinámico (es decir, ACEi y ARB) se correlacionan con reducciones en la progresión de la nefropatía diabética y en la incidencia de resultados CV adversos. Por lo tanto, los agentes que actúan mediante un mecanismo hemodinámico único para reducir la albuminuria más allá de la que se observa con otros agentes antihipertensivos o antihiper glucémicos y que se adicionan a agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden ejercer efectos renoprotectores y, posiblemente, reducir los resultados CV adversos en la nefropatía diabética.

El hígado graso, conocido además como hepatopatía grasa (FLD, por sus siglas en inglés), es un estado reversible, en donde grandes vacuolas de grasa de

triglicéridos se acumulan en las células hepáticas por medio del proceso de esteatosis (es decir, retención anormal de lípidos dentro de una célula). La acumulación de grasa puede estar acompañada, además, por una inflamación hepática progresiva (hepatitis), denominada esteatohepatitis. Si se considera la
5 contribución del alcohol, el hígado graso puede denominarse esteatosis alcohólica o hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés), y las formas más graves, como la esteatohepatitis alcohólica (parte de la hepatopatía alcohólica) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés).

La hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) es una causa de un hígado
10 graso, que se manifiesta cuando la grasa se deposita (esteatosis) en el hígado. Se considera que la NAFLD cubre un espectro de la actividad de la enfermedad. Este espectro comienza como acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática). Un hígado puede permanecer graso sin perturbar la función hepática, pero si se varían los mecanismos y también pueden progresar posibles agresiones al hígado
15 para convertirse en NASH, un estado en el que la esteatosis se combina con inflamación y fibrosis. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma progresiva y grave de la NAFLD. En un período de 10 años, hasta el 20 % de los pacientes con NASH desarrollan cirrosis hepática y el 10 % sufre de muerte relacionada con hepatopatías. La causa exacta de la NAFLD todavía es desconocida;
20 sin embargo, se cree que la obesidad y la resistencia a la insulina juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad. Las razones y los mecanismos exactos por los cuales la enfermedad progresa de un estadio al siguiente no se conocen.

La NAFLD se ha vinculado a la resistencia a la insulina (IR) y al síndrome metabólico (MS). Dado que el sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés) desempeña un papel central en la resistencia a la insulina y, posteriormente, en la NAFLD y NASH, se ha propuesto como objetivo para el

5 tratamiento un intento de bloquear los efectos perjudiciales de la sobreexpresión del RAS. Si bien muchas posibles terapias ensayadas en la NASH se dirigen solo a las consecuencias de este estado, o tratan de “deshacerse” de la grasa excesiva, los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) pueden actuar como herramienta para corregir los diversos desequilibrios que actúan en armonía

10 en la NASH / NAFLD. De hecho, al inhibir el RAS, la vía de señalización de la insulina intracelular puede mejorarse, lo que da como resultado un mejor control de la proliferación del tejido adiposo y de producción de adipocina, así como niveles locales y sistémicos más equilibrados de diversas citocinas. Al mismo tiempo, al controlar el RAS local en el hígado, la fibrosis puede evitarse y el ciclo

15 que vincula la esteatosis con la necroinflamación se desacelera. (GEORGESCU, E.F., en Advances in Therapy, 2008, págs. 1141-1174, vol. 25, núm. 11)

Todavía existe una necesidad de terapias farmacéuticas para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, trastornos renales.

20 Todavía existe una necesidad de terapias farmacéuticas para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, trastornos del hígado graso, que incluyen, por ejemplo, NAFLD y NASH.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a métodos para tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, y/o prevenir, trastornos renales; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) 5 canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para (a) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, inducir la remisión de, o prevenir la microalbuminuria (niveles elevados de albúmina urinaria); (b) tratar, retrasar, desacelerar la progresión 10 de, o prevenir la macroalbuminuria; (c) reducir los niveles de albúmina urinaria; y/o (d) disminuir la relación albúmina/creatinina (ACR); los métodos comprenden administrar al sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

15 La presente invención se dirige, además, a métodos para disminuir los niveles de albúmina urinaria en, o más que, aproximadamente 30 %, preferentemente, en, o más que aproximadamente 50 %; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) 20 canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para disminuir los niveles de albúmina urinaria en un intervalo de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, preferentemente, en un intervalo de aproximadamente 30 % a

aproximadamente 70 %, con mayor preferencia, en un intervalo de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) canagliflozina y
5 (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para disminuir la relación albúmina/creatinina en orina en, o más que, aproximadamente 30 %, preferentemente en, o más que, aproximadamente 50 %, preferentemente, en, o más que aproximadamente 80 %; los métodos comprenden administrar a un sujeto
10 en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para disminuir los niveles de la relación albúmina/creatinina urinaria en un intervalo de
15 aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, preferentemente, en un intervalo de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, con mayor preferencia, en un intervalo de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retardar y/o tratar lesiones renales hiperfiltrantes; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retrasar o tratar un estado o trastorno seleccionado del grupo que consiste en nefropatía diabética hiperfiltrante, hiperfiltración renal,
10 hiperfiltración glomerular, hiperfiltración por aloinjerto renal, hiperfiltración compensatoria (p. ej., después de la reducción de la masa renal por cirugía), enfermedad renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retrasar o tratar la nefropatía diabética; los métodos comprenden
20 administrar a un sujeto en necesidad de estos, una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de o retardar la necesidad de una terapia de reemplazo renal (que incluye diálisis renal, trasplante de riñón, etc.) en un sujeto con nefropatía diabética; los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) 5 canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, o retardar la muerte renal en un sujeto con nefropatía diabética; los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 10 coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir la manifestación de un evento cardiovascular en un sujeto con nefropatía diabética; 15 los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para tratar, retrasar, 20 desacelerar la progresión de, y/o prevenir trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico

simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica); los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de canagliflozina.

La presente invención se dirige, además, a métodos para tratar, retrasar,
5 desacelerar la progresión de, y/o prevenir trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis
10 hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica); los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para tratar, retrasar,
15 desacelerar la progresión de, y/o prevenir trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis
20 hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica); los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más agonistas del PPAR-gamma.

La presente invención se dirige, además, a métodos para (a) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir el hígado graso alcohólico simple; (b) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica); (c) tratar, retrasar o
5 desacelerar la progresión de, o prevenir, la fibrosis hepática alcohólica; (d) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la cirrosis alcohólica; (e) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la NAFLD; (f) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, el hígado graso no alcohólico simple; (g) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la NASH; (h) tratar,
10 retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la fibrosis hepática no alcohólica; (i) y/o tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir la cirrosis no alcohólica; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, una cantidad terapéuticamente eficaz de canagliflozina.

La presente invención se dirige, además, a métodos para (a) tratar,
15 retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, el hígado graso alcohólico simple; (b) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica); (c) tratar, retrasar o desacelerar la progresión de, o prevenir, la fibrosis hepática alcohólica; (d) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la cirrosis
20 alcohólica; (e) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la NAFLD; (f) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, el hígado graso no alcohólico simple; (g) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la NASH; (h) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la

fibrosis hepática no alcohólica; (i) y/o tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir la cirrosis no alcohólica; el método comprende administrar al sujeto que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una combinación de (a)
5 canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para (a) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, el hígado graso alcohólico simple; (b) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica); (c)
10 tratar, retrasar o desacelerar la progresión de, o prevenir, la fibrosis hepática alcohólica; (d) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la cirrosis alcohólica; (e) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la NAFLD; (f) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, el hígado graso no alcohólico simple; (g) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o
15 prevenir, la NASH; (h) tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir, la fibrosis hepática no alcohólica; (i) y/o tratar, retrasar, desacelerar la progresión de, o prevenir la cirrosis no alcohólica; los métodos comprenden administrar al sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste o consiste esencialmente en una combinación de (a)
20 canagliflozina y (b) uno o más agonistas del PPAR-gamma.

