



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112012012641-5 A2



(22) Data do Depósito: 26/11/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) **Título:** TRATAMENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS GENOTIPADOS COM INIBIDORES DE DPP-LV TAL COMO LINAGLIPTINA

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/155; A61K 31/44; A61K 31/519; A61K 45/06.

(30) **Prioridade Unionista:** 21/06/2010 EP 10 166714.5; 27/11/2009 EP 09 177418.2.

(71) **Depositante(es):** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

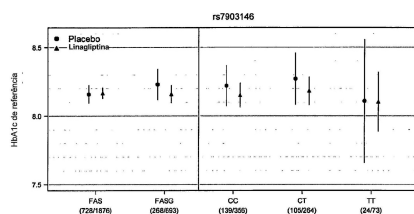
(72) **Inventor(es):** KLAUS DUGI; EVA ULRIKE GRAEFE-MODY; MICHAEL MARK; HANS-JUERGEN WOERLE; HEIKE ZIMDAHL-GELLING.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2010068349 de 26/11/2010

(87) **Publicação PCT:** WO 2011/064352 de 03/06/2011

(85) **Data da Fase Nacional:** 25/05/2012

(57) **Resumo:** TRATAMENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS GENOTIPADOS COM INIBIDORES DE DPP-IV TAL COMO LINAGLIPTINA. A presente invenção refere-se a métodos para prevenir ou tratar de distúrbios metabólicos e condições relacionadas, tais como, em certos grupos de paciente.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DO INIBIDOR DPP-4, COMPOSIÇÃO OU COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA DO MESMO, NO PREPARO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES E KIT DE PARTES**".

5 Campo Técnico da Invenção

A presente invenção se refere a inibidores de DPP-4, composições farmacêuticas ou combinações compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente um ou mais outras substâncias ativas, para uso em métodos de tratamento ou prevenção como aqui descrito, tal como por exemplo, de uma ou mais condições selecionadas a partir de diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada e hiperglicemia *inter alia*.

Em uma modalidade particular, os métodos terapêuticos e/ou preventivos desta invenção compreendem, a etapa de identificar um paciente que é suscetível ao tratamento e/ou prevenção, a referida identificação compreendendo testar se o paciente tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (por exemplo se o paciente é de um genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou se o paciente é do respectivo genótipo tipo selvagem (por exemplo, se o paciente é do genótipo selvagem de TCF7L2 como aqui descrito), e a outra etapa de administrar tal inibidor de DPP-4, combinação ou composição farmacêutica ao paciente determinada como sendo suscetível.

Além disso, em uma modalidade, a utilidade de um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento, cada qual como aqui descrito para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso de acordo com esta invenção em um paciente que tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como por exemplo, um genótipo de risco de TCF7L2 paciente como aqui descrito) é considerada.

Os pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 de acordo com esta invenção incluem, sem estar limitados, pacientes (particularmente pacientes com diabetes tipo 2) abrigando variantes de risco genéticas no gene TCF7L2 e sofrendo frequentemente das influências patológicas dos mes-

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS GENOTIPADOS COM INIBIDORES DE DPP-IV TAL COMO LINAGLIPTINA"**.

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a inibidores de DPP-4, composições farmacêuticas ou combinações compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente um ou mais outras substâncias ativas, para uso em métodos de tratamento ou prevenção como aqui descrito, tal como por exemplo, de uma ou mais condições selecionadas a partir de diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada e hiperglicemia *inter alia*.

10 Em uma modalidade particular, os métodos terapêuticos e/ou preventivos desta invenção compreendem, a etapa de identificar um paciente que é suscetível ao tratamento e/ou prevenção, a referida identificação compreendendo testar se o paciente tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (por exemplo se o paciente é de um genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou se o paciente é do respectivo genótipo tipo selvagem (por exemplo, se o paciente é do genótipo selvagem de TCF7L2 como aqui descrito), e a outra etapa de administrar tal inibidor de DPP-4, combinação ou composição farmacêutica ao paciente determinada como sendo suscetível.

20 Além disso, em uma modalidade, a utilidade de um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento, cada qual como aqui descrito para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso de acordo com esta invenção em um paciente que tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como por exemplo, um genótipo de risco de TCF7L2 paciente como aqui descrito) é considerada.

30 Os pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 de acordo com esta invenção incluem, sem estar limitados, pacientes (particularmente pacientes com diabetes tipo 2) abrigando variantes de risco genéticas no gene TCF7L2 e sofrendo frequentemente das influências patológicas dos mes-

mos, particularmente associadas com o alelo T de risco de TCF7L2 rs7903146, tal como pacientes que abrigam o genótipo de risco heterozigoto TCF7L2 rs7903146 CT ou pacientes que abrigam o genótipo de alto risco homozigoto TCF7L2 rs7903146 TT.

5 Além disso, em outra modalidade, a utilidade de um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento, cada qual como aqui descrito para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso de acordo com esta invenção em um paciente, que leva o genótipo selvagem de TCF7L2, particularmente o genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146
10 CC, é considerada.

Além disso, a presente invenção fornece um método diagnóstico para identificar um indivíduo (particularmente um paciente com diabetes tipo 2) estatisticamente mais provável de ter uma resposta favorável (por exemplo, na obtenção do controle glicêmico, tal como alteração em HbA1c) para a
15 administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de DPP-4, opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, antidiabéticos), o referido método compreendendo determinar se o indivíduo é do genótipo de risco de TCF7L2 (particularmente, genótipo de risco TCF7L2 rs7903146 CT ou TT) ou do genótipo selvagem de
20 TCF7L2 (particularmente, genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC), em que o indivíduo que é de genótipo selvagem homozigoto TCF7L2 rs7903146 CC (e, a um grau menor, o indivíduo que é de genótipo de risco heterozigoto TCF7L2 rs7903146 CT) tem uma probabilidade aumentada de resposta favorável ao inibidor de DPP-4 administrado relativo a um indivíduo de genótipo de risco homozigoto TCF7L2 rs7903146 TT.

