

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706423-3 A2**

(22) Data de Depósito: 04/01/2007
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/40
A61K 31/155
A61P 3/10

(54) Título: **USO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 06/01/2006 US 60/757,051,
13/02/2006 US 60/772,655

(73) Titular(es): Novartis Ag

(72) Inventor(es): James E. Foley

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007060081 de 04/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/120936 de 25/10/2007

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a um método para melhorar o controle de glicose administrando-se um inibidor de DPP-IV a um paciente em necessidade do mesmo, antes ou com a refeição da noite.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se a um método para tratar um paciente que sofre de hiperglicemia em que vildagliptina, preferivelmente 100 mg, 50 mg ou 25 mg de vildagliptina, ou um sal desta é administrada ao referido paciente antes ou com a refeição da noite, ou a um método para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite um paciente que sofre de hiperglicemia, em que vildagliptina, preferivelmente 100 mg, 50 mg ou 25 de vildagliptina, ou um sal desta é administrada ao referido paciente antes ou com a refeição da noite. Preferivelmente para um paciente com diabetes tipo 2 e com hemoglobina glicosilada de referência (HbA1c) > 8,0%.

Os pacientes tratados estão sofrendo preferivelmente de hiperglicemia tal como diabetes melito não dependente de insulina ou Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM) preferivelmente Tolerância à Glicose Prejudicada (IGT).

Diabetes melito é um distúrbio relativamente comum que é caracterizado por hiperglicemia. Há três tipos básicos de diabetes melito, tipo I ou diabetes melito dependente de insulina (IDDM), tipo 2 ou diabetes melito não dependente de insulina (NIDDM), e resistência à insulina tipo A. Pacientes com ou diabetes tipo I ou tipo 2 podem ficar insensíveis aos efeitos da insulina exógena ("resistente à insulina") através de uma variedade de mecanismos. A resistência à insulina do tipo A resulta de mutações no gene receptor de insulina ou defeitos nos sítios pós-receptores de ação crítica para metabolismo de glicose. O diabetes é geralmente controlado através de administração de insulina exógena (especialmente em diabéticos tipo I), controle dietético e exercício (especialmente em diabéticos tipo 2) ou ambos.

Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM) é definido por níveis de glicose no sangue que estão acima da faixa normal, porém não estão altos o bastante para satisfazer os critérios diagnósticos para o diabetes melito tipo 2. A incidência de IGM varia de país para país, porém normalmente ocorre 2-3 vezes mais freqüentemente do que diabetes evidente. Até recentemente, indivíduos com IGM tiveram a impressão de ser pré-diabéticos,

porém dados de vários estudos epidemiológicos provam que indivíduos com IGM são heterogêneos com respeito ao seu risco de diabetes e seu risco de morbidez cardiovascular e mortalidade. Entre indivíduos com IGM, cerca de 58% têm Tolerância à Glicose Prejudicada (IGT), outros 29% têm Glicose de Jejum Prejudicada (IFG), e 13% têm igualmente anormalidades (IFG/IGT). IGT é caracterizada por hiperglicemia pós-prandial elevada (pós-refeição), ao mesmo tempo que IFG foi definido pela ADA com base em valores glicêmicos em jejum.

As categorias de Tolerância à Glicose Normal (NGT), IGM e diabetes melito tipo 2 foram definidos pela ADA (American Diabetes Association) em 1997.

O uso de inibidores de DPP-4 para o tratamento de hiperglicemia é um novo método terapêutico promissor.

Inibidores de DPP-4 aumentam os níveis de plasma pós-refeição de GLP-1 intacta (ativa) e GIP em pacientes com hiperglicemia, por exemplo diabetes melito tipo 2 por inibição de DPP-4, a enzima que degrada e inativa estes hormônios incretina. Porque a liberação de hormônio incretina é dependente da ingestão de nutriente, poderia ser esperado que a inibição de DPP-4 tivesse pouca influência sobre GLP-1 ou GIP no estado de jejum.

Durante o desenvolvimento clínico de inibidores de DPP-4, o candidato surpreendentemente descobriu um método de tratamento que pode fornecer benefícios terapêuticos adicionais para o tratamento de paciente hipoglicêmico.

Na verdade, benefícios terapêuticos adicionais (por exemplo, benefícios farmacodinâmicos) podem ser mostrados se o inibidor de DPP-4 é administrado ao paciente antes ou com a refeição da noite, preferivelmente a um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c de referência > 8,0%.

Assim, a presente invenção refere-se a;

um método para tratar um paciente que sofre de hiperglicemia, em que um inibidor de DPP-4 ou um sal deste é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

Uso de um inibidor de DPP-4 ou um sal deste para a fabricação

de um medicamento para o tratamento de hiperglicemia, em que o inibidor de DPP-4 é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

5 Um método para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente que sofre de hiperglicemia, em que um inibidor de DPP-4 ou um sal deste é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

10 Uso de um inibidor de DPP-4 ou um sal deste para a fabricação de um medicamento para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente que sofre de hiperglicemia, em que o inibidor de DPP-4 é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

Os métodos aqui descritos ou usos em que;

15 - o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2, ou
- o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2 com HbA1c de referência > 8,0%.

Os métodos aqui descritos ou usos em que;

20 - o paciente está sofrendo de IGT.
Os métodos aqui descritos ou usos em que;
- o inibidor de DPP-4 é vildagliptina ou um sal desta,
- entre 25 mg e 100 mg ou 50 mg e 100 mg de vildagliptina ou um sal desta, são administrados antes ou com a refeição da noite, ou
- 25 mg, 50 mg ou 100 mg de vildagliptina ou um sal desta, são administrados antes ou com a refeição da noite.

25 Um método para tratar um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c de referência > 8,0%, em que, entre 25 mg e 100 mg ou 50 mg e 100 mg de vildagliptina (preferivelmente 25, 50 ou 100 mg de vildagliptina) ou um sal desta são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

30 Uso de um inibidor de DPP-4 ou um sal deste para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c de referência > 8,0%, em que entre 25 mg e 100 mg ou 50 mg e 100 mg de vildagliptina (preferivelmente 25, 50 ou 100 mg de vildagliptina)

ou um sal desta são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

Um método para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c de referência > 8,0%, em que, entre 100 mg e 50 mg de vildagliptina (preferivelmente 25, 50 ou 100 mg de vildagliptina) ou um sal desta são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

Uso de um inibidor de DPP-4 ou um sal deste para a fabricação de um medicamento para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c de referência > 8,0%, em que, entre 25 mg e 100 mg ou 50 mg e 100 mg de vildagliptina (preferivelmente 25, 50 ou 100 mg de vildagliptina) ou um sal desta são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.

Os métodos aqui descritos ou usos em que uma dosagem diária de 100 mg de vildagliptina ou um sal desta, é administrada ao paciente.

Os métodos aqui descritos ou usos em que uma dosagem única diária de 100 mg de vildagliptina ou um sal desta, é administrada ao paciente, isto é, 100 mg são administrados antes ou com a refeição da noite.

Os métodos aqui descritos ou usos em que 50 mg bid (duas vezes ao dia, isto é, 100 mg por dia) de vildagliptina ou um sal desta, são administrados e 50 mg são administrados ao paciente antes ou com a refeição da noite. Preferivelmente, os primeiros 50 mg são administrados antes (por exemplo até 1 hora antes, ou até 10 minutos antes) do desjejum ou com o desjejum.

Os métodos aqui descritos ou usos em que 25 mg bid (isto é, duas vezes ao dia, 50 mg por dia) de vildagliptina ou um sal deste, são administrados e 25 mg são administrados ao paciente antes ou com a refeição da noite. Preferivelmente, os primeiros 25 mg são administrados antes (por exemplo, até 1 hora antes, ou até 10 minutos antes) do desjejum ou com o desjejum.

Os métodos aqui descritos ou usos em que vildagliptina ou um sal desta é administrado, cerca de 30 minutos disso antes da refeição do

jantar.

A requerente descobriu da mesma forma que a produção de glicose hepática durante a noite, pode ser reduzida em um paciente com diabetes tipo 2, especialmente com uma HbA1c de referência > 8,0%, se pelo menos uma dosagem de 100 mg de vildagliptina ou um sal deste, for administrado ao paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

Assim, em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente com diabetes tipo 2, especialmente com uma HbA1c de referência > 8,0%, em que pelo menos 100 mg de vildagliptina (preferivelmente entre 100 mg e 150 mg ou uma dosagem específica de 100 mg ou 150 mg de vildagliptina) ou um sal desta são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

Assim, em um outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de vildagliptina ou um sal desta para a fabricação de um medicamento para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente com diabetes tipo 2, especialmente com uma HbA1c de referência > 8,0%, em que pelo menos 100 mg de vildagliptina (preferivelmente entre 100 mg e 150 mg ou uma dosagem específica de 100 mg ou 150 mg de vildagliptina) ou um sal desta é administrada ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

Os métodos aqui descritos ou usos em que o inibidor de DPP-4 é administrado em combinação com metformina. Preferivelmente com 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg ou 1000 mg de metformina. Preferivelmente, metformina é administrada da mesma forma antes ou com a refeição da noite.