En una modalidad adicional, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) canagliflozina, (b) uno o más inhibidores de la ACE o

uno o más ARB y (c) un portador farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada al mezclar (a) canagliflozina, (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB y (c) un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la invención se dirige, además, a un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar (a) canagliflozina, (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB y (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) canagliflozina, (b) uno o más agonistas del PPAR-gamma y (c) un portador farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada al mezclar (a) canagliflozina, (b) uno o más agonistas de PPAR-gamma y (c) un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la invención se dirige, además, a un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar (a) canagliflozina, (b) uno o más agonistas del PPAR-gamma y (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, la invención se dirige a un método para tratar trastornos renales (seleccionados del grupo que consiste en nivel elevado de albúmina urinaria, relación albúmina/creatinina elevada, microalbuminuria, macroalbuminuria, lesión hiperfiltrante renal, nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), hiperfiltración renal, hiperfiltración glomerular, hiperfiltración por aloinjerto renal, hiperfiltración

compensatoria, enfermedad renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad); el método comprende administrar a un sujeto que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste o consiste esencialmente en una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB, o una
5 composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

En una modalidad, la presente invención se dirige a la canagliflozina en combinación con uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB para usar como medicamento. En otra modalidad, la presente invención se dirige a la
10 canagliflozina en combinación con uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB para usar en el tratamiento de trastornos renales (tales como nivel elevado de albúmina urinaria, relación albúmina/creatinina elevada, microalbuminuria, macroalbuminuria, lesión hiperfiltrante renal, nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), hiperfiltración renal, hiperfiltración
15 glomerular, hiperfiltración por aloinjerto renal, hiperfiltración compensatoria, enfermedad renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad). En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición que comprende canagliflozina y uno o más inhibidores de ACE o uno o más ARB para tratar trastornos renales (tales como nivel elevado de albúmina urinaria,
20 relación albúmina/creatinina elevada, microalbuminuria, macroalbuminuria, lesión hiperfiltrante renal, nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), hiperfiltración renal, hiperfiltración glomerular, hiperfiltración

por aloinjerto renal, hiperfiltración compensatoria, enfermedad renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad).

Otro ejemplo de la invención es el uso de canagliflozina en combinación con
5 uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB en la preparación de un medicamento para tratar: (a) nivel elevado de albúmina urinaria, (b) relación albúmina/creatinina elevada, (c) microalbuminuria, (d) macroalbuminuria, (e) lesión hiperfiltrante renal, (f) nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), (g) hiperfiltración renal, (h) hiperfiltración
10 glomerular, (i) hiperfiltración por aloinjerto renal, (j) hiperfiltración compensatoria, (k) enfermedad renal crónica hiperfiltrante, (l) insuficiencia renal aguda hiperfiltrante o (m) obesidad); en un sujeto en necesidad de estos.

En otro ejemplo, la presente invención se dirige a canagliflozina en combinación con uno o más inhibidores de ACE o uno o más ARB en un método
15 para tratar trastornos renales (tales como nivel elevado de albúmina urinaria, relación albúmina/creatinina elevada, microalbuminuria, macroalbuminuria, lesión hiperfiltrante renal, nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), hiperfiltración renal, hiperfiltración glomerular, hiperfiltración por aloinjerto renal, hiperfiltración compensatoria, enfermedad
20 renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad).

En ciertas modalidades, la invención se dirige a un método para tratar trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso

alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; 5 preferentemente, NASH o NAFLD); el método comprende administrar a un sujeto que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de canaglifozina o una composición farmacéutica que comprende canagliflozinaa.

En ciertas modalidades, la invención se dirige a un método para tratar trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso 10 alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD); el método comprende administrar a un sujeto 15 que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

En ciertas modalidades, la invención se dirige a un método para tratar 20 trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no

alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD); el método comprende administrar a un sujeto que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una combinación de (a) canagliflozina y (b) uno o más agonistas del PPAR-gamma o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a canagliflozina para usar en el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD). En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición que comprende canagliflozina para el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD).

En otra modalidad, la presente invención se dirige a canagliflozina en combinación con uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB para usar en el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye

fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD). En otra modalidad, la presente
5 invención se dirige a una composición que comprende canagliflozina y uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB para el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD),
10 hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NAFLD o NASH).

En otra modalidad, la presente invención se dirige a canagliflozina en combinación con uno o más agonistas del PPAR-gamma para usar en el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a,
15 hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD). En otra modalidad, la presente
20 invención se dirige a una composición que comprende uno o más y canagliflozina agonistas PPAR-gamma para el tratamiento de trastornos del hígado graso (que incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), fibrosis hepática

alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), hígado
graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis
hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica; preferentemente, NASH o NAFLD).

Otro ejemplo de la invención es el uso de canaglifozina en la preparación
5 de un medicamento para tratar: (a) hígado graso alcohólico simple, (b)
esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c)
fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no
alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no
alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; o (i) cirrosis no alcohólica;
10 en un sujeto que necesita de este. En otro ejemplo, la presente invención se dirige
a canagliflozina en un método para (a) hígado graso alcohólico simple, (b)
esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c)
fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no
alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no
15 alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; o (l) cirrosis no alcohólica;
en un sujeto que necesita de este.

Otro ejemplo de la invención es el uso de canagliflozina en combinación
con uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB en la preparación de un
medicamento para tratar: (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis
20 alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática
alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD),
(f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH),
(h) fibrosis hepática no alcohólica; o (l) cirrosis no alcohólica; en un sujeto que

necesita de este. En otro ejemplo, la presente invención se dirige a canagliflozina en combinación con uno o más inhibidores de la ACE y/o uno o más ARB en un método para tratar (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD),
5 (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; o (i) cirrosis no alcohólica; en un sujeto que necesita de este.

Otro ejemplo de la invención es el uso de canagliflozina en combinación con
10 uno o más agonistas del PPAR-gamma en la preparación de un medicamento para tratar: (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (h) fibrosis
15 hepática no alcohólica; o (i) cirrosis no alcohólica; en un sujeto que necesita de este. En otro ejemplo, la presente invención se dirige a canagliflozina en combinación con uno o más agonistas del PPAR-gamma en métodos para tratar (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis
20 alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; o (i) cirrosis no alcohólica; en un sujeto en necesidad de estos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra la mediana del cambio porcentual en el tiempo desde el valor inicial de la relación albúmina/creatinina en el ensayo clínico CANVAS, en sujetos con microalbuminuria.

- 5 La Figura 2 ilustra la mediana del cambio porcentual en el tiempo desde el valor inicial de la relación albúmina/creatinina en el ensayo clínico CANVAS, en sujetos con macroalbuminuria.

La Figura 3 ilustra el cambio promedio en el tiempo de la eGFR (mL/min/1,73 m²) desde el valor inicial, independientemente de la medicación de
10 rescate, dentro de los 2 días de la última medicación de estudio en el ensayo clínico CANVAS.

La Figura 4 ilustra el cambio promedio en el tiempo de la eGFR (mL/min/1,73 m²) desde el valor inicial en el ensayo clínico DIA3004.

La Figura 5 ilustra el cambio promedio en el tiempo de eGFR
15 (mL/min/1,73 m²) desde el valor inicial, independientemente de la medicación de rescate, dentro de los 2 días de la última medicación de estudio en el ensayo clínico DIA3004.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retardar y/o tratar trastornos renales; los métodos comprenden administrar a un sujeto que necesita de este una cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia; en donde la coterapia comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retardar y/o tratar un trastorno del hígado graso seleccionado del grupo que consiste en (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; e (i) cirrosis no alcohólica; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos una cantidad terapéuticamente eficaz de canagliflozina.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir, desacelerar la progresión de, retardar y/o tratar un trastorno del hígado graso seleccionado del grupo que consiste en (a) hígado graso alcohólico simple, (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c) fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; e (i) cirrosis no alcohólica; los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, una

cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia; en donde la coterapia comprende, consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB.

La presente invención se dirige, además, a métodos para prevenir,
5 desacelerar la progresión de, retardar y/o tratar un trastorno del hígado graso
seleccionado del grupo que consiste en (a) hígado graso alcohólico simple, (b)
esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica), (c)
fibrosis hepática alcohólica, (d) cirrosis alcohólica, (e) hepatopatía grasa no
alcohólica (NAFLD), (f) hígado graso no alcohólico simple, (g) esteatohepatitis no
10 alcohólica (NASH), (h) fibrosis hepática no alcohólica; e (i) cirrosis no alcohólica;
los métodos comprenden administrar a un sujeto en necesidad de estos, una
cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia; en donde la coterapia comprende,
consiste en o consiste esencialmente en (a) canagliflozina y (b) uno o más
agonistas del PPAR-gamma.