Além disso, a invenção descreve um método

- para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico;

- para melhorar o controle glicêmico e/ou para reduzir glicose de protoplasma em jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c;

- para prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da to-

- lerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para o diabetes melito tipo 2;
- para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma
- 5 condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em complicações do diabetes melito;
- para reduzir o peso corporal e/ou gordura corporal ou prevenir um aumento no peso corporal e/ou gordura corporal ou facilitar uma redução no peso corporal e/ou gordura corporal;
- 10 - para prevenir ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer ou proteger a funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática;
- para prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições
- 15 atribuídas a um acúmulo anormal de gordura ectópica ou no fígado; ou
- para manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;
 - para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar diabetes de novo início pós-transplante (NODAT) e/ou síndrome metabólica
- 20 pós-transplante (PTMS);
- para prevenir, retardar ou reduzir complicações associadas com NODAT e/ou PTMS, inclusive eventos e doenças micro- e macrovasculares, rejeição ao enxerto, infecção e morte;
 - para tratar hiperuricemia e condições associadas com hiperuricemia;
- 25 em pacientes em necessidade do mesmo, por exemplo, naqueles pacientes (particularmente, pacientes com diabetes melito tipo 2) que têm variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, em um paciente de genótipo de risco de TCF7L2
- 30 como aqui descrito) ou naqueles pacientes que são do respectivo genótipo tipo selvagem (tal como, por exemplo, em um genótipo selvagem de TCF7L2 como aqui descrito), em que o referido método compreende

testar o paciente, se ele/ela tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (por exemplo se ele/ela é de um genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou se o paciente é do respectivo genótipo tipo selvagem (por exemplo, se o paciente é do genótipo

5 selvagem de TCF7L2 como aqui descrito), e

administrar um inibidor de DPP-4 como definido em seguida (preferivelmente linagliptina), opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas.

Além disso, a presente invenção descreve o uso de um inibidor de DPP-4 para a fabricação de um medicamento para uso em um método como descrito aqui anteriormente e em seguida.

Além disso, a presente invenção descreve um inibidor de DPP-4 para uso em uma terapia de um paciente (particularmente, paciente com diabetes tipo 2 humano) como descrito aqui anteriormente e em seguida.

15 Além disso, a presente invenção descreve um inibidor de DPP-4 para uso em um tratamento ou prevenção de uma doença (particularmente, metabólica), distúrbio ou condição (particularmente diabetes, especialmente diabetes tipo 2, e condições relacionadas a isto, tal como, por exemplo, complicações diabéticas) como aqui descrito aqui anteriormente e em
20 seguida.

A invenção também descreve um uso de uma combinação ou composição farmacêutica de acordo com esta invenção para a fabricação de um medicamento para uso em um método como descrito aqui anteriormente e em seguida.

25 A invenção também se refere aos inibidores de DPP-4 como aqui definido para uso em um método como descrito aqui anteriormente e em seguida, o referido método compreendendo administrar o inibidor de DPP-4, opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, que podem ser selecionadas a partir daquelas aqui menciona-
30 das), ao paciente.

Antecedente da Invenção

Diabetes tipo 2 é uma doença crescentemente prevalecente que,

devido a uma alta frequência de complicações, leva a uma redução significativa da expectativa de vida. Por causa de complicações microvasculares associadas ao diabetes, o diabetes tipo 2 é atualmente a causa mais frequente de início em adulto de perda de visão, insuficiência renal e amputações no mundo industrializado. Além disso, a presença de diabetes tipo 2 está associada com um aumento de duas a cinco vezes no risco de doença cardiovascular.

Depois da longa duração de doença, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, eventualmente não responderá à terapia oral e se tornará dependente à insulina com a necessidade por injeções diárias e múltiplas medidas de glicose diárias.

O UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrou que o tratamento intensivo com metformina, sulfonilureias ou insulina, resultou em apenas uma melhora limitada do controle glicêmico (diferença em HbA1c ~0,9%). Além disso, até mesmo em pacientes dentro da subdivisão de tratamento intensivo, o controle glicêmico deteriorou significativamente com o passar do tempo e isto foi atribuído à deterioração da função de célula β . Importaneamente, o tratamento intensivo não foi associado com uma redução significativa em complicações macrovasculares, isto é, eventos cardiovasculares. Portanto, muitos pacientes com diabetes tipo 2 permanecem inadequadamente tratados, em parte por causa de limitações na eficácia a longo prazo, tolerabilidade e inconveniência de dosagem de terapias anti-hiperglicêmicas existentes.

Fármacos antidiabéticos orais e não orais convencionalmente usados em terapia (tal como, por exemplo, terapia de primeira ou segunda linha e/ou mono- ou de combinação (inicial ou complementar)) incluem, sem estar restrito a isto, metformina, sulfonilureias, tiazolidinadionas, glinidas, inibidores de α -glicosidas, análogos de GLP-1 ou GLP-1, e insulina ou análogos de insulina.

A alta incidência de insuficiência terapêutica é um contribuinte principal para a alta taxa de complicações associadas à hiperglicemia a longo prazo ou danos crônicos (inclusive, complicações micro- e macrovascula-

res tal como, por exemplo, nefropatia, retinopatia ou neuropatia diabética ou complicações cardiovasculares) em pacientes com diabetes tipo 2.

Estudos de associação genética identificaram variações genéticas em vários genes que estão associados com risco aumentado de diabetes melito tipo 2. Por exemplo, variações nos genes TCF7L2, KCNJ11 e PPARG independentemente e interativamente aumenta o risco de progressão da tolerância à glicose prejudicada e glicose em jejum prejudicada e ao diabetes evidente. Enquanto a variação em KCNJ11 pode alterar a secreção da insulina e a variação em PPARG pode alterar a ação da insulina, TCF7L2 (fator de transcrição 7-símile 2) é o gene de suscetibilidade principal identificado até esta data para diabetes tipo 2 em vários grupos étnicos (por exemplo, Europeus, pessoas Indianas e Japonesas, Americanos Mexicanos e Africanos Ocidentais). Polimorfismos (polimorfismos de nucleotídeo único, desse modo chamado SNPs) em TCF7L2, tal como, por exemplo, rs12255372 e, particularmente, rs7903146, são fortemente associados com diabetes. O risco de desenvolver diabetes tipo 2 é aumentado por aproximadamente 45% (Relação de probabilidade de não ocorrência 1,45) entre veículos de um alelo T de risco de TCF7L2 rs7903146 (heterozigotos CT), e é pelo menos dobrado (Relação de probabilidade de não ocorrência de 2,41) entre homozigotos TT comparados a genótipos selvagens de homozigotos CC (Grant e outro, *Nature Genetics*, Vol, 38, 2006, pp. 320-323). Genótipos de risco de TCF7L2 estão associados com a expressão de TCF7L2 aumentada em células beta pancreáticas, secreção de insulina prejudicada (estimulada por glicose), efeitos da incretina e taxa realçada de produção de glicose hepática bem como predisposição a e predição de diabetes tipo 2 futuro (cf. Lissenko e outro, *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 117, No 8, 2007, pp. 2155-2163). Há evidência que as variantes de risco de TCF7L2 rs7903146 estão associadas com efeito de incretina inferior sobre a secreção de insulina, que pode estar baseado, pelo menos em parte, em uma sensibilidade prejudicada das células beta a incretinas.