O termo "inibidor de DPP-IV" é pretendido indicar uma molécula que exibe inibição da atividade enzimática de DPP-IV e enzimas funcionalmente relacionadas, tal como de 1-100% de inibição, e especialmente preserva a ação de moléculas de substrato, incluindo porém não limitadas ao peptídeo-1 similar a glucagon, polipeptídeo inibidor gástrico, peptídeo histidi-

na-metionina, substância P, neuropeptídeo Y, e outras moléculas tipicamente contendo resíduos de alanina ou prolina na segunda posição aminoterminal. Tratamento com inibidores de DPP-IV prolonga a duração da ação de substratos de peptídeo e aumenta os níveis de suas formas não degradadas, intactas, levando a um espectro de atividades biológicas pertinentes à invenção descrita.

DPP-IV pode ser empregada no controle de metabolismo de glicose porque seus substratos incluem os hormônios insulíntrópicos que Peptídeo-1 similar a glucagon (GLP-1) e Peptídeo inibidor gástrico (GIP). GLP-1 e GIP são ativos apenas em suas formas intactas; a remoção de seus dois aminoácidos N-terminais ativa-os. Na administração *in vivo* de inibidores sintéticos de DPP-IV previne a degradação N-terminal de GLP-1 e GIP, resultando em concentrações de plasma mais altas destes hormônios, secreção de insulina aumentada e, portanto, tolerância à glicose melhorada. Para esse propósito, os compostos químicos são testados quanto à sua capacidade para inibir a atividade de enzima de CD26/DPP-IV purificada. Resumidamente, a atividade de CD26/DPP-IV é medida *in vitro* por sua capacidade de clivar o substrato sintético Gli-Pro-p-nitroanilida (Gli-Pro-pNA). A clivagem de Gli-Pro-pNA por DPP-IV libera o produto p-nitroanilida (pNA), cuja taxa de apresentação está diretamente proporcional à atividade de enzima. A inibição da atividade de enzima por inibidores de enzima específicos reduz a velocidade da geração de pNA. A interação mais forte entre um inibidor e a enzima, resulta em uma taxa mais lenta de geração de pNA. Assim, o grau de inibição da taxa de acúmulo de pNA é uma medida direta da resistência de inibição de enzima. O acúmulo de pNA é medido com um espectrofotômetro. A constante de inibição, K_i , para cada composto é determinada incubando-se as quantidades fixas de enzima com várias concentrações diferentes de inibidor e substrato.

No presente contexto, "um inibidor de DPP-IV" é pretendido da mesma forma compreender metabólitos ativos e pró-fármacos destes, tais como metabólitos ativos e pró-fármacos de inibidores de DPP-IV. Um "metabólito" é um derivado ativo de um inibidor de DPP-IV produzido quando o

inibidor de DPP-IV é metabolizado. Um "pró-fármaco" é um composto que é metabolizado para um inibidor de DPP-IV ou é metabolizado para o(s) mesmo(s) metabólito(s) como um inibidor de DPP-IV. No presente contexto, o termo "um inibidor de DPP-IV" é pretendido da mesma forma que compreender sais farmacêuticos destes.

Inibidores de DPP-IV são conhecidos na técnica. À seguir, é feita referência aos representantes de inibidores de DPP-IV:

Inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos seguintes pedidos de patente; WO 02053548 especialmente compostos 1001 a 1293 e exemplos 1 a 124, WO 02067918 especialmente compostos 1000 a 1278 e 2001 a 2159, WO 02066627 especialmente os exemplos descritos, WO 02/068420 especialmente todos os compostos especificamente listados nos exemplos I a LXIII e os análogos correspondentes descritos, compostos até mesmo preferidos são 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos na tabela apresenta IC₅₀, WO 02083128, tal como nas reivindicações 1 a 5, especialmente compostos descritos nos exemplos 1 a 13 e as reivindicações 6 a 10, US 2003096846, especialmente os compostos especificamente descritos, WO 2004/037181, especialmente exemplos 1 a 33, WO 0168603, especialmente compostos dos exemplos 1 a 109, EP1258480 especialmente compostos dos exemplos 1 a 60, WO 0181337 especialmente exemplos 1 a 118, WO 02083109 especialmente exemplos 1A a 1D, WO 030003250 especialmente compostos dos exemplos 1 a 166, preferivelmente 1 a 8, WO 03035067 especialmente os compostos descritos nos exemplos, WO 03/035057 especialmente os compostos descritos nos exemplos, US2003216450 especialmente exemplos 1 a 450, WO 99/46272 especialmente compostos das reivindicações 12, 14, 15 e 17, WO 0197808 especialmente compostos da reivindicação 2, WO 03002553 especialmente compostos dos exemplos 1 a 33, WO 01/34594 especialmente os compostos descritos nos exemplos 1 a 4, WO 02051836 especialmente exemplos 1 a 712, EP1245568 especialmente exemplos 1 a 7, EP1258476 especialmente exemplos 1 a 32, US 2003087950 especialmente os exemplos descritos, WO 02/076450 especialmente exemplos 1 a 128, WO 03000180 especialmente exemplos 1 a 162,

WO 03000181 especialmente exemplos 1 a 66, WO 03004498 especialmente exemplos 1 a 33, WO 0302942 especialmente exemplos 1 a 68, US 6482844 especialmente os exemplos descritos, WO 0155105 especialmente os compostos listados nos exemplos 1 e 2, WO 0202560 especialmente e-
5 exemplos 1 a 166, WO 03004496 especialmente exemplos 1 a 103, WO 03/024965 especialmente exemplos 1 a 54, WO 0303727 especialmente exemplos 1 a 209, WO 0368757 especialmente exemplos 1 a 88, WO 03074500 especialmente exemplos 1 a 72, exemplos 4.1 a 4.23, exemplos 5.1 a 5.10, exemplos 6.1 a 6.30, exemplos 7.1 a 7.23, exemplos 8.1 a 8.10,
10 exemplos 9.1 a 9.30, WO 02038541 especialmente exemplos 1 a 53, WO 02062764 especialmente exemplos 1 a 293, preferivelmente o composto do exemplo 95 (Cloridrato de 2-{{3-(aminometil)-4-butóxi-2-neopentil-1-oxo-1,2 diidro-6-isoquinolinil}óxi}acetamida), WO 02308090 especialmente exemplos 1-1 a 1-109, exemplos 2-1 a 2-9, exemplo 3, exemplos 4-1 a 4-19, exemplos
15 5-1 a 5-39, exemplos 6-1 a 6-4, exemplos 7-1 a 7-10, exemplos 8-1 a 8-8, exemplos 7-1 a 7-7 da página 90, exemplos 8-1 a 8-59 das páginas 91 a 95, exemplos 9-1 a 9-33, exemplos 10-1 a 10-20, US 2003225102 especialmente compostos 1 a 115, compostos dos exemplos 1 a 121, preferivelmente compostos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz) e da) a dk), WO 0214271
20 especialmente exemplos 1 a 320, US 2003096857, pedido US N° De série 09/788.173 depositado em 16 de fevereiro de 2001 (arquivo do procurador LA50) especialmente os exemplos descritos, WO99/38501 especialmente os exemplos descritos, W099/46272 especialmente os exemplos descritos e DE19616 486 A1 especialmente val-pir, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida,
25 isoleucil-pirrolidida, e sais "fumar" de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos incluem os exemplos específicos descritos na Patente U.S. Números 6124305 e US 6107317, Pedidos de Patente Internacional, Números de Publicação WO 9819998, WO
30 95153 09 e WO 9818763; tal como 1[2-[(5 eianopiridin-2-il)aminoetilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina e (2S)-1-[(2S)-2 amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidinacarbonitrila.

Em uma outra modalidade preferida, o inibidor de DPP-IV é uma N-peptidil-O-aroil hidroxilamina ou um sal farmaceuticamente aceitável. Aroí-la é, por exemplo, naftilcarbonila; ou benzoíla que é não substituída ou mono ou dissustituída, por exemplo, por alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio
5 ou, preferivelmente, nitro. A porção de peptidila compreende preferivelmente dois α -aminoácidos, por exemplo, glicina, alanina, leucina, fenilalanina, lisina ou prolina, dos quais aquele diretamente ligado ao átomo de nitrogênio de hidroxilamina é preferivelmente prolina.