15

En una modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de
estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta uno o más
síntomas de, cualquiera de lo siguiente:

- (a) diabetes mellitus (independientemente del tipo);
- 20 (b) enfermedad renal crónica (CKD);
- (c) insuficiencia renal aguda (ARF);
- (d) receptores de trasplante renal;
- (e) donantes de trasplante renal;

- (f) pacientes sometidos a nefrectomía unilateral total o parcial; o
- (g) síndrome nefrótico.

En una modalidad preferida de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus. En
5 otra modalidad, el sujeto en necesidad de estos ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2. En otra modalidad, el sujeto en necesidad de estos ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus tipo 1. En otra modalidad, el sujeto en necesidad de estos ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus tipo 2. En
10 otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos, ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico insuficiente. En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos, ha sido diagnosticado con, o presenta síntomas de, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

15

En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta síntomas de, otros tipos de diabetes mellitus, tales como, por ejemplo, diabetes juvenil de aparición en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)
20 o prediabetes. En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta síntomas de, prediabetes, niveles elevados de glucosa sanguínea o intolerancia a la glucosa. En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad

de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta síntomas de, síndrome metabólico (denominado además, síndrome X).

En una modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es un paciente cuya GFR medida es igual o mayor que aproximadamente
5 125 mL/min/1,73 m². En una modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es un paciente cuya GFR medida es igual o mayor que aproximadamente 140 mL/min/1,73 m².

En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de
10 estos, es:

(1) un individuo diagnosticado con una o más de los estados seleccionados del grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal; o

(2) un individuo que exhibe una, dos o más de las señales siguientes:

15 (a) una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica en ayunas mayor que aproximadamente 100 mg/dL, preferentemente, mayor que aproximadamente 125 mg/dL;

(b) una glucosa plasmática postprandial igual o mayor que aproximadamente 140 mg/dL;

20 (c) un valor de HbA1c igual o mayor que aproximadamente 6,0 %, preferentemente, igual o mayor que aproximadamente 6,5 %, preferentemente, igual o mayor que 7,0 %, preferentemente, igual o

mayor que aproximadamente 7,5 %, preferentemente, igual o mayor que aproximadamente 8,5 %; o

(3) un individuo en el que están presentes uno, dos, tres o más de los estados siguientes:

- 5 (a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos en sangre igual o mayor que aproximadamente 150 mg/dL,
- (c) niveles de colesterol HDL en sangre menores que aproximadamente 40 mg/dL en pacientes mujeres y menores que
- 10 aproximadamente 50 mg/dL en pacientes hombres,
- (d) una presión sanguínea sistólica igual o mayor que aproximadamente 17 kPa (130 mm Hg) y una presión sanguínea diastólica igual o mayor que aproximadamente 11 kPa (85 mm Hg),
- (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas igual o mayor que
- 15 aproximadamente 100 mg/dL; o

(4) un individuo con obesidad (un individuo con un BMI calculado mayor que aproximadamente 30, con mayor preferencia, un individuo con un BMI calculado mayor que aproximadamente 35), con mayor preferencia, un individuo con obesidad morbosa (un individuo con un BMI calculado mayor que aproximadamente 40 o con un BMI calculado mayor que 35 y una

20 comorbilidad, tal como diabetes mellitus o hipertensión).

En una modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta uno o más síntomas de, cualquiera de lo siguiente:

- (a) hígado graso alcohólico simple;
- 5 (b) esteatohepatitis alcohólica (ASH) (que incluye fibrosis hepática alcohólica);
- (c) fibrosis hepática alcohólica;
- (d) cirrosis alcohólica;
- (e) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD);
- (f) hígado graso no alcohólico simple;
- 10 (g) esteatohepatitis no alcohólica (NASH);
- (h) fibrosis hepática no alcohólica; o
- (i) cirrosis no alcohólica.

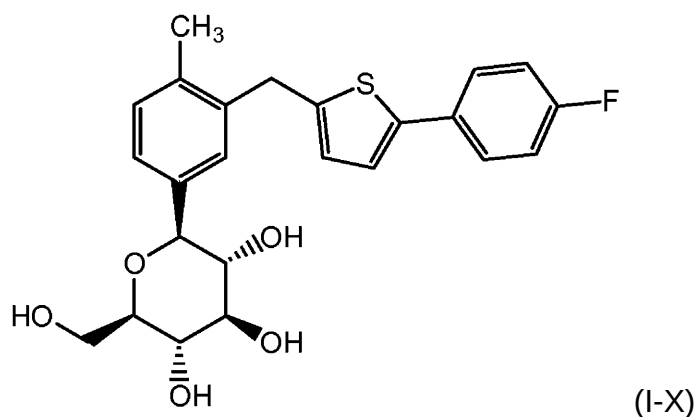
En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta uno o más
15 síntomas de, cualquiera de lo siguiente: (a) hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD); (b) hígado graso no alcohólico simple; (c) esteatohepatitis no alcohólica (NASH); (d) fibrosis hepática no alcohólica; o (e) cirrosis no alcohólica.

En otra modalidad de la presente invención, el sujeto en necesidad de estos es cualquier individuo diagnosticado con, o que presenta uno o más síntomas de,
20 cualquiera de lo siguiente: (a) NAFLD o (b) NASH.

DEFINICIONES

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “canagliflozina” significa un compuesto de fórmula (I-X)

5



o una forma hemihidratada cristalina del compuesto de fórmula (I-X). El compuesto de fórmula (I-X) exhibe una actividad inhibitoria contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como, por ejemplo, SGLT2; y puede prepararse de conformidad con el proceso que se describe en la publicación de patente de los EE. UU. núm. US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente descripción como referencia.

Como se usa en la presente descripción, el término “canagliflozina” incluye, además, una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Adicionalmente, el término “canagliflozina” incluye una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfo de estos. En una modalidad, el término “canagliflozina” puede significar la forma hemihidratada cristalina del compuesto de fórmula (I-X), como el que se describe en la patente WO 2008/069327, cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En una modalidad de la presente invención, la canagliflozina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg. En otra modalidad de la presente invención, la canagliflozina está en una cantidad en el

intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg. En otra modalidad de la presente invención, la canagliflozina se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg. En otra modalidad de la presente invención, la canagliflozina se administra en una cantidad de aproximadamente 300 mg.

5

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “inhibidor de la ACE” o “inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina” significa cualquier agente farmacéutico que inhibe la enzima de conversión de la angiotensina y, de esa manera, reduce la
10 tensión de los vasos sanguíneos y el volumen sanguíneo (es decir, dilatando los vasos sanguíneos), lo que, por consiguiente, reduce la presión sanguínea. Los inhibidores de la ACE pueden usarse para tratar: hipertensión, infarto agudo de miocardio (MI, ataque al corazón), insuficiencia cardíaca (p. ej., disfunción sistólica del ventrículo izquierdo), insuficiencia cardíaca congestiva, complicación
15 renal de la diabetes mellitus (p. ej., nefropatía diabética), insuficiencia renal crónica e implicaciones renales en la esclerosis sistémica.

Los inhibidores de la ACE pueden dividirse en tres grupos según su estructura molecular: (a) agentes que contienen sulfhidrilo, que incluyen, pero no se limitan a, alacepril, captopril (CAPOTEN®) y zofenopril; (b) agentes que contienen
20 dicarboxilato, que incluyen, pero no se limitan a, enalapril (VASOTEC®), ramipril (ALTACE®, PRILACE®, RAMACE®), quinapril (ACCUPRIL®), perindopril (COVERSYL®, ACEON®), lisinopril (PRINIVIL®, ZESTRIL®), benazepril (LOTENSIN®), imidapril (TANATRIL®, TANAPRESS®, CARDIPRIL®), zofenopril

(ZOFECARD®), trandolapril (MAVIK®, ODRIK®), moexipril (UNIVASC®), cilazapril, delapril, spirapril y temocapril; y (c) agentes que contienen fosfonato, que incluyen, pero no se limitan a, fosinopril (FOSITEN®, MONOPRIL®). Preferentemente, el inhibidor de la ACE se selecciona del grupo que consiste en benazepril, captopril, enalapril, imidapril, lisinopril y ramipril. Con mayor preferencia, el inhibidor de la ACE se selecciona del grupo que consiste en enalapril, imidapril, lisinopril y ramipril.