Desse modo, pacientes com diabetes que abrigam variantes de risco de TCF7L2, particularmente veículos do alelo T de risco de TCF7L2

rs7903146, tal como, pacientes que abrigam o genótipo TCF7L2 rs7903146 CT ou, particularmente, pacientes que abrigam o genótipo TCF7L2 rs7903146 TT, é esperado que seja difícil de tratar em terapia antidiabética.

Portanto, há uma necessidade médica não atendida quanto a métodos, medicamentos e combinações ou composições farmacêuticas com uma boa eficácia com respeito ao controle glicêmico, com respeito a propriedades de modificação de doença e com respeito à redução de mortalidade e morbidez cardiovascular, enquanto ao mesmo tempo mostrando um perfil de segurança melhorado.

10 Inibidores de DPP-4 representam outra classe nova de agentes que estão sendo desenvolvidos para o tratamento ou melhora no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2.

Por exemplo, inibidores de DPP-4 e seus usos são descritos no WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, 15 WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761 ou WO 2009/121945.

Objetivo da Presente Invenção

O objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento e/ou método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico, em particular de diabetes melito tipo 2.

25 Um outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento e/ou método para melhorar o controle glicêmico em um paciente em necessidade do mesmo, em particular em pacientes com diabetes melito tipo 2, por exemplo, naqueles pacientes que têm variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, um pa- 30 ciente de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou naqueles pacientes que são do respectivo genótipo tipo selvagem.

Outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento

e/ou método para melhorar o controle glicêmico em um paciente com controle glicêmico insuficiente apesar da monoterapia com um fármaco antidiabético, por exemplo, metformina ou apesar da terapia de combinação com dois ou três fármacos antidiabéticos, por exemplo, em um tal paciente que tem
5 variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, um paciente de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou em um tal paciente que é do respectivo genótipo tipo selvagem.

Outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento
10 e/ou método para prevenir, diminuir ou retardar a progressão da tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG) resistência à insulina e/ou síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2.

Ainda outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento e/ou método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou
15 tratar uma condição ou distúrbio do grupo que consiste em complicações do diabetes melito.

Um outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento e/ou método para reduzir o peso ou prevenir um aumento do peso em um paciente em necessidade do mesmo, por exemplo, em um tal paciente
20 que tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, um paciente de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou em um tal paciente que é do respectivo genótipo tipo selvagem.

Outro objetivo da presente invenção é fornecer um medicamento
25 com uma eficácia alta para o tratamento de distúrbios metabólicos, em particular de diabetes melito, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), e/ou hiperglicemia, que tem propriedades farmacológicas e/ou farmacocinéticas e/ou físicoquímicas boas a muito boas.

30 Outros objetivos da presente invenção ficam aparentes para alguém versado na técnica pela descrição aqui anteriormente e a seguir, e pelos exemplos.

Sumário da Invenção

Dentro da extensão da presente invenção, foi constatado agora que um inibidor de DPP-4, preferivelmente linagliptina, bem como uma combinação ou composição farmacêutica que compreende o inibidor de DPP-4 e op-

5 cionalmente uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, antidiabéticos), é terapeuticamente eficaz para melhorar o controle glicêmico e tratar diabetes melito tipo 2 em pacientes de genótipo de risco TCF7L2 rs7903146 CT ou TT e em pacientes de genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC.

Em particular, foi constatado que todos os pacientes de genótipo de TCF7L2 investigados (os pacientes de genótipo de risco TCF7L2

10 rs7903146 CT ou TT ou com genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC) têm uma resposta clinicamente significativa ao inibidor de DPP-4 administrado, preferivelmente linagliptina.

Desse modo, dentro do escopo da presente invenção, certos subgrupos de pacientes com diabetes receptivo a terapia antidiabética de acordo com esta invenção (compreendendo usar preferivelmente linagliptina, op-

15 cionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas tal como, por exemplo, outros antidiabéticos como aqui descrito), incluem, por exemplo, sem estar limitado a, aqueles pacientes que abrigam genótipo

20 TCF7L2 rs7903146 CC ou CT ou TT, respectivamente.

Dentro do escopo da presente invenção, também foi constatado que inibidores de DPP-4 como aqui definido, bem como combinações ou composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de DPP-4 como aqui definido e op-

25 cionalmente uma ou mais outras substâncias ativas, podem ser usadas em um método de prevenir, diminuir a progressão de, retardar (por exemplo, retardar o início de) ou tratar um distúrbio metabólico (particularmente diabetes, especialmente diabetes melito tipo 2 e condições relacionadas a isto, por exemplo, complicações diabéticas), em particular um método para melhorar o controle glicêmico em um paciente, tal como, em

30 um paciente que tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, em pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito).

Dentro do escopo da presente invenção, também foi constatado que inibidores de DPP-4 como aqui definido, bem como combinações ou composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente uma ou mais outras substâncias ativas, podem ser usadas em um método de prevenir, diminuir a progressão de, retardar (por exemplo, retardar o início de) ou tratar um distúrbio metabólico (particularmente diabetes, especialmente diabetes melito tipo 2 e condições relacionadas a isto), em particular um método para melhorar o controle glicêmico em um paciente, tal como, em um paciente que é de genótipo selvagem de TCF7L2, particularmente de genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC.

Em uma modalidade o método compreende a etapa de identificar um paciente que é suscetível ao método que é usado, por exemplo, compreendendo testar se o paciente tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (por exemplo, se o paciente é de um genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) ou se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2 como aqui descrito, e a etapa de administrar um tal inibidor de DPP-4, combinação ou composição farmacêutica ao paciente determinado como sendo suscetível.

Isto abre novas possibilidades terapêuticas no tratamento e prevenção de diabetes melito tipo 2, sobrepeso, obesidade, complicações de diabetes melito e de estados de doença adjacente, incluindo tais pacientes que têm variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas (tal como, por exemplo, em pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito) e tais pacientes que são do respectivo genótipo tipo selvagem (tal como, por exemplo, pacientes de genótipo selvagem de TCF7L2 como aqui descrito).