Em cada caso, em particular nas reivindicações do composto e
10 nos produtos finais dos exemplos de funcionamento, a matéria objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações estão por este meio incorporadas no presente pedido por referência a estas publica-
ções.

WO 9819998 descreve N-(glicila N'-substituída)-2-ciano pirrolidi-
15 nas, em particular 1-[2-[5-Cianopiridin-2-il] amino]-etilamino] acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina.

Compostos preferidos descritos em WO03/002553 são listados nas páginas 9 a 11 e estão incorporados no presente pedido por referência.

DE19616 486 A1 descreve val-pir, val-tiazolidida, isoleucil-
20 tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, e sais "fumar" de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida.

WO 0034241 e US 6110949 descrevem adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas e W (glicila substituída)-4-ciano pirrolidi-
nas respectivamente. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente
25 aqueles citados nas reivindicações 1 a 4.

WO 9515309 descreve o 2-cianopirrolidina amidas de aminoáci-
do como inibidores de DPP-IV e WO 9529691 descreve derivados de pepti-
dila de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfônicos, particularmente aque-
les com prolina ou estruturas relacionadas. Inibidores de DPP-IV de interes-
se são especialmente aqueles citados na Tabela 1 a 8.
30

Em WO 01/72290, inibidores de DPP-IV de interesse são espe-
cialmente aqueles citados no exemplo 1 e reivindicações 1, 4 e 6.

WO 9310127 descreve ésteres borônicos de prolina úteis como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nos exemplos 1 a 19.

Pedido de patente publicado WO 9925719 descreve sulfostina, um inibidor de DPP-IV preparado cultivando-se um microorganismo *Streptomyces*.

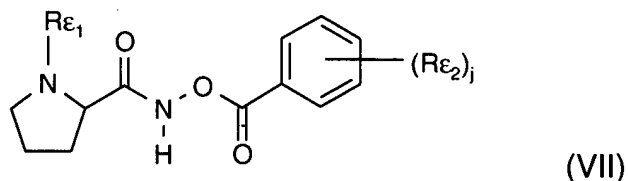
WO 9938501 descreve anéis heterocíclicos de 4 a 8 membros N-substituídas. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações 15 a 20.

WO 9946272 descreve compostos fosfóricos como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações 1 a 23.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos de fórmula I, II ou III descritos no pedido de patente WO 03/057200 na página 14 a 27. Inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos nas páginas 28 e 29.

Pedidos de patente publicados WO 9967278 e WO 9967279 descrevem pró-fármacos de DPP-IV e inibidores da forma A-B-C onde C é um inibidor estável ou instável de DPP-IV.

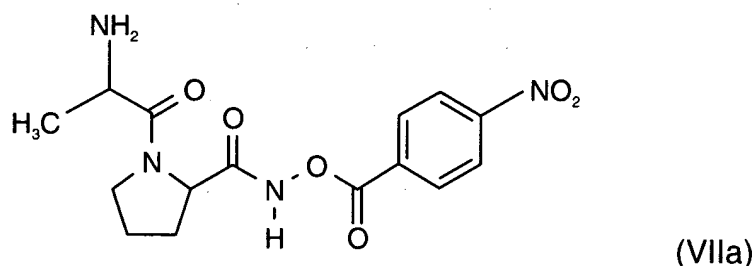
Preferivelmente, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto de fórmula VII



em que

j é 0, 1 ou 2; R_{ε1} representa a cadeia lateral de um aminoácido natural; e R_{ε2} representa alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou nitro; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Em uma modalidade muito preferida da invenção, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto de fórmula VIIa



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

N-Peptidil-O-aróil hidroxilaminas, por exemplo, de fórmula VII ou VIIa, e sua preparação são descritos por H.U. Demut e outros em J. Enzyme
 5 Inhibition 1988, Vol. 2, páginas 129-142, especialmente nas páginas 130-132.

Inibidores de DPP-IV preferidos são aqueles descritos por Mona Patel e col. (Expert Opinion Investig Drugs. Abril de 2003; 12(4):623-33) no parágrafo 5, especialmente P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-
 10 728 e outros, cuja publicação está por este meio incorporada por referência especialmente os inibidores de DPP-IV descritos.

Outro inibidor de DPP-IV preferido é o N° 815541 (T 6666) de Tanabe.

Inibidores de DPP-IV preferidos são da mesma forma descritos
 15 nos pedidos de patente WO 02/083128, especialmente os compostos descritos nos exemplos 1 a 13, US 6.395.767 exemplos 1 a 109 e WO 03/033671 todos os compostos especificamente descritos, por exemplo, compostos 1 a 393, compostos das páginas 67-70.

FE-999011 é descrito no pedido WO 95/15309 página 14, como
 20 composto N° 18.

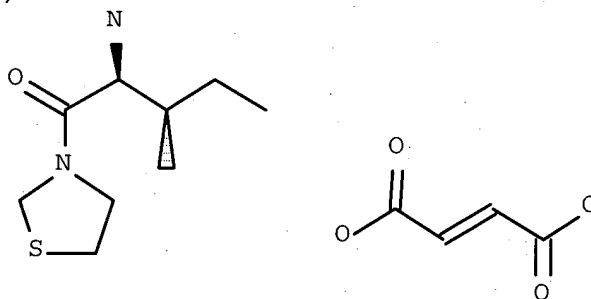
Outro inibidor preferido é o composto BMS-477118 descrito em WO 2001068603 ou Patente U.S. N° 6.395.767 (composto do exemplo 60) da mesma forma conhecido como é (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1) como descrito na Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 2, e a base livre correspondente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidróxi-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu monoidrato (M'') como descrito na
 25 Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 3. O composto

BMS-477118 é da mesma forma conhecido como saxagliptina.

Outro inibidor preferido é o composto GSK23A descrito em WO 03/002531 (exemplo 9) da mesma forma conhecido como cloridrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-

5 fluoropirrolidina-2-carbonitrila.

P32/98 (número CAS: 251572-86-8) da mesma forma conhecido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina pode ser utilizado como mistura de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina e (2E)-2-butenodioato (2:1) e é descrito em WO 99/61431 e a fórmula abaixo,



10

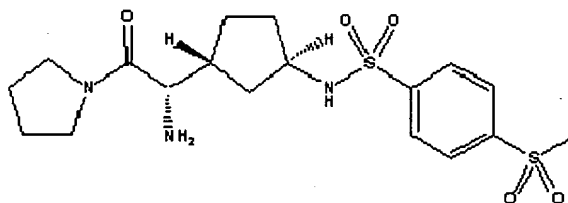
é descrito em WO 99/61431 e da mesma forma em Diabetes 1998, 47, 1253-1258, no nome de Probiodrug, bem como o composto P93/01 descrito pela mesma companhia.

Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos são os compostos descritos no pedido de patente WO 02/083128 tal como nas reivindicações 1 a 5. Inibidores mais preferidos de DPP-IV são os compostos especificamente descritos pelos exemplos 1 a 13 e as reivindicações 6 a 10.

Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos são os compostos descritos Por Bristol-Myers Squibb tal como Saxagliptina (BMS477118).

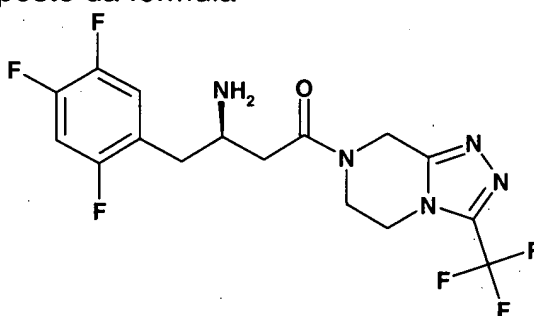
Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos da invenção são descritos no pedido de patente Internacional WO 02/076450 (especialmente os exemplos 1 a 128) e por Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) especialmente o composto 1 e os compostos listados nas tabelas 1 e 2. O composto preferido é o composto 21e (tabela 1) da fórmula:

25



Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedidos de patente WO 2004/037169 especialmente aqueles descritos nos exemplos 1 a 48 e WO 02/062764 especialmente os exemplos descritos 1 a 293, ainda preferidos são os compostos 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida descritos na página 7 e da mesma forma no pedido de patente WO2004/024184 especialmente nos exemplos de referência 1 a 4.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos no pedido de patente WO 03/004498 especialmente exemplos 1 a 33 e ainda mais preferivelmente o composto da fórmula



MK-0431

descrito pelo exemplo 7 e da mesma forma conhecido como MK-0431 ou Sitagliptina (INN).