En una modalidad de la presente invención, el inhibidor de la ACE se selecciona del grupo que consiste en benazepril, captopril, enalapril, imidapril, lisinopril y ramipril. En otra modalidad de la presente invención, el inhibidor de la ACE se selecciona del grupo que consiste en enalapril, imidapril, lisinopril y ramipril.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “ARB” y “bloqueadores del receptor de la angiotensina” y “antagonistas del receptor de la angiotensina II” significa cualquier agente farmacéutico que modula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Más particularmente, los ARB bloquean la activación de los receptores AT1 de la angiotensina II, lo que se traduce, entre otras acciones, en vasodilatación (dilatación de los vasos sanguíneos), reducción de la secreción de vasopresina y reducción de la producción y secreción de aldosterona. El efecto combinado reduce la presión sanguínea. Los ARB pueden usarse para tratar: hipertensión, nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva.

Los ejemplos adecuados de ARB incluyen, pero no se limitan a, losartán (COZAAR®), irbesartán (APROVEL®, KARVEA®, AVAPRO®), olmesartán (BENICAR®), candesartán (BLOPRESS®, ATACAND®), valsartán (DIOVAN®),

telmisartán (MICARDIS®), azilsartán (EDARBI®) y eprosartán (TEVETAN®). Preferentemente, el ARB se selecciona del grupo que consiste en candesartán, irbesartán, losartán y valsartán. Con mayor preferencia, el ARB se selecciona del grupo que consiste en irbesartán y losartán.

- 5 En una modalidad de la presente invención, el ARB se selecciona del grupo que consiste en candesartán, irbesartán, losartán y valsartán. En otra modalidad de la presente invención, el ARB se selecciona del grupo que consiste en irbesartán y losartán.

 Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de
10 cualquier otra manera, el término “agonista del PPAR-gamma” significa cualquier agente farmacéutico que actúa como agonista del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR-gamma, por sus siglas en inglés), útiles en la reducción del nivel de azúcar sanguínea, reducción de triglicéridos, y similares. Un ejemplo adecuado incluye las tiazolidinedionas (TZD), usadas en el
15 tratamiento de, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 y otros trastornos que exhiben resistencia a la insulina.

 Los ejemplos adecuados de agonistas del PPAR-gamma incluyen, pero no se limitan a pioglitazona (ACTOS®), rivoglitazona, rosiglitazona (AVANDIA®), troglitazona, netoglitazona, ciglitazona, y similares. Preferentemente, el agonista
20 del PPAR-gamma se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona. Con mayor preferencia, el agonista del PPAR-gamma se selecciona del grupo que consiste en rosiglitazona y pioglitazona.

En una modalidad de la presente invención, el agonista del PPAR-gamma se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, troglitazona, netoglitazona y ciglitazona. En otra modalidad de la presente invención, el agonista del PPAR-gamma se selecciona del grupo que consiste en

5 pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá fácilmente que las cantidades y los regímenes de dosificación recomendados para inhibidores de la ACE, ARB y agonistas del PPAR-gamma conocidos y/o comercializados pueden

10 determinarse mediante la consulta de referencias apropiadas, tales como prospectos de fármacos, directrices de la FDA, la Physician's Desk Reference, y similares.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “trastornos renales” significa cualquier trastorno

15 relacionado con, o que afecta la, función renal y/o hiperfiltración renal. Los trastornos renales incluyen, pero no se limitan a, nivel elevado de albúmina urinaria, relación albúmina/creatinina elevada, microalbuminuria, macroalbuminuria, lesión hiperfiltrante renal, nefropatía diabética (que incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética hiperfiltrante), hiperfiltración renal, hiperfiltración glomerular, hiperfiltración

20 por aloinjerto renal, hiperfiltración compensatoria, enfermedad renal crónica hiperfiltrante, insuficiencia renal aguda hiperfiltrante y obesidad.

De acuerdo con las Guidelines for Screening and Diagnosis of Diabetic Kidney Disease, de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), National Kidney Foundation (NKF), la microalbuminuria se diagnostica en un sujeto (paciente) cuya relación albúmina-creatinina (ACR) está entre 30 mg/g y 300 mg/g; y la macroalbuminuria se diagnostica en un sujeto (paciente) cuya relación albúmina-creatinina (ACR) es mayor que 300 mg/g.

El término “hiperfiltración” se define como un aumento en la tasa de filtración de los glomérulos renales. En un aspecto, hiperfiltración se define como una tasa de filtración de riñón entero igual o mayor que aproximadamente 125 mL/min/1,73 m², especialmente, igual o mayor que aproximadamente 140 mL/min/1,73 m², medida con un método descrito más abajo en la presente descripción. La hiperfiltración puede definirse, además, como relacionada con una GFR absoluta mayor que aproximadamente el percentil 90, o aproximadamente el percentil 95, en la población estudiada después de ajustar por sexo, edad, peso, altura y el uso de inhibidores de la ACE o ARB (Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10,2337/dc11-0235).

El término “tasa de filtración glomerular (GFR)” se define como el volumen por unidad de tiempo de fluido filtrado desde los capilares glomerulares renales (riñón) hacia la cápsula de Bowman. Es indicativo de la función renal en general. La tasa de filtración glomerular (GFR) puede calcularse mediante la medición de cualquier sustancia química que tenga un nivel constante en la sangre y que se filtre libremente, pero que no sea reabsorbida ni secretada por los riñones. Por lo tanto, la tasa medida es la cantidad de la sustancia en la orina que se originó desde un volumen calculable

de sangre. Típicamente, la GFR se registra en unidades de volumen por tiempo, por ejemplo, mililitros por minuto, y puede usarse la fórmula siguiente:

$$GFR = \frac{(\text{Concentración en orina} \times \text{Volumen de orina})}{\text{Concentración en plasma}}$$

5

La GFR puede determinarse al inyectar inulina en el plasma. Dado que la inulina no es reabsorbida ni secretada por el riñón después de la filtración glomerular, su tasa de excreción es directamente proporcional a la tasa de filtración de agua y solutos a través del filtro glomerular. Un valor normal es: GFR=90-
10 125 mL/min/1,73 m², particularmente, 100-125 mL/min=1,73 m². Otros principios para determinar la GFR comprenden medir 51Cr-EDTA, [125I] iotalamato o iohexil.

La “tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)” se define como derivada en el cribado de valores de creatinina sérica basados en, por ejemplo, la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), la fórmula de
15 Cockcroft-Gault o la fórmula de la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), todas las cuales son conocidas en la materia. Los sujetos con función renal normal se definen con una eGFR igual o mayor que 90 mL/min. Los sujetos con leve deficiencia de la función renal se definen con una eGFR igual o mayor que 60 y menor que 90 mL/min). Los sujetos con insuficiencia moderada se definen con una
20 eGFR igual o mayor que 30 y menor que 60 mL/min). Los sujetos con insuficiencia grave se definen con una eGFR igual o mayor que 15 y menor que 30 mL/min.

El término “lesión renal hiperfiltrante” se define como una manifestación del daño renal causada, predominantemente, por hiperfiltración renal, que,

frecuentemente, es un vínculo precoz en la cadena de eventos hacia la lesión renal, y se reconoce que la hiperfiltración trabaja frecuentemente en combinación con otros factores de riesgo de enfermedad renal crónica en la patogénesis de la lesión renal.

El término “índice de masa corporal” o “BMI” (por sus siglas en inglés) de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de manera que las unidades del BMI son kg/m^2 . El término “con sobrepeso” se define como el estado en el cual el individuo adulto de origen europeo tiene un BMI mayor que 25 kg/m^2 y menor que 30 kg/m^2 . En pacientes de origen asiático el término “con sobrepeso” se define como el estado en el cual el individuo adulto tiene un BMI mayor que 23 kg/m^2 y menor que 25 kg/m^2 . Los términos “con sobrepeso” y “pre-obeso” se usan indistintamente.

El término “obesidad” se define como el estado en el cual el individuo adulto de origen europeo tiene un BMI igual o mayor que 30 kg/m^2 . De acuerdo con una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse de la manera siguiente: el término “obesidad clase I” es el estado en donde el BMI es igual o mayor que 30 kg/m^2 , pero menor que 35 kg/m^2 ; el término “obesidad clase II” es el estado en donde el BMI es igual o mayor que 35 kg/m^2 , pero menor que 40 kg/m^2 ; el término “obesidad clase III” es el estado en donde el BMI es igual o mayor que 40 kg/m^2 . En los pacientes de origen asiático, el término “obesidad” se define como el estado en donde el individuo adulto tiene un BMI igual o mayor que 25 kg/m^2 . La obesidad en los asiáticos puede clasificarse, además, por categorías de la manera siguiente: el término “obesidad clase I” es el estado en donde el BMI

es igual o mayor que 25 kg/m^2 , pero menor que 30 kg/m^2 ; el término “obesidad clase II” es el estado en donde el BMI es igual o mayor que 30 kg/m^2 .