Além disso, a presente invenção fornece um método para determinação de uma probabilidade da possibilidade de uma resposta favorável (por exemplo, em fornecer o controle glicêmico) ou da magnitude de uma alteração favorável em HbA1c de um indivíduo que é o resultado do tratamento do indivíduo com um inibidor de DPP-4, preferivelmente linagliptina ou o inibidor de DPP-4 em combinação com uma ou mais outras substâncias

ativas (por exemplo, antidiabéticos), o referido método compreendendo determinar se o indivíduo é do genótipo de risco de TCF7L2 (particularmente, genótipo de risco TCF7L2 rs7903146 TT) ou do genótipo selvagem de TCF7L2 (particularmente, genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC), em

5 que a probabilidade da possibilidade de uma resposta favorável ou da magnitude significativamente alta de uma mudança favorável na resposta de HbA1c para administração do inibidor de DPP-4, preferivelmente linagliptina ou do inibidor de DPP-4 em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, antidiabéticos) é maior em um indivíduo que é de

10 genótipo selvagem homozigoto TCF7L2 rs7903146 CC, e menor em um indivíduo de genótipo de risco homozigoto TCF7L2 rs7903146 TT (por exemplo, porém ainda clinicamente significativo ou significativo).

Portanto, em um aspecto é fornecido uma combinação ou composição farmacêutica que compreende

- 15 (a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,
- (b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1 e insulina ou análogos de insulina, e, opcionalmente,
- 20 (c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1 e insulina ou análogos de insulina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

25 Em um subaspecto, é fornecida uma combinação ou composição farmacêutica que compreende

- (a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,
- (b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1 e insulina ou análogos de insulina, e, opcionalmente,
- 30 (c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) sele-

cionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbose, voglibose, miglitol, GLP-1 ou um análogo de GLP-1 e insulina ou um análogo de insulina, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

5 Em outro subaspecto, é fornecida uma combinação ou composição farmacêutica que compreende

(a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,

(b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbose, voglibose, miglitol, GLP-1 ou um análogo de GLP-1 e insulina ou um análogo de insulina, e, opcionalmente,

10 (c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas (particularmente metformina), tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1 e insulina ou análogos de insulina, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

15 Em um outro subaspecto é fornecido uma combinação ou composição farmacêutica que compreende,

(a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,

20 (b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia e pioglitazona, e, opcionalmente,

(c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, nateglinida, acarbose, voglibose, miglitol, GLP-1 ou análogo de GLP-1 e insulina ou análogo de insulina, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

25 Em um outro subaspecto, é fornecido uma combinação ou composição farmacêutica que compreende,

30 (a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,

(b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona, rosiglitazona,

repaglinida, nateglinida, acarbose, voglibose, miglitol, GLP-1 ou análogo de GLP-1 e insulina ou análogo de insulina, e, opcionalmente,

- (c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia e
5 pioglitazona,

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Em ainda um outro subaspecto, é fornecido uma combinação ou composição farmacêutica que compreende,

- (a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,
10 (b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo consistindo em metformina e pioglitazona, e, opcionalmente,

(c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo consistindo em metformina, uma sulfonilureia e pioglitazona,

- 15 ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Em ainda um outro subaspecto, é fornecido uma combinação ou composição farmacêutica que compreende,

- (a) um inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,
(b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo
20 consistindo em metformina, uma sulfonilureia e pioglitazona, e, opcionalmente,

(c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo consistindo em metformina e pioglitazona,

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

- 25 Quando - além do segundo agente antidiabético - um terceiro agente antidiabético é selecionado, o referido terceiro agente antidiabético é preferivelmente selecionado a partir de outra classe diferente do segundo agente antidiabético. Desse modo, será entendido que o segundo e o terceiro agente antidiabético são diferentes, e preferivelmente eles são de classes
30 diferentes (por exemplo, quando o segundo agente antidiabético é selecionado a partir da classe de biguanida, o terceiro agente antidiabético é preferivelmente selecionado a partir de outra classe). Classes de agentes antidia-

béticos são mencionadas acima, por exemplo, classe de biguanida, classe de tiazolidindiona, classe de sulfonilureia, classe de glinida, classe de inibidor de alfa-glicosidase, classe de análogo de GLP-1, classe de insulina, etc.

Uma modalidade particular desta invenção refere-se à monoterapia com um inibidor de DPP-4 como aqui definido e/ou a composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de DPP-4 como ingrediente ativo exclusivo.

Dentro de combinações e/ou terapia de combinação desta invenção, uma modalidade particular refere-se a combinações duais e/ou terapia dupla; outra modalidade refere-se a combinações triplas e/ou terapia tripla.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizada pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em resistência à insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertensão, inflamação sistêmica crônica, retinopatia, neuropatia, nefropatia, aterosclerose, disfunção endotelial, doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) e osteoporose em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizada pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c em um paciente em necessidade do mesmo caracterizada pelo fato de que, um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

A composição farmacêutica desta invenção também pode ter várias propriedades de modificação de doença com respeito a doenças ou condições relacionadas à tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou síndrome metabólica.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG) resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2 em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

Quando pelo uso de uma combinação ou composição farmacêutica desta invenção, uma melhora do controle glicêmico em pacientes em necessidade do mesmo é obtível, da mesma forma, aquelas condições e/ou doenças relacionadas ou causadas por um nível de glicose sanguínea aumentado, podem ser tratadas.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em complicações de diabetes melito tais como, cataratas e doenças micro- e macrovasculares, tais como, nefropatia, retinopatia, neuropatia, comprometimento de memória e aprendizagem, distúrbios neurodegenerativos ou cognitivos, doenças cardio- ou cerebrovasculares, arteriosclerose, hipertensão, disfunção endotelial, infarto do

miocárdio, síndrome coronária aguda, angina de peito instável, angina de peito estável, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, distúrbio do ritmo cardíaco, reestenose vascular, doença oclusiva arterial periférica, acidente vascular cerebral, isquemia de tecido ou úlcera ou pé diabético, em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente. Em particular, um ou mais aspectos de nefropatia diabética tais como, hiperperfusão, proteinúria e albuminúria (inclusive, micro- ou macroalbuminúria) podem ser tratados, sua progressão diminuída ou seu início retardado ou prevenido. O termo "isquemia de tecido" particularmente compreende macroangiopatia diabética, microangiopatia diabética, cicatrização de ferimento prejudicada e úlcera diabética. Os termos "doenças micro- e macrovasculares" e "complicações micro- e macrovasculares" são alternadamente usados neste pedido.