Em cada caso, em particular, nas reivindicações do composto e nos produtos finais dos exemplos de funcionamento, a matéria objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações estão por este meio incorporados no pedido presente através por à estas publicações.

Inibidores de DPP-IV preferidos são da mesma forma descritos no pedido WO 2004/037181 especialmente exemplos 1 a 33 e ainda mais preferivelmente os compostos descritos nas reivindicações 3 a 5.

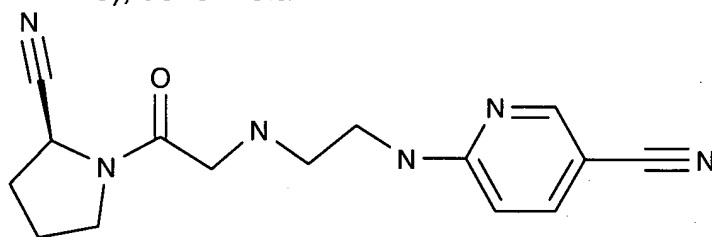
Inibidores de DPP-IV preferidos adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas, N (glicila substituída)-4-ciano pirrolidinas, N-

(glicila N'-substituída)-2-cianopirrolidinas, N-aminoacil tiazolidinas, N-aminoacil pirrolidinas, L-allo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina, e L-allo-isoleucil pirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina, MK-431 e sais farmacêuticos destes.

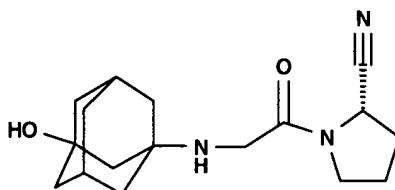
- 5 Inibidores de DPP-IV mais preferidos são selecionados de monoclórato de carbonitrila de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina e L-treo-isoleucil tiazolidina (código de combinação de acordo com Probiobdrug: P32/98 como descrito acima), MK-0431, 3-(aminometil)-2-isobut-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobut-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi]acetamida e opcionalmente sais farmacêuticos destes.

- 15 Monoclórato de carbonitrila de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

- Especialmente preferidos são 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il) amino]etilamino} acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina (da mesma forma nomeado monoclórato de carbonitrila de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina ou DPP728), de fórmula:



- especialmente a forma de dicloridrato e monoclórato deste, pirrolidina, 1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-, (S) (da mesma forma nomeado (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, LAF237 ou 25 vildagliptina (INN)) de fórmula



e L-treo-isoleucil tiazolidina (código de combinação de acordo com Probio-drug: P32/98 como descrito acima), MK-0431, GSK23A, saxagliptina, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinecarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-

5 isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em todos os caso sais farmacêuticos destes.

DPP728 e LAF237 são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. DPP728 e LAF237 podem ser formulados como descrito na página 20 de WO 98/19998
10 ou em WO 00/34241, ou no Pedido de Patente Internacional N° EP2005/000400 (número do pedido).

Quaisquer das substâncias descritas nos documentos patentes ou publicações científicas supracitados, por este meio incluídos por referência, são consideradas potencialmente útil como inibidores de DPP-IV a ser
15 empregado na realização da presente invenção.

Inibidor de DPP-IV a ser empregado sozinho de acordo com a presente invenção pode ser utilizado em associação com um veículo.

Um veículo no presente contexto é uma ferramenta (natural, sintética, peptídica, não peptídica) por exemplo uma proteína que transporta
20 substâncias específicas através da membrana celular na qual é incrustada na célula. Veículos diferentes (naturais, sintéticos, peptídicos, não peptídicos) são requeridos para transportar substâncias diferentes, visto que cada uma é projetada para reconhecer apenas uma substância, ou grupo de substâncias similares.

25 Quaisquer meios de detecção conhecidos pela pessoa versada na técnica podem ser utilizados para detectar a associação de DPP-IV com um veículo, por exemplo, rotulando-se o veículo.

Mais preferidos são os inibidores de DPP-IV oralmente ativos e sais farmacêuticos destes.

30 Os ingredientes ativos (metformina ou inibidores de DPP-IV) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes de acordo com a presente invenção podem da mesma forma ser utilizados em forma de um solvate, tal como

um hidrato ou incluindo outros solventes, utilizados para cristalização.

No presente contexto, os termos "(S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-pirrolidina" ou "LAF237" ou "vildagliptina" é da mesma forma pretendido compreender qualquer sal ou forma de cristal deste.

5 Em uma modalidade mais preferida, o inibidor de DPP-IV é adicionado ao tratamento de diabetes-padrão em pacientes cuja doença não foi controlada adequadamente apenas por metformina.

Os métodos presentes ou usos são particularmente úteis para a prevenção ou atraso do progresso de condições associadas com diabetes
10 tipo 2 ou IGT, particularmente condições cardiovasculares e microvasculares.

Metformina, isto é, N,N-dimetilimidocarbonimida diamida, é um composto conhecido aprovado pela U.S. Food & Drug Administration para o tratamento terapêutico de diabetes. O composto e sua preparação são descritos, por exemplo, na Patente U.S. Nº 3.174.901, emitida em 23 de maio de
15 1965.

No presente contexto, o termo "metformina" é da mesma forma pretendido compreender qualquer sal ou forma de cristal, especialmente o sal de cloridrato de metformina.

20 O termo "antes da refeição da noite" utilizado aqui significa a administração do inibidor de DPP-4 até 1 hora, preferivelmente até 30 minutos antes da refeição da noite, por exemplo, 10 , 5 ou 1 minuto antes da refeição da noite.

O termo "com a refeição da noite" utilizado aqui significa administração do inibidor de DPP-4 concomitantemente com a refeição da noite
25 ou opcionalmente até, por exemplo, 10 , 5 ou 1 minuto após a refeição da noite.

Além disso, quando utilizado aqui, "uma dose diária" significa a dose administrada dentro de um período de 24 horas.

30 O termo "prevenção" significa administração profilática do ingrediente ativo aos pacientes saudáveis para prevenir a erupção das condições mencionadas aqui. Além disso, o termo "prevenção" significa administração

profilática de tal ingrediente ativo aos pacientes que estão em um pré-estágio das condições, a ser tratadas.

O termo "atraso do progresso" utilizado aqui significa a administração do ingrediente ativo aos pacientes que estão em um pré-estágio da
5 condição a ser tratada, aos cujos pacientes uma pré-forma da condição correspondente é diagnosticada.

Pelo termo "tratamento" entende-se a administração e cuidado de um paciente com a finalidade de combater a doença, condição, ou distúrbio. O termo "tratamento" da mesma forma abrange o "atraso do progresso"
10 da doença tratada.

Quando aqui utilizado, o termo "paciente" refere-se a um animal que está sofrendo de hiperglicemia, por exemplo, diabetes tipo 2 ou IGM. O animal preferido é um mamífero, tais como cachorros, gatos, cavalos, vacas e seres humanos. É preferido que o paciente seja um ser humano.

15 Neste campo, a idade da população de paciente preferida é de 45 anos em diante.

O termo "um paciente com diabetes tipo 2 e com HbA1c > 8,0% de referência" refere-se a um paciente tendo um nível de hemoglobina glicosilada, isto é, nível de HbA1c mais alto que 8%, antes do tratamento que segue o método aqui descrito de tratamento.
20

A pessoa versada na técnica pertinente é completamente permitida selecionar um modelo de teste pertinente e protocolos para provar os efeitos benéficos da invenção.

O monitoramento do estado glicêmico, como realizado pelos pacientes e fornecedores de cuidado médico, é bem-conhecido na técnica tal como relatado em Diabetes Care "*Tests of Glycemia in Diabetes - American Diabetes Association*" 2003 26: S106-108 e descrito abaixo. Esta publicação está por este meio incorporada por referência em sua totalidade.
25

A revisão da técnica da American Diabetes deve ser consultada para informação adicional (por exemplo, Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 18:896 - 909, 1995).
30

Teste de Hemoglobina Glicada (GHb ou HbA_{1c}):

GHb, da mesma forma referida glicoemoglobina, hemoglobina glicosilada, HbA_{1c}, ou HbA₁, é um termo utilizado para descrever uma série de componentes de hemoglobina secundária estável formados lentamente e não enzimaticamente de hemoglobina e glicose. A taxa de formação de GHb é diretamente proporcional à concentração de glicose ambiente. Considerando que os eritrócitos são livremente permeáveis à glicose, o nível de GHb em uma amostra de sangue fornece uma história glicêmica dos 120 dias anteriores, o período de vida de eritrócito médio.