El término “obesidad visceral” se define como el estado en donde se mide una relación de cintura a cadera mayor o igual que 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Ello define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de la prediabetes. El término “obesidad abdominal” se define, usualmente, como el estado en donde la circunferencia de la cintura es $>102 \text{ cm}$ o 40 pulgadas en hombres, y $>94 \text{ cm}$ o 35 pulgadas en mujeres (ver intervalos normales de poblaciones en, por ejemplo, el “Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). *Circulation* 2009; 120:1640-1645”).

El término “obesidad mórbida” se define en la presente descripción como un estado en el cual el individuo de origen europeo tiene un BMI >40 , o tiene un BMI >35 y una comorbilidad, tal como diabetes mellitus o hipertensión (ver World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: i-xii, 1-253).

El término “en ayunas” tiene el significado habitual como término médico.

El término “euglucemia” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal, mayor que 70 mg/dL ($3,89 \text{ mmol/L}$) y menor que 100 mg/dL ($5,6 \text{ mmol/L}$), y una concentración de glucosa postprandial a las 2 h menor que 140 mg/dL .

El término “hiperglucemia” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que 100 mg/dL ($5,6 \text{ mmol/L}$).

El término “hipoglucemia” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea por debajo del intervalo normal, particularmente, menor que 70 mg/dL (3,89 mmol/L).

El término “hiperglucemia postprandial” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración postprandial de glucosa sanguínea o glucosa sérica a las 2 horas mayor que 200 mg/dL (11,11 mmol/L).

El término “intolerancia a la glucosa sanguínea en ayunas” o “IFG” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas o glucosa sérica en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dL (es decir, 5,6 a 6,9 mmol/L). Un sujeto con “glucosa normal en ayunas” tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que 100 mg/dL, es decir, menor que 5,6 mmol/L.

El término “intolerancia a la glucosa” o “IGT” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración postprandial de glucosa sanguínea o glucosa sérica a las 2 horas mayor que 140 mg/dL (7,78 mmol/L) y menor que 200 mg/dL (11,11 mmol/L). La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración postprandial de glucosa sanguínea o glucosa sérica a las 2 horas puede medirse como el nivel de azúcar sanguínea en mg de glucosa por dL de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con “tolerancia normal a la glucosa” tiene una concentración postprandial de glucosa sanguínea o glucosa sérica a las 2 horas menor que 140 mg/dL (7,78 mmol/L).

El término “hiperinsulinemia” se define como el estado en el cual un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración en ayunas o postprandial de glucosa sanguínea o glucosa sérica por encima de la

normal, individuos delgados sin resistencia a la insulina, que tienen una relación de cintura a cadera $<1,0$ (para hombres) o $<0,8$ (para mujeres).

El término “resistencia a la insulina” se define como un estado en el que, para mantener el estado euglucémico, se requieren niveles circulantes de insulina en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa (Ford E S, et al. *JAMA*. (2002) 287:356-9). Un método para determinar la resistencia a la insulina es la prueba del clamp hiperinsulinémico-euglucémico. La relación de insulina a glucosa se determina en el ámbito de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Allí se comprueba la resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Bastante menos laboriosos que la prueba Clamp son los denominados modelos mínimos en los que, durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, se miden las concentraciones de insulina y glucosa sanguínea a intervalos fijos de tiempo, y de estos se calcula la resistencia a la insulina. Con este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

Como regla general, en la práctica clínica diaria se usan otros parámetros para evaluar la resistencia a la insulina. Preferentemente, se usa la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que mayores niveles de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con predisposición para el desarrollo de IGT, IFG o diabetes tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Usualmente, un paciente típico con resistencia a la insulina tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina,

esta es una indicación particularmente contundente de la presencia de prediabetes. Por lo tanto, puede ser que, para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto se traduzca en síntomas clínicos.

5 El término “prediabetes” es el estado en donde un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes tipo 2. La prediabetes extiende la definición de intolerancia a la glucosa para incluir individuos con glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo elevado normal de 100 mg/dL (J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) y de hiperinsulinemia en ayunas (concentración elevada de insulina
10 plasmática). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una grave amenaza para la salud se presenta en una declaración de posición titulada “The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”, publicada conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care 2002; 25:742-749). Los individuos propensos a
15 desarrollar resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los atributos siguientes: 1) sobrepeso u obesos, 2) alta presión sanguínea, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más familiares de 1er. grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes tipo 2.

El término “diabetes tipo 2” se define como el estado en el cual un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica en ayunas (es decir, sin
20 ingesta calórica durante 8 horas) mayor que 125 mg/dL (6,94 mmol/L) medida en un mínimo de dos ocasiones independientes. La medición de los valores de glucosa sanguínea es un procedimiento estándar en los análisis médicos de rutina. La diabetes tipo 2 se define, además, como el estado en el cual un sujeto tiene un

HbA1c igual o mayor que 6,5 %, una concentración de glucosa plasmática igual o mayor que 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), o una concentración aleatoria de glucosa igual o mayor que 200 mg/dL (11,1 mmol/L), en conjunción con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, al igual que en la mayoría de las pruebas de diagnóstico, un resultado de diabetes en una prueba de diagnóstico debe repetirse para descartar errores de laboratorio. La evaluación de HbA1c debe realizarse con el uso de un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado o trazable al ensayo de referencia Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Si se realiza un OGTT, el nivel de azúcar sanguínea de un diabético supera los 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmol/L) de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa en un estómago vacío. En una prueba de tolerancia a la glucosa, el paciente evaluado recibe por vía oral 75 g de glucosa después de un mínimo de 8 horas, típicamente, después de 10-12 horas, de ayuno, y el nivel de azúcar sanguínea se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar sanguínea antes de ingerir la glucosa está entre 60 y 110 mg por dL de plasma, menos de 200 mg por dL 1 hora después de ingerir la glucosa y menos de 140 mg por dL después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera tolerancia anormal a la glucosa.

El término “estadio tardío de diabetes mellitus tipo 2” incluye pacientes con diabetes de muchos años de duración, fracaso a fármacos secundarios, indicación para terapia insulínica y posible progresión a complicaciones micro y

macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término “diabetes tipo 1” se define como el estado en el cual un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad contra células beta pancreáticas (es decir, 5 detección de autoanticuerpos circulantes de células de islotes [“diabetes mellitus tipo 1A”] al menos uno de: GAD65 [ácido glutámico descarboxilasa 65], ICA [citoplasma de células de islotes], IA-2 [dominio intracitoplasmático de la proteína de tipo tirosina fosfatasa IA-2], ZnT8 [transportador de zinc 8] o anti-insulina; u otros signos de autoinmunidad sin la presencia de autoanticuerpos circulantes 10 típicos [diabetes tipo 1B], es decir, detectados mediante biopsia o imagen pancreática), una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica en ayunas (es decir, sin ingesta calórica durante 8 horas) mayor que 125 mg/dL (6,94 mmol/L). La diabetes tipo 1 se define, además, como el estado en el cual un sujeto tiene, en presencia de autoinmunidad contra células beta pancreáticas, un 15 HbA1c igual o mayor que 6,5 % y una glucosa en plasma a las 2 horas igual o mayor que 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), o una concentración aleatoria de glucosa igual o mayor que 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en conjunción con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hipeglucémica. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, al igual que en la 20 mayoría de las pruebas de diagnóstico, un resultado de diabetes en una prueba de diagnóstico debe repetirse para descartar errores de laboratorio. La medición de los valores de glucosa sanguínea es un procedimiento estándar en los análisis médicos de rutina. La evaluación de HbA1c debe realizarse con el uso de un

método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado o trazable al ensayo de referencia Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Si se realiza un OGTT, el nivel de azúcar sanguínea de un diabético supera los 200 mg de glucosa por dL (11,1 mmol/L) de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa en un estómago vacío, en presencia de autoinmunidad contra células beta pancreáticas. En una prueba de tolerancia a la glucosa, el paciente evaluado recibe 75 g de glucosa por vía oral después de un mínimo de 8 horas, típicamente, 10-12 horas, de ayuno, y el nivel de azúcar sanguínea se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. Típicamente, está presente una predisposición genética (p. ej., HLA, INS VNTR y PTPN22), pero este no es siempre el caso.