Em uma modalidade, pela administração de uma combinação ou composição farmacêutica desta invenção, nenhum ganho no peso ou até mesmo uma redução no peso corporal é o resultado.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para reduzir o peso corporal e/ou gordura corporal ou prevenir um aumento no peso corporal e/ou gordura corporal ou facilitar uma redução no peso corporal e/ou gordura corporal em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

Em uma modalidade, por uma administração de uma combinação ou composição farmacêutica de acordo com esta invenção, uma degeneração de célula beta e um declínio da funcionalidade de célula beta tal como, por exemplo, apoptose ou necrose de células beta pancreáticas, podem ser retardados ou podem ser prevenidos. Além disso, a funcionalidade de células pancreáticas pode ser melhorada ou restabelecida, e o número e

tamanho das células beta pancreáticas aumentaram. Pode ser mostrado que o estado de diferenciação e hiperplasia de células beta pancreáticas atrapalhadas por hiperglicemia, podem ser normalizados por tratamento com uma combinação ou composição farmacêutica desta invenção.

- 5 De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir, retardar ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática em um
- 10 paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

- Em uma modalidade, pela administração de uma combinação ou
- 15 composição farmacêutica da presente invenção, um acúmulo anormal de gordura (ectópica), em particular no fígado, pode ser reduzido ou pode ser inibido.

- De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura ectópica ou no fígado em um paciente em ne-
- 20 cessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente. Doenças ou condições que são
- 25 atribuídas a um acúmulo anormal de gordura ectópica ou no fígado são particularmente selecionadas a partir do grupo que consiste em esteatose hepática geral, esteatose hepática não alcoólica (NAFL), esteatoepatite não alcoólica (NASH), esteatose hepática induzida por hiperalimentação, esteatose hepática diabética, esteatose hepática induzida por álcool ou esteatose he-
- 30 pática tóxica, particularmente, doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD), incluindo esteatose hepática, esteatoepatite não alcoólica (NASH) e/ou fibrose hepática.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para prevenir, diminuir a progressão, retardar, atenuar, tratar ou reverter esteatose hepática, inflamação (hepática) e/ou um acúmulo anormal de gordura no fígado em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outro aspecto, é fornecido um método para manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hipersulinemia e/ou resistência à insulina em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecido um método para prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar diabetes de novo início pós-transplante (NODAT) e/ou síndrome metabólica pós-transplante (PTMS) em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para prevenir, retardar ou reduzir complicações associadas com NODAT e/ou PTMS inclusive, eventos e doenças micro- e macrovasculares, rejeição ao enxerto, infecção, e morte em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecido um mé-

todo para tratar hiperuricemia e condições associadas à hiperuricemia, tais como, por exemplo, gota, hipertensão e insuficiência renal, em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida, são administrados, por exemplo, em combinação, ao paciente.

- De acordo com outro aspecto, é fornecido o uso de um inibidor de DPP-4 para a fabricação de um medicamento para uso em um método de
- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica; ou
 - melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c; ou
 - prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG) resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2; ou
 - prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em complicações de diabetes melito tais como, cataratas e doenças micro- e macrovasculares, tais como, nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia de tecido, arteriosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença oclusiva arterial periférica; ou
 - reduzir o peso corporal e/ou gordura corporal ou prevenir um aumento no peso corporal e/ou gordura corporal ou facilitar uma redução no peso corporal e/ou gordura corporal; ou
 - prevenir, diminuir, retardar ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer ou proteger a funcionalidade de

células beta pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática; ou

- prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura ectópica ou no fígado; ou
- 5 - manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina; ou
- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar diabetes de novo início pós-transplante (NODAT) e/ou síndrome metabólica pós-transplante (PTMS); ou
- 10 - prevenir, retardar ou reduzir complicações associadas com NODAT e/ou PTMS inclusive, eventos e doenças micro- e macrovasculares, rejeição ao enxerto, infecção e morte; ou
- tratar hiperuricemia e condições associadas com hiperuricemia; em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo
- 15 administrar o inibidor de DPP-4 sozinho ou, opcionalmente, em combinação com um segundo e, opcionalmente, com um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida ao paciente.
- De acordo com outro aspecto, é fornecido o uso de um segundo agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida para a
- 20 fabricação de um medicamento para uso em um método de
- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica; ou
- 25 - melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c; ou
- prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG) resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2; ou
- 30

- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em complicações de diabetes melito tais como, cataratas e doenças micro- e macrovasculares, tais como, nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia de tecido,
- 5 arteriosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença oclusiva arterial periférica; ou
 - reduzir o peso corporal e/ou gordura corporal ou prevenir um aumento no peso corporal e/ou gordura corporal ou facilitar uma redução no peso corporal e/ou gordura corporal; ou
- 10 - prevenir, diminuir, retardar ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática; ou
- 15 - prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura ectópica ou no fígado; ou
 - manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;
- em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo
- 20 administrar ao segundo agente antidiabético em combinação com um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, com um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em seguida ao paciente.
- De acordo com outro aspecto, é fornecido o uso de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção para a fabricação de
- 25 um medicamento para um método terapêutico e preventivo como descrito aqui anteriormente e em seguida.
- Pacientes de um genótipo de risco de TCF7L2 (da mesma forma chamado aqui pacientes de genótipo de risco de TCF7L2) dentro do significado desta invenção refere-se àqueles pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) especialmente no gene que codifica para TCF7L2, um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e
- 30 rs10885406, especialmente rs7903146; em mais particular, aqueles pacien-

tes que transportam pelo menos pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CT ou genótipo TT; especialmente aqueles que transportam dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo TT, são de alto risco e é esperado que seja difícil de tratar (por exemplo, para obter controle glicêmico adequado).