Muitos tipos diferentes de métodos de ensaio de GHb estão disponíveis para o laboratório clínico rotineiro, por exemplo, HbA_{1c} pode ser medida por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) utilizando o método de troca iônica em um analisador Bio-Rad Diamat. Métodos diferem-se consideravelmente com respeito aos componentes glicosilados medidos, interferências, e faixa não diabética. HbA_{1c} tornou-se o padrão preferido para avaliar o controle glicêmico. Referindo-se a este teste, o termo "teste de A1C" será utilizado.

As provas do progresso do nível de glicose (por exemplo, ensaio de GSP, A1C, insulina) são bem-conhecidas pelos médicos e relatadas na técnica, por exemplo, pela American Diabetes Association.

Preferivelmente, o paciente tratado nos métodos descritos anteriores ou usos, está sofrendo de hiperglicemia. Mais preferivelmente, o paciente que sofre de hiperglicemia, está sofrendo de uma doença selecionada de mellitus dentre diabetes melito, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistência à insulina tipo A, IGM, IFG ou IGT. Em uma modalidade preferida, o paciente está sofrendo de diabetes tipo II ou IGT. Em outra modalidade preferida, o paciente tratado é um paciente cuja doença não foi controlada adequadamente apenas por metformina.

A estrutura dos agentes ativos identificada por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser tirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de base de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O teor correspon-

dente deste está por este meio incorporado por referência. Qualquer pessoa versada na técnica é completamente permitido identificar os agentes ativos e, com base nestas referências, também habilitados a fabricar e testar as indicações farmacêuticas e propriedades em modelos de teste-padrão, ambos *in vitro* e *in vivo*.

5 Preferivelmente, os ingredientes ativos (por exemplo, inibidor de DPP-4) são compreendidos em uma preparação farmacêutica (veículos farmacologicamente aceitáveis). As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de uma maneira conhecida per se e são
10 aquelas adequadas para administração enteral, tal como oral ou retal, e parenteral para mamíferos (animais homeotérmicos), incluindo homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação
15 enteral ou parenteral.

Preparações farmacêuticas para administração enteral ou parenteral, e da mesma forma para ocular, são, por exemplo, em formas de dose unitária, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e da mesma forma ampolas. Estas são preparados de uma maneira
20 que é conhecida per se, por exemplo, utilizando processos de mistura, granulação, revestimento, solubilização ou liofilização convencionais. Desse modo, as preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas combinando-se o composto ativo com excipientes sólidos, se desejado granulando-se uma mistura que foi obtida, e, se requerido ou necessário, processando-se a mistura ou granulando-se em comprimidos ou núcleos de comprimido revestido depois de ter adicionado substâncias auxiliares adequadas.
25

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tal como modo de administração, espécies homeotérmicas, idade
30 e/ou condição individual.

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tal como modo de administração, espécies homeotérmicas, idade

e/ou condição individual.

O ingrediente ativo correspondente ou um sal farmacêuticamente aceitável deste pode da mesma forma ser utilizado em forma de um hidrato ou incluir outros solventes utilizados para cristalização.

- 5 A dosagem exata variará, claro, dependendo do composto empregado, modo de administração e tratamento desejado. O composto pode ser administrado por qualquer rotina convencional, não oral ou preferivelmente oralmente.

- 10 Em geral, resultados satisfatórios são obtidos quando o inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptina é administrado em uma dosagem diária de de cerca de 0,01 a 50 mg/kg, doses mais preferidas variaram de 0,1 a 50mg/kg.

- 15 Para os mamíferos maiores, uma dosagem diária total indicada está na faixa de cerca de 0,01 a 100mg/kg do composto, convenientemente administrado em doses divididas 2 a 4 vezes por dia em forma da dosagem unitária contendo, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg do composto em forma de liberação prolongada.

- 20 Preferivelmente para o inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptina, uma dosagem diária total indicada está na faixa dentre 1 e 500 mg, preferivelmente entre 10 e 200 mg de ingrediente ativo.

- 25 A dosagem oral diária de vildagliptina está entre 1 e 200 mg preferivelmente entre 10 e 200 mg, por exemplo, 10 mg, ainda mais preferivelmente entre 25 e 100 mg, por exemplo, 25 mg ou 30 ou 40 ou 50, 61, 70, 90, 100 mg. A dosagem oral diária muito preferida de vildagliptina está entre 50 e 100 mg.

- 30 Doses unitárias apropriadas para administração oral contêm, por exemplo, cerca de 25 a cerca de 100 mg do inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptina, tal como preferivelmente 25, 50 ou 100 mg. Doses apropriadas para administração parenteral contêm, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 100mg do composto, por exemplo, de 10 a 50 mg.

O inibidor de DPP-IV pode da mesma forma ser administrado, por exemplo, todos os dias ou duas vezes ao dia.

Os compostos podem ser administrados de maneira similar aos padrões conhecidos para usos nestas utilidades. A dosagem diária adequada para um composto particular dependerá de vários fatores tal como sua potência relativa de atividade. Uma pessoa versada na técnica pertinente é
5 totalmente permitida determinar a dosagem terapeuticamente eficaz.

O composto da invenção pode ser administrado em base livre para ou como um sal de amônio quaternário ou de adição de ácido farmacêuticamente aceitável. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e exibem a mesma ordem de atividade como as formas livres. Se
10 estes compostos têm, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição de ácido. Sais de adição de ácido correspondentes podem da mesma forma ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos que têm um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem da mesma forma formar sais com bases.

Na presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode da mesma forma ser na forma de uma combinação que compreende um inibidor de DPP-IV na forma de sal farmacêuticamente aceitável ou livre, e metformina ou o sal farmacêuticamente aceitável deste e opcionalmente pelo menos um
15 veículo farmacêuticamente aceitável; em que os ingredientes ativos podem ser administrados simultaneamente ou seqüencialmente em qualquer ordem, separadamente ou em uma combinação fixa (mesma formulação galênica).
20

Uma preparação combinada que compreende um inibidor de DPP-IV na forma de sal farmacêuticamente aceitável ou livre e metformina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e opcionalmente pelo menos
25 um, isto é, um ou mais, por exemplo, dois, veículo(s) farmacêuticamente aceitável(éis) para uso simultâneo, separado ou seqüencial é especialmente um "kit de partes" no sentido que os components, um inibidor de DPP-IV em forma de sal farmacêuticamente aceitável ou livre e metformina ou o sal farmacêuticamente aceitável deste, pode ser independentemente dosado ou
30 por uso de combinações fixas diferentes com quantidades distinguidas dos componentes, isto é, em pontos de tempo diferentes ou simultaneamente. As partes do *kit* de partes podem em seguida, por exemplo, ser administra-

dos simultaneamente ou cronologicamente alternados, isto é, em pontos de tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do *kit* de partes.

- 5 Um quantidade terapeuticamente eficaz de cada dos componentes da combinação da presente invenção pode ser administrada simultaneamente ou seqüencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa.

- 10 A invenção foi descrita acima por referência às modalidades preferidas, porém, visto que aqueles versados na técnica apreciará, muitas adições, omissões e modificações são todas possíveis dentro do escopo das reivindicações abaixo.

- 15 Todas as patentes e referências de literatura citadas neste pedido estão por este meio incorporadas por referência em sua totalidade. No caso de inconsistências, a descrição presente, incluindo as definições e interpretações, prevalecerá.

Exemplo 1: Estudo clínico - Sinopse de estudo e horário de avaliação

Fármaco Investigacional:

1) Vildagliptina: comprimido de 100 mg - 2) Comparação com comprimido de placebo

- 20 Título de Estudo:

Um estudo de cruzamento, de dois períodos, duplo cego, aleatorizado para comparar perfis glicêmicos em pacientes com diabetes tipo 2 depois da administração de 100 mg de vildagliptina uma vez ao dia pela manhã ou à noite.

- 25 Objetivos:

- 30 Produção de glicose hepática basal (HGP) em pacientes diabéticos tipo 2 é elevada e o aumento em HGP correlaciona-se rigorosamente com a gravidade de hiperglicemia no jejum. O objetivo deste estudo é explorar se ou não o regime de dosagem administrado à noite (por exemplo, como uma vez por dia) pode resultar na melhor supressão de HGP durante a noite, e portanto, resultar no melhor controle dos perfis glicêmicos em 24 horas além de FPG (glicose plasmática de jejum).

Objetivo primário:

Comparar o efeito de uma dosagem oral de 100 mg de vildagliptina administrados uma vez por dia pela manhã versus à noite sobre perfis de glicose pós-prandial durante 24 horas depois de 28 dias de tratamento

5 Objetivo(s) Secundário(s):

Comparar o efeito de 100 mg de vildagliptina administrados oralmente pela manhã ou à noite sobre os níveis de glicose plasmática em jejum (FPG) depois do tratamento durante 28 dias.