El término “MODY” (“diabetes juvenil de aparición en la madurez”) describe una forma monogénica de diabetes que, según los efectos génicos, se divide en variantes de MODY, por ejemplo, MODY 1,2,3,4 etc.

El término “LADA” (“diabetes autoinmune latente del adulto”) se refiere a pacientes que tienen un diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2, pero a quienes se les detecta autoinmunidad contra células beta pancreáticas.

El término “HbA1c” se refiere al producto de una glicosilación no enzimática de la cadena de hemoglobina B. Su determinación es muy conocida por alguien con experiencia en la materia. En el seguimiento del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c es de una importancia excepcional. Como su producción depende, esencialmente, del nivel de azúcar sanguínea y de la vida de los eritrocitos, el HbA1c, en el sentido de una “memoria de azúcar sanguínea”, refleja el

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

En el ámbito de la presente invención, el término “control glucémico
10 insuficiente” o “control glucémico inadecuado” significa un estado en donde los pacientes muestran valores de HbA1c por encima de 6,5 %, particularmente, por encima de 7,0 %, aún con mayor preferencia, por encima de 7,5 %, especialmente, por encima de 8 %.

El “síndrome metabólico”, denominado, además, “síndrome X” (cuando se
15 usa en el contexto de un trastorno metabólico), denominado, además, “síndrome dismetabólico”, es un síndrome complejo en el que la característica cardinal es la resistencia a la insulina (Laaksonen D E, et al. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7). De acuerdo con las guías ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,
20 Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497), se realiza el diagnóstico del síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura mayor que aproximadamente 102 cm o 40 pulgadas en hombres, y mayor que aproximadamente 94 cm o 35 pulgadas en mujeres;
2. Triglicéridos igual o mayor que aproximadamente 150 mg/dL;
- 5 3. Colesterol HDL menor que aproximadamente 40 mg/dL en hombres y menor que aproximadamente 50 en mujeres;
4. Presión sanguínea igual o mayor que aproximadamente 17/11 kPa (130/85 mm Hg) (SBP igual o mayor que aproximadamente 130 o DBP igual o mayor que aproximadamente 85);
- 10 5. Glucosa sanguínea en ayunas igual o mayor que aproximadamente 100 mg/dL.

De acuerdo con una definición de uso común, se diagnostica hipertensión si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede un valor de 19 kPa (140 mm Hg) y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede un valor de 12 kPa (90 mm Hg). Si un

15 paciente padece de diabetes manifiesta, se recomienda, actualmente, que la presión sanguínea sistólica se reduzca a un nivel por debajo de 17 kPa (130 mm Hg) y la presión sanguínea diastólica disminuya por debajo de 11 kPa (80 mm Hg).

Las definiciones de NODAT (aparición de diabetes después del trasplante) y PTMS (síndrome metabólico postrasplante) siguen de cerca los criterios diagnósticos

20 de la American Diabetes Association para la diabetes tipo 2, y los de la International Diabetes Federation (IDF) y American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute para el síndrome metabólico. NODAT y/o PTMS están asociados con un mayor riesgo de enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo del

injerto, infección y muerte. Se ha identificado una serie de factores predictivos como posibles factores de riesgo relacionados con NODAT y/o PTMS, que incluyen una mayor edad al momento del trasplante, sexo masculino, índice de masa corporal previo al trasplante, diabetes previa al trasplante e inmunosupresión.

5 El término “diabetes gestacional” (diabetes del embarazo) representa una forma de diabetes que se desarrolla durante el embarazo y, usualmente, cesa inmediatamente después del nacimiento. La diabetes gestacional se diagnostica mediante una prueba de detección realizada entre las semanas 24 y 28 de embarazo, pero podría efectuarse en cualquier momento durante el embarazo,
10 particularmente, si se ha diagnosticado diabetes gestacional previa. Usualmente, es una prueba simple, en la que el nivel de azúcar sanguínea se mide, por ejemplo, una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este nivel es mayor que 140 mg/dL, se sospecha de diabetes gestacional. La confirmación definitiva puede obtenerse mediante un ensayo estándar de
15 tolerancia a la glucosa, por ejemplo, con 75 g de glucosa; que sirve, además, como ensayo de diagnóstico en ausencia de la exposición a 50 g.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “trastorno del hígado graso” significa cualquier
20 enfermedad, trastorno o estado caracterizado por la acumulación de grasa (p. ej., triglicéridos) en las células hepáticas. Los trastornos del hígado graso incluyen enfermedades, trastornos y estados hepáticos alcohólicos; y enfermedades, trastornos y estados hepáticos no alcohólicos.

La hepatopatía alcohólica (denominada, además, lesión hepática alcohólica) es una enfermedad causada por la acumulación de grasa en las células hepáticas como resultado de la ingesta de alcohol. Los ejemplos de trastornos hepáticos alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, y similares; en donde la esteatohepatitis alcohólica se conoce, además, como hepatitis grasa alcohólica e incluye fibrosis hepática alcohólica.

La hepatopatía grasa no alcohólica es una enfermedad con deposición de grasa en el hígado, que se presenta en pacientes cuya ingesta de alcohol no es suficiente para causar lesiones hepáticas, excepto en casos de etiología conocida, tales como hepatitis vírica y hepatitis autoinmune. Los ejemplos de trastornos hepáticos no alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica, cirrosis no alcohólica, y similares. El hígado graso no alcohólico simple es una enfermedad solo con deposición de grasa en las células hepáticas. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una enfermedad con cambio del hígado graso, junto con inflamación, necrosis, dilatación y fibrosis de células hepáticas, similar a la esteatohepatitis alcohólica, e incluye, además, fibrosis hepática no alcohólica. La fibrosis hepática no alcohólica es una enfermedad con fibrosis avanzada en tejidos hepáticos, junto con la producción y acumulación excesiva de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. La cirrosis no alcohólica es una enfermedad con estructura lobular hepática reconstruida como resultado de fibrosis avanzada.

En una modalidad de la presente invención, el trastorno del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en trastornos, enfermedades y estados del hígado graso alcohólico. En otra modalidad de la presente invención, el trastorno del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en hígado graso alcohólico simple, esteatohepatitis alcohólica (ASH), fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, y similares.

En una modalidad de la presente invención, el trastorno del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en trastornos, enfermedades y estados del hígado graso no alcohólico. En otra modalidad de la presente invención, el trastorno del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en hígado graso no alcohólico simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática no alcohólica y cirrosis no alcohólica. En otra modalidad de la presente invención, el trastorno del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en NAFLD y NASH.

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares, incluyen el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano) con el propósito de combatir una enfermedad, estado o trastorno. Los términos “tratar” y “tratamiento” incluyen la administración de uno o

más compuestos o una o más composiciones farmacéuticas como las que se describen en la presente descripción para (a) aliviar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, estado o trastorno; (b) prevenir la aparición de uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, estado o trastorno; y/o (c) 5 eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, estado o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, los términos “retrasar la progresión de” y “desacelerar la progresión de” incluyen (a) retrasar o desacelerar el desarrollo de uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, estado o trastorno; (b) retrasar o 10 desacelerar el desarrollo de uno o más síntomas o complicaciones nuevos/adicionales de la enfermedad, estado o trastorno; y/o (c) retrasar o desacelerar la progresión de la enfermedad, estado o trastorno hacia una etapa posterior o forma más grave de la enfermedad, estado o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra 15 manera, los términos “prevenir” y “prevención” incluyen (a) reducir la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducir la gravedad de uno o más síntomas; (c) retrasar, desacelerar o evitar el desarrollo de uno o más síntomas adicionales; y/o (d) retrasar, desacelerar o evitar el desarrollo del trastorno, enfermedad o estado hacia una etapa posterior o forma más grave.