A presente invenção fornece um inibidor de DPP-4 (preferivelmente, linagliptina), composição farmacêutica, combinação ou medicamento de acordo com a presente invenção, para uso em um método terapêutico e/ou preventivo como descrito aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, tratar diabetes tipo 2) em uma ou mais dos seguintes grupos de pacientes:

- pacientes de genótipo de alto risco de TCF7L2 que transportam dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, Genótipo TT (onde a resposta clinicamente significativa por exemplo, no controle glicêmico é fornecida),

- pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 que transportam um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, Genótipo CT (onde a resposta clinicamente favorável por exemplo, no controle glicêmico é fornecida),

- pacientes de genótipo selvagem de TCF7L2 que transportam dois alelos CC de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, Genótipo CC (onde resposta clinicamente mais favorável por exemplo, no controle glicêmico é fornecida).

Dentro de um aspecto particular da invenção, a invenção refere-se a um inibidor de DPP-4, uma combinação ou composição farmacêutica da presente invenção para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso como descrito aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, tratar diabetes tipo 2), o referido método ou uso compreendendo

(i) identificar um paciente que é suscetível ao referido método terapêutico e/ou preventivo ou uso que compreende testar se o paciente é de qualquer genótipo de risco de TCF7L2, particularmente se o paciente tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) especialmente no gene que codifica para TCF7L2, um SNP selecionado a partir de rs7903146,

rs12255372 e rs10885406, por exemplo, se o paciente transporta pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por exemplo, se o paciente é de genótipo CT (isto é, se o paciente transporta um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) ou, particularmente, se o paciente é de genótipo TT (isto é, se o paciente transporta dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2) ou testar se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2, particularmente se o paciente transporta dois alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2 (isto é, se o paciente é de genótipo selvagem CC), e (ii) administrar uma quantidade eficaz do inibidor de DPP-4, combinação ou composição farmacêutica ao paciente identificado na etapa (i).

Dentro de outro aspecto particular da invenção, a invenção refere-se a um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento da presente invenção para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso como descrito aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, tratar diabetes tipo 2) em pacientes de genótipo de risco de TCF7L2, por exemplo, naqueles pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) especialmente no gene que codifica para TCF7L2, um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, especialmente rs7903146; em mais particular, naqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CT ou genótipo TT.

Dentro de outro aspecto particular da invenção, a invenção refere-se a um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento da presente invenção para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso como descrito aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, tratar diabetes tipo 2) em pacientes de genótipo selvagem de TCF7L2, por exemplo, naqueles pacientes que transportam dois alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CC.

Neste contexto, uma subpopulação particular dos pacientes descritos aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, dos pacientes em necessidade de um método terapêutico ou preventivo como aqui descrito), refere-se a aqueles pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleo-

tídeo únicos (SNPs) no gene que codifica para TCF7L2, especialmente pelo menos um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, especialmente rs7903146, em more particular, aqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CT ou genótipo TT.

Em mais particular, aqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CT ou genótipo TT, especialmente que transporta dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo TT, é fortemente suscetível a expressão de TCF7L2 aumentada em células beta pancreáticas, secreção de insulina prejudicada, efeitos da incretina, taxa realçada de produção de glicose hepática e/ou diabetes. O alelo T de rs7903146 TCF7L2 está associado com a ação insulínica prejudicada de hormônios de incretina, perfis de 24 h reduzidos de insulina plasmática e glucagon, e produção de glicose hepática aumentada.

Outra subpopulação particular dos pacientes descritos aqui anteriormente e em seguida (por exemplo, dos pacientes em necessidade de um método terapêutico ou preventivo como aqui descrito), refere-se àqueles pacientes que são de genótipo selvagem de TCF7L2, particularmente aqueles que são do genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC.

De acordo com uma modalidade deste aspecto da invenção, é fornecido um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento de acordo com a presente invenção para um método terapêutico e/ou preventivo ou uso como descrito aqui anteriormente e em seguida (particularmente para tratar e/ou prevenir diabetes tipo 2 e/ou obesidade), em pacientes com secreção de insulina reduzida (estimulada por glicose) gliconeogênese hepática aumentada e/ou efeito insulínico reduzido ou ação de hormônios de incretina (por exemplo, GLP-1 e/ou GIP), por exemplo, sensibilidade à incretina prejudicada, associada com um genótipo de risco de TCF7L2, particularmente com um tal genótipo de risco de TCF7L2 como mencionado acima.

De acordo com outra modalidade deste aspecto da invenção, é

fornecido um método de determinar a resposta de tratamento do paciente a um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento de acordo com a presente invenção, o referido método que compreende a etapa de determinar se o paciente é de genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito, por exemplo, testar se o paciente pertence a uma particular subpopulação de veículos de genótipo de risco de TCF7L2 ou determinar se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2, por exemplo, testar se o paciente transporta o alelo CC tipo selvagem a rs7903146 em TCF7L2.

10 De acordo com outra modalidade deste aspecto da invenção, é fornecido um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação ou medicamento de acordo com a presente invenção, para uso em um método terapêutico e/ou preventivo como descrito aqui anteriormente e em seguida (particularmente para tratar e/ou prevenir diabetes tipo 2 e/ou obesidade) em um paciente em necessidade do mesmo, o referido método que
15 compreende testar se o paciente é de qualquer genótipo de risco de TCF7L2 como aqui descrito.

De acordo com outra modalidade deste aspecto da invenção, é fornecido um inibidor de DPP-4, uma composição farmacêutica, combinação
20 ou medicamento de acordo com a presente invenção, para uso em um método terapêutico e/ou preventivo como descrito aqui anteriormente e em seguida (particularmente para tratar e/ou prevenir diabetes tipo 2 e/ou obesidade) em um paciente em necessidade do mesmo, o referido método que compreende testar se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2 como
25 aqui descrito.

De acordo com outro aspecto da invenção, o teste para genótipos de risco de TCF7L2 pode ser usado para estratificação de paciente, por exemplo, para enriquecer a população de paciente em estudos clínicos para testar a eficácia do inibidor de DPP-4.

30 De acordo com outro aspecto da invenção, o método de determinar a suscetibilidade de tratamento de um indivíduo (por exemplo, compreendendo o teste para genótipos selvagens ou de risco de TCF7L2 como

aqui descrito) pode ser usado para determinação se o paciente pode responder a um nível mais baixo ou pode requerer um nível mais alto de inibidor de DPP-4 administrado, opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas.

- 5 De acordo com outro aspecto da invenção, a determinação da suscetibilidade de tratamento de um indivíduo que compreende o teste quanto aos genótipos selvagens ou de risco de TCF7L2 como aqui descrito, pode ser usada para determinação se o paciente pode ser tratado em monoterapia ou em terapia de combinação com um ou mais antidiabéticos adicionais
- 10 de acordo com esta invenção, por exemplo, para fornecer o controle glicêmico adequado. Por exemplo, aqueles pacientes com probabilidade diminuída de resposta favorável podem requerer o tratamento de combinação, por exemplo, para obter o controle glicêmico adequado.