10 Comparar o efeito de 100 mg de vildagliptina administrado oralmente pela manhã ou à noite em DDP4, GLP-1, glucagon, e níveis de insulina.

Avaliar a segurança e tolerabilidade de 100 mg de vildagliptina administrados uma vez ao dia à noite.

15 Projeto: Este é um estudo de cruzamento, de dois períodos, duplo cego, aleatorizado. Um total de 40 pacientes com diabetes tipo 2 (masculinos e femininos) é aleatorizado e pelo menos 38 completam o estudo (se o número de pacientes que continuam no estudo cair para 38, quaisquer pacientes descontinuados a mais devem ser substituídas). Pacientes elegíveis participam em um tratamento de placebo simples cego de dois dias (período de funcionamento). Depois do qual, cada paciente é aleatorizado para receber os seguintes dois tratamentos (AB ou BA):

20 Tratamento A: um comprimido de 100 mg de vildagliptina pela manhã, um comprimido de placebo pela noite (28 dias)

25 Tratamento B: um comprimido de placebo pela manhã; um comprimido de 100 mg de vildagliptina pela noite (28 dias)

30 Há um período de avaliação de 28 dias incluindo uma limpeza de 21 dias de agentes hipoglicêmicos orais anteriores tais como metformina e sulfonilurea. Uma amostra de glicose de plasmática em jejum (FPG) é retirada de cada paciente na avaliação, 7º Dia (durante a limpeza), e na linha de referência (3º Dia). Pacientes que conhecem os critérios de inclusão/exclusão são admitidos ao centro de estudo na noite do 4º Dia. No 3º Dia (seguindo jejum de 10 h), avaliações de referência são completadas pa-

ra confirmar elegibilidade do paciente.

No 2º Dia, os pacientes começam o período de funcionamento com placebo simples cego. Cada paciente é administrado com comprimidos de placebo duas vezes ao dia durante dois dias (2º Dia & 1º Dia): um comprimido pela manhã 30 minutos antes do café da manhã e à noite 30 minutos antes do jantar. Assim que estabelecidos, os pacientes consomem refeições padronizadas: o café da manhã que começa em torno de 08:00, o almoço que começa em torno de 12:00, e o jantar que começa em torno de 18:00. No 1º Dia, a dose da manhã é administrada depois de um jejum durante a noite (10 h). Os pacientes consomem um café da manhã de ADA padrão 30 minutos pós-dose e amostra de sangue ocorre em tempos especificados para glicose, insulina, DPP4, GLP-1, e glucagon até 24 h pós-dose da manhã. Depois deste período de funcionamento, os pacientes elegíveis participam em dois períodos de tratamento de 28 dias sucessivos (paciente externo) e no término da avaliação de estudo. O período de funcionamento é simples cego; considerando que os dois períodos de tratamento de 28 dias são duplos cego.

No 1º Dia, a primeira dose do primeiro período de tratamento é administrada depois de um jejum durante a noite (pelo menos 10 h). Pacientes consomem um café da manhã de ADA padrão 30 minutos depois da administração do fármaco. Os pacientes são descarregados do centro de estudo 4 horas pós-dose com orientação para manutenção dietética, aderência ao regime de exercício prévio, medicamento de paciente externo durante 28 dias, instruções para administrações de dose do paciente externos, um glucometro, um diário do paciente externo, e um calendário marcado com visitas de retorno marcadas. Cada paciente recebe 2 frascos de medicamento de estudo - um contém medicamento que será tomado apenas pela manhã e o outro frasco contém medicamento de estudo que será tomado apenas à noite. Durante os dias do paciente externo, pacientes administram as doses pela manhã e à noite imediatamente antes das refeições de café da manhã e do jantar, respectivamente. Pacientes voltam ao centro de estudo para uma avaliação de segurança interina, revisão das diárias do paciente externo, e

contagem de pílulas uma vez no 14º Dia de cada Período de Tratamento. A concordância do paciente é avaliada nestas visitas através da responsabilidade de fármaco. Pacientes que perderam mais que 10% (6 doses) de medicamento de estudo não é permitido continuar no estudo.

- 5 Para avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, os pacientes voltam ao centro de estudo na noite do 26º Dia de cada Período de Tratamento e permanecerão resididos até a manhã do 29º Dia. No 26º Dia, pacientes auto-administram a dose da noite e da janta antes da chegada ao sítio de estudo. No 28º Dia de cada Período de Tratamento, a dose da manhã é administrada depois de um jejum durante a noite (10 h). Pacientes têm que consumir um café da manhã de ADA padrão (às 08:00) 30 minutos depois da dosagem (às 07:30) e amostra de sangue ocorre em tempos especificados para vildagliptina, DPP4, GLP-1, glicose, insulina, e glucagon até 24 h pós-dose da manhã. De nota, níveis de glicose de pré-dose no 28º Dia de cada Período de Tratamento são utilizados para determinar FPG. Amostras para medida de HbA1c são coletadas antes da dosagem no 28º Dia de cada período de tratamento. A dose da noite é administrada 30 minutos antes da refeição do jantar (refeição às 18:00).

- 20 Com base nos resultados das avaliações de segurança no 27º Dia do Período de Tratamento 1, pacientes que continuam conhecendo os critérios de elegibilidade começam a dosagem para o Período de Tratamento 2 um dia após a conclusão da amostra PD durante o Período 1.

- 25 Avaliações de conclusão do estudo ocorrem depois da última avaliação farmacocinética/farmacodinâmica no Período de Tratamento 2 (29º Dia). A Tabela 1 fornece uma avaliação do estudo.

(a) Tabela 1 Avaliação de Estudo

Seção de Estudo	Dia(s)	Exigências do Estudo
Avaliação	5º ao 32º Dia	Níveis de HbA1c são determinados na avaliação FPG é determinado na avaliação e 7º Dia Medições da Avaliação: História médica, medicamentos concomitantes, exame físico, órgãos vitais, ECG,

Seção de Estudo	Dia(s)	Exigências do Estudo
		laboratórios de segurança, teste de gravidez, critérios de inclusão/exclusão, 21 dias de limpeza de agentes hipoglicêmicos anteriores
Referência/ Período de Funcionamento	1º ao 4º Dia	Pacientes admitiram na noite do 4º Dia. 3º Dia avaliações de referência são conduzidas: - Confirmar inclusão/exclusão - FPG 1º & 2º Dia: Pacientes administrados com comprimidos de placebo (duas vezes ao dia) 1º Dia (seguindo 10 h de jejum): avaliações de PD durante 24 h
Período de Tratamento 1	1º - 13º Dias	Avaliações de PD completas 1º Dia: Dose da manhã depois das 10 h de jejum; pacientes administrados com café da manhã padronizado 30 min depois da dosagem. Pacientes libertaram 4 horas depois da dosagem Receber fármaco, diário e instruções Dosagem de paciente externo durante os dias de estudo restantes (1º Dia, dose da noite à dose da noite do 26º Dia)
	14º Dia	Pacientes retornam ao centro de estudo Avaliação de segurança Responsabilidade do fármaco e revisão diária
	15º - 26º Dias	Dosagem do paciente externo Pacientes retornam ao centro de estudo na noite do 26º Dia (os pacientes administram a dose da noite e jantam antes da chegada ao sítio de estudo)
	27º Dia	Pacientes administrados com refeições padronizadas Avaliações de segurança Responsabilidade de fármaco e revisão diária
	28º Dia	Dose da manhã depois do jejum de 10 h Pacientes administrados com café da manhã padronizado 30 min depois da dosagem Avaliações de PK/PD durante 24 horas

Seção de Estudo	Dia(s)	Exigências do Estudo
	29º Dia	Amostragem de SPK/PD durante a conclusão do período 1 Seguindo a última amostragem de PK/PD, pacientes são descarregados com medicamento diário, e instruções durante o próximo período de tratamento *
Período de Tratamento 2	1º - 13º Dia	Dosagem do paciente externo.
	14º Dia	Pacientes retornam ao centro de estudo Avaliação de segurança Responsabilidade de fármaco e revisão diária
	15º - 26º Dias	Dosagem do paciente externo Pacientes retornam ao centro de estudo na noite do 26º Dia
	27º Dia	Pacientes administrados com refeições padronizadas Avaliações de segurança Responsabilidade de fármaco e revisão diária
	28º Dia	Dose da manhã depois do jejum de 10 h Pacientes administrados com café da manhã padronizado 30 min depois da dosagem Avaliações de PK/PD durante 24 horas
EOS	29º Dia	Final das avaliações de estudo começaram depois da última amostra de PK/PD Pacientes são liberados do centro de estudo depois do final das avaliações de estudo.
* Apenas aos pacientes que continuam a conhecer os critérios de inclusão depois das avaliações de segurança no 27º Dia são fornecidos medicamentos para o Período de Tratamento 2 na hora da descarga.		