20

El experto en la materia reconocerá que, en donde la presente invención se relaciona con métodos de prevención, un sujeto que necesite de estos (es decir, un sujeto que necesite prevención) incluye cualquier sujeto o paciente

(preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o estado a prevenir. Además, un sujeto que necesite de estos puede ser, además, un sujeto (preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o estado a prevenir, pero que el médico, especialista clínico o algún otro profesional médico considera que está en riesgo de desarrollar el trastorno, enfermedad o estado. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un desorden, enfermedad o afección (y, por lo tanto, tener necesidad de tratamiento de prevención o preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluidos, pero no limitados a, el historial familiar, predisposición, desórdenes o afecciones coexistentes (comórbidos), exámenes genéticos, y lo similar.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente descripción, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

Cuando la presente invención se dirige a coterapia o terapia de combinación, que comprende la administración de (a) canagliflozina y (b) uno o más inhibidores de la ACE o un ARB o uno o más agonistas del PPAR-gamma, “cantidad terapéuticamente eficaz” significa esa cantidad de la combinación de agentes administrados conjuntamente, de manera que el efecto combinado provoca la

respuesta medicinal o biológica deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de coterapia que comprende la administración de (a) canagliflozina y (b) un inhibidor de la ACE, sería la cantidad de (a) canagliflozina y (b) inhibidor de la ACE que cuando se administran juntos o secuencialmente, tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, una persona con experiencia en la materia reconocerá que, en el caso de la coterapia con una cantidad terapéuticamente eficaz, la cantidad de (a) canagliflozina y/o la cantidad de (b) inhibidor de la ACE administrados individualmente puede ser o no puede ser terapéuticamente eficaz.

Las dosis óptimas (de canagliflozina, inhibidor de la ACE, ARB, agonista del PPAR-gamma, o coterapia que comprende canagliflozina y uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB o uno o más agonistas del PPAR-gamma) a administrar pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la materia, y varían con, por ejemplo, el modo de administración, la fortaleza de la preparación y el avance del estado de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se trata, que incluyen la edad, el peso, la dieta del paciente y la hora de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

Como se usa en la presente descripción, el término “composición” abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como además cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente descripción no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente descripción se dirigen al valor real dado y además se dirigen a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente descripción se mencionan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se menciona un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino más bien incluye el intervalo completo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier otra cantidad o intervalo en este.

15

La filtración renal y la reabsorción de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, al estado estacionario de la concentración de glucosa plasmática y, por lo tanto, puede servir como objetivo antidiabético. La reabsorción de la glucosa filtrada a través de células epiteliales del riñón tiene lugar por medio de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT, por sus siglas en inglés) localizados en las membranas de borde en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio. Hay al menos 3 isoformas de SGLT que difieren en su patrón de expresión, así como en sus propiedades fisicoquímicas. Los SGLT2 se

20

expresan casi exclusivamente en el riñón, mientras que los SGLT1 se expresan, además, en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo cardíaco y esquelético. Se ha descubierto que los SGLT3 son sensores de glucosa en las células intersticiales del intestino sin funciones de transporte. Es posible que otros genes
5 relacionados, pero aún no caracterizados, puedan contribuir aún más a la reabsorción de la glucosa renal. En la normoglucemia, la glucosa es completamente reabsorbida por SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de reabsorción del riñón se satura a concentraciones de glucosa mayores que 10 mM, lo que da lugar a la glucosuria (“diabetes mellitus”). Esta concentración umbral puede reducirse por
10 medio de la inhibición de los SGLT2. En experimentos con el inhibidor de SGLT floricina se ha demostrado que la inhibición de SGLT inhibe parcialmente la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, lo que conduce a una disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea y a la glucosuria.

En una modalidad, un sujeto en el contexto de la presente invención es un
15 individuo que presenta hiperfiltración renal o está en riesgo de desarrollar hiperfiltración renal. Ese sujeto es, por ejemplo, un individuo diagnosticado con, o que presenta, diabetes mellitus (ver, por ejemplo, Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235). Ese sujeto es, por ejemplo, un individuo diagnosticado con, o que presenta, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo
20 2, MODY, LADA, prediabetes, obesidad, uro/nefropatía obstructiva congénita o adquirida, enfermedad renal crónica (CKD) y/o insuficiencia renal aguda (ARF). Tal paciente es, además, por ejemplo, un receptor de trasplante renal, un donante de trasplante renal o un paciente sometido a nefrectomía unilateral total o parcial.

En otra modalidad, un sujeto en el contexto de la presente invención es un individuo que tiene una tasa de filtración glomerular (GFR) igual o mayor que 125 mL/min/1,73 m². En un aspecto adicional, un sujeto en el contexto de la presente invención es un individuo que tiene una GFR igual o mayor que 140 mL/min/1,73 m². La GFR del individuo se mide por medio de un método conocido en la materia o como se describe en la presente descripción.

En una modalidad, el sujeto es un individuo diagnosticado con diabetes mellitus tipo 1. En otra modalidad, el sujeto es un individuo diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2, MODY, LADA o prediabetes. En una modalidad, el sujeto:

(1) es un individuo diagnosticado con uno o más de los estados seleccionados del grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal; o

(2) es de una persona que muestra una, dos o más de las señales siguientes:

(a) una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica en ayunas mayor que aproximadamente 100 mg/dL, particularmente, mayor que aproximadamente 125 mg/dL;

(b) una glucosa postprandial plasmática igual o mayor que 140 mg/dL;

(c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,0 %, particularmente, igual a o mayor que 6,5 %, particularmente, igual a o mayor que 8,0 %;

(3) es un individuo, en el que están presentes uno, dos, tres o más de los estados siguientes:

(a) obesidad, obesidad visceral y/o obesidad abdominal,

(b) nivel de triglicéridos en sangre $\geq$ 150 mg/dL

(c) nivel de colesterol HDL en sangre <40 mg/dL en mujeres pacientes y <50 mg/dL en pacientes hombres,

(d) una presión sanguínea sistólica ≥ 17 kPa (130 mm Hg) y una presión sanguínea diastólica ≥ 11 kPa (85 mm Hg),

5 (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 100 mg/dL; o

(4) es un individuo con obesidad (preferentemente, obesidad mórbida).

Mediante la administración de la composición farmacéutica de conformidad con ciertas modalidades de la invención y, particularmente, en vista
10 de la actividad inhibidora de la canagliflozina por parte de los SGLT2, se excreta un exceso de glucosa sanguínea a través de la orina del paciente, de manera que no puede producirse ganancia de peso ni incluso una reducción en el peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de conformidad con esta invención es, ventajosamente, adecuado en pacientes en necesidad de ese
15 tratamiento o profilaxis, que han sido diagnosticados con uno o más de los estados seleccionados del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, particularmente, obesidad clase I, obesidad clase II, obesidad clase III, obesidad mórbida, obesidad visceral y obesidad abdominal. Además, un tratamiento o profilaxis de conformidad con esta invención es, ventajosamente, adecuado en
20 sujetos en los que, preferentemente, debe evitarse un aumento de peso.

Además, el método y/o el uso de acuerdo con esta invención es, ventajosamente, aplicable en sujetos que muestran una, dos o más de las señales siguientes:

(a) una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica en ayunas mayor que aproximadamente 100 mg/dL, particularmente, mayor que aproximadamente 125 mg/dL;

(b) un plasma de glucosa postprandial igual o mayor que 140 mg/dL;

5 (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,0 %, igual o mayor que 6,5 %, igual o mayor que 7,0 %, igual o mayor que 7,5 % o igual o mayor que 8,0 %.

Los métodos y usos de conformidad con la presente invención pueden ser particularmente ventajosos en sujetos tratados previamente con un medicamento antidiabético y que tienen un riesgo de desarrollar hiperfiltración o que son
10 diagnosticados con hiperfiltración. Los métodos y usos de conformidad con la presente invención pueden ser particularmente ventajosos, además, en sujetos tratados previamente con un medicamento antidiabético y que tienen un riesgo de desarrollar nefropatía diabética o que son diagnosticados con nefropatía diabética.