Definições

- 15 O termo "**ingrediente ativo**" de uma combinação ou composição farmacêutica da presente invenção significa o inibidor de DPP-4 e/ou, se presente, o segundo agente antidiabético e/ou, se presente, o terceiro agente antidiabético da presente invenção.

- 20 O termo "**índice de massa corporal**" ou "**BMI**" de um paciente humano, é definido como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros, tal que BMI tem unidades de kg/m².

O termo "**sobrepeso**" é definido como a condição em que o indivíduo tem um BMI maior do que ou 25 kg/m² e menor do que 30 kg/m². Os termos "sobrepeso" e "pré-obeso" são usados alternadamente.

- 25 O termo "**obesidade**" é definido como a condição em que o indivíduo tem um BMI igual a ou maior do que 30 kg/m². De acordo com uma definição de WHO, o termo obesidade pode ser categorizado como segue: o termo "obesidade classe I" é a condição em que o BMI é igual a ou maior do que 30 kg/m², porém menor do que 35 kg/m²; o termo "obesidade classe II" é
- 30 a condição em que o BMI é igual a ou maior do que 35 kg/m², porém menor do que 40 kg/m²; o termo "obesidade classe III" é a condição em que o BMI é igual a ou maior do que 40 kg/m².

O termo "**obesidade visceral**" é definido como a condição em que uma relação de cintura-para-quadril de maior do que ou igual a 1,0 nos homens e 0,8 nas mulheres é medida. Isto define o risco para resistência à insulina e o desenvolvimento de pré-diabetes.

- 5 O termo "**obesidade abdominal**" é normalmente definido como a condição em que a circunferência da cintura é (> 40 polegadas) ou 102 cm nos homens, e é (> 35 polegadas) ou 94 cm nas mulheres. Com respeito a uma etnicidade Japonesa ou pacientes Japoneses, a obesidade abdominal pode ser definida como circunferência da cintura ≥ 85 cm nos homens e ≥ 90 10 cm nas mulheres (veja, por exemplo, investigation committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan).

- O termo "**euglicemia**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea em jejum dentro da faixa normal, maior do que 70 mg/dL (3,89 mmols/L) e menor do que 110 15 mg/dL (6,11 mmols/L) ou 100 mg/dL (5,6 mmols/L). A palavra "jejum" tem o significado habitual como um termo médico.

- O termo "**hiperglicemia**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea em jejum acima da faixa normal, maior do que 110 mg/dL (6,11 mmols/L) ou 100 mg/dL (5,6 20 mmols/L). A palavra "jejum" tem o significado habitual como um termo médico.

- O termo "**hipoglicemia**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea abaixo da faixa normal de 60 a 115 mg/dL (3,3 a 6,3 mmols/L), em particular abaixo de 70 25 mg/dL (3,89 mmols/L).

O termo "**hiperglicemia pós-prandial**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose de soro ou glicose sanguínea pós-prandial de duas horas maior do que 200 mg/dL (11,11 mmols/L).

- 30 O termo "**glicose sanguínea em jejum prejudicada**" ou "**IFG**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea em jejum ou concentração de glicose de soro em jejum

em uma faixa de 100 a 125 mg/dl (isto é, de 5,6 a 6,9 mmols/l), em particular maior do que 110 mg/dL e menor do que 126 mg/dl (7,00 mmols/L). Um indivíduo com "glicose em jejum normal" tem uma concentração de glicose em jejum menor do que 100 mg/dl, isto é, menor do que 5,6 mmols/l.

5 O termo **"tolerância à glicose prejudicada"** ou **"IGT"** é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose de soro ou glicose sanguínea pós-prandial de duas horas maior do que 140 mg/dl (7,78 mmols/L) e menor do que 200 mg/dL (11,11 mmols/L). A tolerância à glicose anormal, isto é, a concentração de glicose de soro ou glicose sanguínea pós-prandial de duas horas pode ser medida como o nível de
10 açúcar no sangue em mg de glicose por dL de plasma duas horas depois de tomar 75 g de glicose depois de um jejum. Um indivíduo com "tolerância à glicose normal" tem uma concentração de glicose de soro ou glicose sanguínea pós-prandial de duas horas menor do que 140 mg/dl (7,78 mmols/L).

15 O termo **"hiperinsulinemia"** é definido como a condição na qual um indivíduo com resistência à insulina, com ou sem euglicemia, tem concentração de insulina plasmática ou de soro pós-prandial ou em jejum elevada acima de normal, indivíduos magros sem resistência à insulina, têm uma relação de cintura-para-quadril $< 1,0$ (para homens) ou $< 0,8$ (para mulheres).

20 O termo **"de sensibilização de insulina"**, **"de melhora da resistência à insulina"** ou **"de diminuição da resistência à insulina"** são sinônimos e usados alternadamente.

O termo **"resistência à insulina"** é definido como um estado no qual níveis de insulina circulantes em excesso da resposta normal a uma
25 carga de glicose são exigidos para manter o estado euglicêmico (Ford ES, e outro. *JAMA*. (2002) **287**:356-9). Um método de determinar resistência à insulina é o teste de clampe euglicêmico-hiperinsulinêmico. A relação de insulina para glicose é determinada dentro do escopo de uma técnica de infusão de insulina-glicose combinada. Deve ser constatada resistência à insulina,
30 se a absorção de glicose estiver abaixo de 25º percentil da população base investigada (definição de WHO). Um tanto menos laboriosos do que o teste de clampe, são assim chamados modelos mínimos nos quais, durante um

teste de tolerância à glicose intravenoso, as concentrações de glicose e insulina no sangue são medidas em intervalos de tempo fixos, e a partir destes a resistência à insulina é calculada. Com este método, não é possível distinguir entre resistência à insulina hepática e periférica.