Número de Pacientes: 40 (38 têm que completar todas as avaliações)

Resumo dos Critérios para Inclusão:

Homens ou Mulheres (pós menopausa, cirurgicamente estéreis, ou utilizando método de barreira dupla de contracepção)

5 Idade 18-75 anos com diabetes tipo 2

Pacientes devem ser diagnosticados com diabetes tipo 2 durante pelo menos 3 meses. Pacientes devem normalmente estar em boa saúde como de-

terminado por história médica passada, exame físico, eletrocardiograma, testes de laboratório e urinálise

Pacientes cujo diabetes é controlado apenas por dieta e exercício ou estão dispostos a submeter-se a uma limpeza hipoglicêmica de 3 semanas.

- 5 Glicose plasmática em jejum entre 110-240 mg/dL (6,0-13 mmol/L) na avaliação e linha de referência

HbA_{1c} de 7,0 - 10% na avaliação

Índice de massa corporal ≤ 35 kg/m²

- Pacientes devem estar dispostos a obedecer todas as exigências do estudo
10 e fornecer consentimento informado escrito

Duração do Tratamento:

58 dias (período de funcionamento de 2 dias mais dois períodos de tratamento de 28 dias)

Avaliações Farmacocinéticas:

- 15 Coleção de sangue para determinação de vildagliptina (1 mL de sangue por amostra, tubos de heparina (plasma)):

28º Dia (Período 1) e 28º Dia (período 2):

Pré-dose, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 7, 10 (antes da dose da noite), 10,5, 11, 11,5, 12, 13, 15, 17, e 24h pós-dose da manhã

- 20 Analísados, Meios e Métodos: LAF237 no plasma por LC-MS/MS; LOQ de aproximadamente 2 ng/mL

Parâmetros de PK para vildagliptina: C_{máx}, t_{máx}, AUC_{0-α}, AUC_{0-t}, t_{1/2},

Avaliações Farmacodinâmicas:

1. Atividade de DPP-4 de plasma (1 mL de amostra de sangue)

- 25 1º Dia (2º dia de funcionamento de tratamento de placebo), 28º Dia (período 1) e 28º Dia (período 2):

Pré-dose, 0,50, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2,5, 5,5, 10,5 (por refeição da manhã), 10,75, 11, 11,5, 12,5, 15,5, e 24 h pós-dose da manhã

2. GLP-1 de Plasma (2 mL de amostra de sangue)

- 30 1º Dia (2º dia de funcionamento de tratamento de placebo), 28º Dia (período 1) e 28º Dia (período 2):

Pré-dose, 0,583, 0,666, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 5,5, 8,5, 10,5 (refeição

pré-jantar), 10,583, 10,666, 10,75, 11, 11,25, 11,5, 12, 12,5, 14,5, 17,5 e 24 h pós-dose da manhã,

3. Glucagon (2 ml de sangue por amostra)

1º Dia (2º dia de funcionamento de tratamento de placebo), Dia 28 (período

5 1) e 28º Dia (período 2):

Pré-dose, 0,583, 0,666, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 5,5, 8,5, 10,5 (refeição pré-jantar), 10,583, 10,666, 10,75, 11, 11,25, 11,5, 12, 12,5, 14,5, 17,5 e 24 h pós-dose da manhã,

4. Insulina & glicose (2,5 mL de sangue por amostra)

10 1º Dia (2º dia de funcionamento de tratamento de placebo), 28º Dia (período 1) e 28º Dia (período 2):

Pré-dose*, 0,5, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 3,5, 4,5 (refeição pré-almoço), 5, 5,25, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8,5, 10,5 (antes da dose da noite e refeição pré-jantar), 11, 11,25, 11,5, 11,75, 12, 12,5, 13, 13,5, 14,5, 17,5, 24 h pós-dose da manhã.

* Amostras de pré-dose no 28º Dia de cada Período de Tratamento são da mesma forma utilizadas para determinar glicose plasmática em jejum

Volume de sangue total estimado tirado por paciente: 672 mL

Métodos Estatísticos

- 20 1. Tamanho da Amostra: o tamanho de amostra para este estudo é determinado com base em um teste t de dois lados de uma amostra em nível de significância de 5%, considerando que o projeto de cruzamento é utilizado e a hipótese nula subjacente é testar quanto a igualdade das médias contra a não igualdade para o ponto final de PD primário (glicose AUE(0-24)). Por
- 25 causa da falta de informação de variabilidade em torno do ponto final de PD, uma faixa de fornecimentos de variabilidade é avaliada para fornecer a informação para o tamanho de amostra requerido para o estudo atual. Um estudo anterior utilizando o regime de dosagem de DUAS VEZES AO DIA mostrou que o coeficiente de intrapaciente da variação para glicose AUE(0-14)
- 30 foi de aproximadamente igual a 0,20. É assumido que a variabilidade de AUE(0-24) é maior que aquela de AUE(0-14). Quando um CV de intrapaciente não é maior que 0,30, um tamanho de amostra de 40 pacientes assegura

ará pelo menos 87% de resistência para detectar uma diferença de 15% entre regimes de dosagem AM e PM (vide Tabela 2).

(b) Tabela -2 Resistência estatístico para detectar a verdadeira diferença sob a dada variabilidade para o tamanho da amostra de 40 pacientes

Verdadeira diferença (em % de média de regime AM)	CV de Intrapaciente (%)	Resistência (%)
10	20	87
	25	69
	30	54
15	20	99
	25	96
	30	87
20	20	99
	25	99
	30	98

- 5 2. Análise Estatística: uma análise de variância (ANOVA) é realizada em variáveis de PD transformadas por log utilizando o procedimento PROC MIXED SAS. As fontes de variação incluídas no modelo de ANOVA são seqüência, paciente (seqüência), período, e tratamento, com paciente (seqüência) como efeito aleatório. A dosagem AM é o tratamento teste e dosagem PM a referência. Utilizando a declaração ESTIMATIVE do procedimento PROC MIXED SAS, o contraste é construído entre o teste e os tratamentos de referência para obter o valor p, a diferença média calculada, e o intervalo de confiança (CI) de 95% para a diferença de teste-referência da escala log. Os anti-logs da diferença média calculada e o CI de 95% constituem a relação das médias geométricas e o CI de 95% para a verdadeira relação teste-referência. As produções da comparação são tabuladas.
- 10
- 15

Avaliações Farmacocinéticas:

- Coleção de Sangue: Todas as amostras de sangue serão retiradas por venipuntura direta ou por uma cânula de demora inserida em uma veia do antebraço. Para cada amostra de LAF237 marcada (vildagliptina), coletar uma amostra de sangue de 1 mL em um tubo de heparina de lítio ou sódio. A-
- 20

mostras serão coletadas de acordo com o horário predefinido apresentado na Sinopse do Estudo.

- 5 - Manuseio das Amostras de Sangue: Imediatamente depois que cada tubo de sangue for retirado, ele deve ser invertido várias vezes suavemente para assegurar a mistura dos conteúdos do tubo (por exemplo, anticoagulante). Evitar o contato da amostra prolongado com o tampão de borracha. Colocar o tubo vertical em uma prateleira de tubo de teste (por exemplo, cercado por gelo ou em temperatura ambiente) até a centrifugação. Dentro de 15 minutos, centrifugar a amostra entre 3 e 5°C durante 15 minutos em aproximadamente 2500 rpm. Transferir todo o plasma disponível para um tubo de tampa de tarraxa de polipropileno e congelar a
- 10 -70°C ou abaixo dentro de 60 minutos de venipuntura.
- Método(s) analítico(s): Analisados, meios e métodos: vildagliptina no plasma por LC-MS-MS; LOQ em 2 ng/mL.

15 Avaliações Farmacodinâmicas:

Amostras serão coletadas de acordo com o horário predefinido apresentado na Sinopse do Estudo.