15 La presente invención comprende, además, composiciones farmacéuticas que contienen canagliflozina y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La presente invención comprende, además, composiciones farmacéuticas que contienen (a) canagliflozina, (b) uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB o uno o más agonistas del PPAR-gamma y (c) uno o más
20 portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente descripción pueden prepararse al mezclar completamente el o los compuestos con un portador farmacéutico, de acuerdo con técnicas

farmacéuticas convencionales para preparar compuestos. El portador puede adoptar una variedad amplia de formas en función de la ruta de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Por ende, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos
5 adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas
10 pueden recubrirse, además, con sustancias tales como azúcares, o tener recubrimientos entéricos para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral el portador comprenderá, usualmente, agua estéril y puede agregarse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las soluciones o suspensiones inyectables pueden prepararse,
15 además, por medio del uso portadores acuosos junto con los aditivos adecuados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se mezcla a fondo uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos; tal portador puede tomar una gran variedad de formas en
20 función de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral, así como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por ende, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y

soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplos, polvos, cápsulas, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y tabletas, los portadores y aditivos

5 adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su administración fácil, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en tal caso se emplean, obviamente, portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden revestirse con azúcar o tener una capa entérica y revestirse

10 mediante técnicas estándar. Para parenterales, el portador comprenderá, usualmente, agua estéril, aunque puede incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Puede prepararse, además, suspensiones inyectables, en tal caso puede usarse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados, y lo similar. Las composiciones

15 farmacéuticas de la presente invención, contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, y lo similar, una cantidad del ingrediente activo necesario para suministrar una dosis eficaz tal como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen, por unidad de dosis unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección,

20 supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg de cada inhibidor de la ACE o ARB o agonista del PPAR-gamma, o cualquier cantidad o intervalo en ella (cuando la composición farmacéutica comprende una combinación de ingredientes activos); y de aproximadamente 25 mg a

aproximadamente 500 mg de canagliflozina o cualquier cantidad o intervalo en ella (preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg de canagliflozina). Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la afección a tratar y el compuesto a usar. El uso de cualquier administración diaria o dosificación posperiódica puede usarse.

Preferentemente, estas composiciones se encuentran en forma de dosis unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o líquidos para atomizar dosificados, gotas, ampolletas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administrar por vía oral parenteral, intranasal, sub-lingual o rectal, o para administrar por inhalación o insuflación. Para preparar las composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para tabletas, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas modalidades, los dos ingredientes activos pueden formularse juntos, por ejemplo, en una formulación en tableta de doble capa. Cuando se dice que estas composiciones de formulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso

uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas dosificadas igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Después, esta composición sólida de preformulación se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito

5 anteriormente, que contienen de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg de cada inhibidor de la ACE o ARB o agonista del PPAR-gamma, o cualquier cantidad o intervalo en ella (cuando la composición farmacéutica comprende una combinación de ingredientes activos); y de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de canagliflozina (preferentemente, 100 mg o

10 300 mg de canagliflozina) o cualquier cantidad o intervalo en ella. Las tabletas o píldoras de la composición de la invención pueden estar recubiertas o compuestas de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrece la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y uno de dosis

15 externa, el último en forma de un sobre por sobre el anterior. Los dos componentes pueden separar por medio de una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o se retrase en su liberación. puede usar una variedad de materiales para estas capas o recubrimientos entéricos, y estos

20 materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa. En ciertas modalidades, el componente de dosificación exterior y el componente de dosificación interior pueden incluir ingredientes activos diferentes (p. ej., el exterior puede incluir

canagliflozina y el interior puede incluir uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB o uno o más agonistas del PPAR-gamma; alternatively, el exterior puede incluir uno o más inhibidores de la ACE o uno o más ARB o agonistas del PPAR-gamma, y el interior puede incluir canagliflozina, y similares).

5 Las formas líquidas en las que las composiciones novedosas de la presente invención pueden incorporarse para administrarse por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, así como
10 elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método para tratar trastornos renales, trastornos del hígado graso (p. ej.,
15 NASH o NAFLD) y trastornos relacionados descritos en la presente invención puede realizarse, además, con el uso de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores incluyen excipientes necesarios y farmacéuticamente inertes que comprenden, pero no se limitan a,
20 aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, endulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, comprimidos, cápsulas (que incluyen, individualmente, una formulación de

liberación inmediata, liberación gradual y liberación sostenida), gránulos y polvos, y las formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administrar por vía parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

5 Convenientemente, la canaglifozina para el tratamiento de trastornos del hígado graso (p. ej., NASH o NAFLD) puede administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, la canaglifozina para el tratamiento de trastornos del hígado graso (p. ej., NASH o NAFLD) puede administrarse en forma intranasal, mediante el
10 uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por medio de parches cutáneos transdérmicos muy conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, evidentemente, continua y no intermitente durante todo el régimen de dosificación.

 Convenientemente, los compuestos de la coterapia de la presente
15 invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la coterapia de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal, mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por medio de parches cutáneos transdérmicos muy
20 conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, evidentemente, continua y no intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de droga activa puede combinarse con un portador inerte oral, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y adecuado, tal como etanol, glicerina, agua, y lo similar. Más aún, cuando se desee o sea necesario, además pueden
5 incorporarse en la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitarse a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio,
10 acetato de sodio, cloruro de sodio, y lo similar. Los desintegradores incluyen, pero no se limitan a, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y lo similar.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuados, tales como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa y lo similar. Para administración parenteral son
15 convenientes las suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen, generalmente, conservantes adecuados, se usan cuando se desea una administración intravenosa.

Para preparar ciertas composiciones farmacéuticas de la presente invención, la canaglifozina, como ingrediente activo, puede mezclarse completamente con un
20 portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica, donde el portador puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Para preparar otras composiciones farmacéuticas de la presente invención, puede

mezclarse completamente canaglifozina y uno o más inhibidores de la ACE o ARB o agonistas del PPAR-gamma, como ingredientes activos, con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica, donde el portador puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de
5 preparación deseada para la administración (p. ej. oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son muy conocidos en la materia. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden consultarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society de Gran
10 Bretaña, cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia.

Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, volúmenes 1-3, editado por Lieberman y col.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2,
15 editado por Avis y col.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman y col.; publicado por Marcel Dekker, Inc., cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia.

El siguiente ejemplo se expone para ayudar a comprender la invención y
20 no pretende ni debe interpretarse de ninguna manera como limitante de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen más adelante.

Ejemplo 1: Efecto de la canagliflozina en la relación albúmina/creatinina medida en sujetos con micro o macroalbuminuria

Se midió la relación albúmina/creatinina en el valor inicial, durante 12 semanas, durante 52 semanas y durante 104 semanas, en sujetos participantes en el CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS), el ensayo clínico DIA3004 y el ensayo clínico DIA3009, respectivamente. (Los detalles completos de los protocolos de los ensayos clínicos CANVAS, DIA3004 y DIA3009 están disponibles en www.clinicaltrials.gov).

Después de 52 semanas de tratamiento en el ensayo CANVAS, se observaron reducciones en la albuminuria con el tratamiento de canagliflozina en sujetos con micro y macroalbuminuria en el valor inicial, como se muestra en la Figura 1 y Figura 2. En sujetos con macroalbuminuria en CANVAS, la mediana del cambio porcentual a partir del valor inicial en la ACR en la semana 52 fue -3,6 % en el grupo placebo, -58,6 % en el grupo de 100 mg de canagliflozina y -53,3 % en el grupo de 300 mg de canagliflozina. Notablemente, este efecto se observó en el fondo del uso de ACEi y ARB (82 % de los sujetos en CANVAS recibieron ACEi o ARB en el valor inicial).

En un estudio de 52 semanas (DIA3004) en sujetos con insuficiencia renal moderada (es decir, con valor inicial de eGFR de 30 a <50 mL/min/1,73 m²) se observaron, además, reducciones porcentuales de la mediana en albuminuria en pacientes tratados con 100 mg y 300 mg canagliflozina (-16,4 % y -28,0 %, respectivamente) con respecto al placebo (19,7 %).

El tratamiento con canaglifozina se asoció, además, con una reducción reversible dependiente de la dosis de la eGFR, que fue máxima en la primera visita posterior al valor inicial y fue estable o atenuada con el tratamiento continuado. En la Figura 3 se muestra el curso temporal de los cambios de eGFR a lo largo de 52 semanas en el ensayo clínico CANVAS; en la Figura 4 se muestra un estudio de 52 semanas en sujetos con insuficiencia renal moderada (en el ensayo clínico DIA3004); y en la Figura 5 se muestra un período de 104 semanas en un estudio comparador activo (DIA3009, agregado a metformina). Estas disminuciones agudas y moderadas de la eGFR que no progresan y pueden atenuarse con el tiempo son consistentes con un efecto mediado hemodinámicamente, algo que no es muy diferente de los efectos observados con la terapia de ACEi y ARB.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.