- O sítio de estudo tem que proporcionar a data atual e tempo da coleção com a amostra e tem que documentar no CRF apropriado. Um documento separado que esboça os procedimentos para coleção de amostra, processamento e expedição será fornecido como um suplemento de Protocolo.
- 20

- Glicose, Insulina, e amostras de Glucagon: glicose plasmática, insulina, e glucagon são medidos. Para cada coleção de amostra marcada para análise de insulina e glicose, coletar uma amostra de sangue de 2,5 ml em um tubo que contém Heparina (por exemplo, BD 367960--3 mL de PST, tubos separadores de plasma de heparina). Colocar o tubo vertical em uma prateleira cercada por gelo até a centrifugação. Dentro de 15 minutos de coleção, centrifugar a amostra entre 3 e 5°C durante 15 minutos em aproximadamente
- 25 2500 rpm. Transferir todos o plasma disponível (pelo menos 1,0 mL) para um tubo de tampa de tarraxa de polipropileno e congelar a
- 30 - 80°C ou abaixo dentro de 60 minutos de venipuntura. Para cada coleção de

amostra marcada para análise de glucagon, coletar uma amostra de sangue de 2 mL em um tubo de vidro congelado contendo Aprotinina. Inverter cada tubo suavemente várias vezes para misturar os conteúdos do tubo, evitando contato de amostra prolongado com o tampão de borracha. Colocar o tubo vertical na prateleira cercada por gelo até a centrifugação. Dentro de 15 minutos de coleção, centrifugar a amostra entre 3 e 5°C durante 15 minutos em aproximadamente 2500 rpm. Utilizar uma pipeta de vidro, transferir todo o plasma disponível (pelo menos 0,75 mL total) para um tubo de transferência de vidro fornecido por CRO e congelar a -80°C ou abaixo dentro de 60 minutos de venipuntura. Um documento separado esboçando a coleção e manuseio das amostras de PD será fornecido.

- Nível de plasma de GLP-1: Para cada coleção de amostra marcada para análise de GLP-1, coletar uma amostra de sangue de 2 ml em um tubo contendo EDTA de potássio ao qual 0,1 ml de uma solução de 3 mM de Diprotina A foi adicionado. Inverter cada tubo suavemente várias vezes para misturar os conteúdos do tubo, evitando o contato da amostra prolongado com o tampão de borracha. Colocar o tubo vertical na prateleira cercada por gelo até centrifugação. Dentro de 15 minutos de coleção, centrifugar a amostra entre 3 e 5°C durante 15 minutos em aproximadamente 2500 rpm. Transferir todo o plasma disponível (deve aproximar 1,3 ml no total) para um tubo de tampa de tarraxa de polipropileno e congelar a -70°C ou abaixo dentro de 60 minutos de venipuntura.

- Amostras de Plasma de Inibição de Enzima DPP-4: Para cada coleção de amostra marcada para análise enzimática de DPP-IV, coletar uma amostra de sangue de 1 ml em um tubo contendo EDTA de potássio. Inverter várias vezes suavemente para misturar os conteúdos do tubo. Evitar o contato da amostra prolongado com o tampão de borracha. Colocar o tubo vertical na prateleira cercada por gelo até a centrifugação. Dentro de 15 minutos depois da coleção, centrifugar a amostra entre 3 e 5°C durante 15 min em aproximadamente 2500 rpm. Transferir todo o plasma disponível para um microtubo de tampa de tarraxa de polipropileno e congelar a -70°C ou abaixo dentro de 60 minutos de venipuntura.

- HbA1c: HbA1c é medido pelo laboratório clínico associado com o sítio de estudo, simultâneo com a análise química de sangue na avaliação (mesma amostra de sangue pode ser utilizada). Amostras de sangue adicionais para análise de HbA1c é retirada antes da dosagem no 28º Dia de cada Período de Tratamento.

- 5
- Glicose Plasmática em Jejum (FPG): Níveis de glicose de sangue no jejum são realizados no laboratório clínico associado com o sítio de estudo durante a avaliação, 7º Dia (durante limpeza), e na linha de referência (3º Dia). De nota, níveis de glicose de pré-dose no 28º Dia de cada Período de Tratamento são utilizados para determinar a FPG.
- 10

Análise de Dados Farmacodinâmicos:

- Variáveis Farmacodinâmicas: Todos os pacientes que completam a experiência com medições farmacodinâmicas avaliáveis (PD) são incluídas na análise de dados. Respostas farmacodinâmicas são exploradas por representações gráficas.
- 15

- Níveis de DPP-4 de plasma, GLP1, glucagon, glicose, e insulina são medidos como as variáveis farmacodinâmicas. As concentrações de plasma destas variáveis são plotadas versus tempo e as respostas farmacodinâmicas são exploradas inspecionando-se as representações gráficas.
- 20
- Quando apropriado, a mudança do valor de pré-dose avalia ou linha de referência é calculada para cada indivíduo em cada ponto de tempo. A porcentagem de inibição da atividade de DPP-4 é calculada e plotada com o passar do tempo para cada indivíduo durante cada período de tratamento. Áreas sob o efeito vs curvas de tempo (AUE) para GLP-1, glucagon, glicose e insulina são calculadas quando julgado necessário. Efeito de pico ($E_{\max}$) e tempo para o efeito de pico ($T_{\max}$) para cada variável de PD são avaliados quando julgado apropriado.
- 25

- Métodos Estatísticos para Análise Farmacodinâmica: Uma análise de variância (ANOVA) é realizada em variáveis de PD transformadas por log utilizando o procedimento de PROC MIXED SAS. As fontes de variação incluídas no modelo ANOVA são seqüência, paciente (seqüência), período, e tratamento, com paciente (seqüência) como efeito aleatório. A dosagem de AM
- 30

é o tratamento teste e a dosagem de PM a referência. Utilizando a declaração ESTIMATE do procedimento PROC MIXED SAS, o contraste é construído entre o teste e os tratamentos de referência para obter o valor p, a diferença média calculada, e o intervalo de confiança de 95 % (CI) para a diferença de teste-referência de escala log. Os anti-logs da diferença média calculada e o CI de 95% constituem a relação das médias geométricas e o CI de 95% para a verdadeira relação teste-referência. As produções da comparação são tabuladas.

Resultados:

10 A administração de vildagliptina antes ou com a refeição da noite fornece farmacocinética adicional e benefícios especialmente farmacodinâmicas. Especialmente, os dados resultantes mostram um benefício adicional inesperado sobre a redução de HGP de noite, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2 mais severas, isto é, com hemoglobina glicosilada de
15 referência (HbA1c) > 8,0%.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um paciente sofrendo de hiperglicemia, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.
- 5 2. Uso de vildagliptina ou um sal da mesma para a fabricação de um medicamento para o tratamento de hiperglicemia, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.
- 10 3. Método para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente sofrendo de hiperglicemia, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.
- 15 4. Uso de vildagliptina ou um sal da mesma para a fabricação de um medicamento para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente sofrendo de hiperglicemia, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado ao referido paciente antes ou com a refeição da noite.
- 20 5. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2.
- 25 6. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 5, em que o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2 com linha de referência HbA1c > 8,0%.
- 30 7. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, em que entre 25 mg e 100 mg ou entre 50 mg e 100 mg de vildagliptina ou um sal da mesma, são administrados antes ou com a refeição da noite.
8. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 5, em que 25 mg, 50 mg ou 100 mg de vildagliptina ou um sal da mesma, são administrados antes ou com a refeição da noite.
9. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 8, em que uma dosagem diária de 100 mg de vildagliptina ou um sal da mesma, é administrada ao paciente.
10. Método para reduzir a produção de glicose hepática durante

a noite em um paciente sofrendo de hiperglicemia, em que pelo menos 100 mg de vildagliptina ou um sal da mesma são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

5 11. Uso de vildagliptina ou um sal da mesma para a fabricação de um medicamento para reduzir a produção de glicose hepática durante a noite em um paciente sofrendo de hiperglicemia, em que pelo menos 100 mg de vildagliptina ou um sal da mesma são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

10 12. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 11, em que o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2.

13. Método ou uso, de acordo com a reivindicação 12, em que o paciente está sofrendo de diabetes tipo 2 com linha de referência HbA1c > 8,0%.

15 14. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 13, em que entre 100 e 150 mg de vildagliptina ou um sal da mesma são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

20 15. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 13, em que 100 mg ou 150 mg de vildagliptina ou um sal da mesma são administrados ao referido paciente antes ou com a refeição da manhã, ou antes ou com o almoço.

16. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 15, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado em combinação com metformina.

25 17. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 16, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado em combinação com 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg ou 1000 mg de metformina.

18. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações 10 a 17, em que metformina é administrada com a refeição da noite.

30 19. Método ou uso, de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que vildagliptina ou um sal da mesma é administrado cerca de 30 minutos antes da refeição do jantar.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS"**.

A presente invenção refere-se a um método para melhorar o controle de glicose administrando-se um inibidor de DPP-IV a um paciente
5 em necessidade do mesmo, antes ou com a refeição da noite.