- 5 Além disso, resistência à insulina, a resposta de um paciente com resistência à insulina à terapia, sensibilidade à insulina e hiperinsulinemia, podem ser quantificadas avaliando-se o "escore de avaliação de modelo de homeostasia para resistência à insulina (HOMA-IR)", um indicador seguro de resistência à insulina (Katsuki A, e outro. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). Outra referência é feita a métodos para a determinação do índice de HOMA para sensibilidade à insulina (*Matthews e outro, Diabetologia* 1985, 28: 412-19), da relação de proinsulina intacta para insulina (*Forst e outro, Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459) e a um estudo de clamp euglicêmico. Além disso, os níveis de adiponectina plasmática podem ser monitorados como um substituto potencial de sensibilidade à insulina. A estimativa de resistência à insulina pelo modelo de avaliação de homeostasia escore de (HOMA)-IR é calculada com a fórmula (Galvin P, e outro. *Diabet Med* 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina de soro em jejum } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glicose plasmática em jejum}(\text{mmol/L})/22,5]$$

- 20 Como uma regra, outros parâmetros são usados na prática clínica cotidiana para avaliar a resistência à insulina. Preferivelmente, a concentração de triglicerídeo do paciente é usada, por exemplo, quando níveis de triglicerídeo aumentados correlacionam significativamente com a presença de resistência à insulina.

- 25 Pacientes com uma predisposição ao desenvolvimento de IGT ou IFG ou diabetes tipo 2 são aqueles que têm euglicemia com hiperinsulinemia e são por definição, resistentes à insulina. Um paciente típico com resistência à insulina é normalmente sobrepeso ou obeso. Se a resistência à insulina pode ser descoberta, esta é uma indicação particularmente forte da presença de pré-diabetes. Desse modo, pode ser que, para manter a homeostasia de glicose, uma pessoa precisa de 2-3 vezes mais insulina quanto uma pessoa saudável, sem isto resultar em qualquer sintoma clínico.

Os métodos para investigar a **função das células beta pancreáticas** são similares aos métodos acima com respeito à sensibilidade à insulina, hiperinsulinemia ou resistência à insulina: Uma melhora da função de célula beta pode ser medida por exemplo, determinando-se um índice de HOMA para função de célula beta (*Matthews e outro, Diabetologia 1985, 28: 412-19*), a relação da pró-insulina intacta para insulina (*Forst e outro, Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*), a secreção de insulina/peptídeo C depois de um teste de tolerância à glicose oral ou um teste de tolerância à refeição, ou empregando-se um estudo de clampe hiperglicêmico e/ou mo-

5 delagem mínima depois de um teste de tolerância à glicose intravenoso frequentemente amostrado (*Stumvoll e outro, Eur J Clin Investe 2001, 31: 380-81*).

O termo "**pré-diabetes**" é a condição em que um indivíduo é pré-disposto ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Pré-diabetes estende a

15 definição de tolerância à glicose prejudicada para incluir os indivíduos com uma glicose sanguínea em jejum dentro da faixa normal alta ≥ 100 mg/dL (*J. B. Meigs, e outro, Diabetes 2003; 52:1475-1484*) e hiperinsulinemia em jejum (concentração de insulina plasmática elevada). A base científica e médica para identificar pré-diabetes como uma séria ameaça de saúde está dis-

20 posta em uma Declaração de Posição intitulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitida juntamente pela American Diabetes Association e o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care 2002; 25:742-749*).

Indivíduos prováveis de ter resistência à insulina são aqueles

25 que têm dois ou mais dos seguintes atributos: 1) sobrepeso ou obeso, 2) pressão alta, 3) hiperlipidemia, 4) um ou mais 1º grau relativo com um diagnóstico de IGT ou IFG ou diabetes tipo 2. A resistência à insulina pode ser confirmada nestes indivíduos calculando-se o escore de HOMA-IR. Para o propósito desta invenção, resistência à insulina é definida como a condição

30 clínica na qual um indivíduo tem um escore de HOMA-IR $> 4,0$ ou um escore de HOMA-IR acima do limite superior de normal, como definido para o laboratório realizar os ensaios de glicose e insulina.

O termo "**diabetes tipo 2**" é definido como a condição na qual um indivíduo tem uma concentração de glicose de soro ou glicose sanguínea em jejum maior do que 125 mg/dL (6,94 mmols/L). A medida dos valores de glicose sanguínea é um procedimento padrão na análise médica de rotina.

- 5 Se um teste de tolerância à glicose é realizado, o nível de açúcar no sangue de um diabético estará mais de 200 mg de glicose por dL (11,1 mmols/l) de plasma duas horas depois de 75 g de glicose ter sido colocadas em um estômago vazio. Em um teste de tolerância à glicose, 75 g de glicose são administrados oralmente ao paciente que é testado depois de 10-12 horas em
- 10 jejum, e o nível de açúcar no sangue é registrado imediatamente antes de tomar a glicose e uma e duas horas depois de tomá-la. Em um indivíduo saudável, o nível de açúcar no sangue antes de tomar a glicose estará entre 60 e 110 mg por dL de plasma, menos que 200 mg por dL, uma hora depois de tomar a glicose e menos que 140 mg por dL, depois de duas horas. Se
- 15 depois de duas horas, o valor está entre 140 e 200 mg, isto é considerado como tolerância à glicose anormal.

- O termo "**diabetes melito tipo 2 em estágio final**" inclui pacientes com diabetes tipo 2 com uma insuficiência de fármaco antidiabético secundária, indicação para terapia de insulina e progressão para complicações micro- e macrovasculares por exemplo, nefropatia diabética ou cardiopatia coronária (CHD).
- 20

- O termo "**HbA1c**" refere-se ao produto de uma glicação não enzimática da cadeia de hemoglobina B. Sua determinação é bem conhecida por alguém versado na técnica. No monitoramento do tratamento de diabetes melito, o valor de HbA1c é de excepcional importância. Como sua produção depende essencialmente do nível de açúcar no sangue e da vida dos eritrócitos, o HbA1c no sentido de uma "memória de açúcar no sangue" reflete os níveis de açúcar no sangue médio das 4-6 semanas precedentes. Pacientes diabéticos cujo valor de HbA1c é constantemente bem ajustado
- 25
- 30 por tratamento de diabetes intensivo (isto é, < 6,5 % da hemoglobina total na amostra), são significativamente melhor protegidos contra microangiopatia diabética. Por exemplo, metformina sozinha alcança uma melhora média

no valor de HbA1c no diabético da ordem de 1,0 - 1,5%. Esta redução do valor de HbA1C não é suficiente em todos os diabéticos para alcançar a faixa alvo desejada de < 6,5 % e preferivelmente < 6 % de HbA1c.

O termo "**controle glicêmico insuficiente**" ou "controle glicêmico inadequado" no escopo da presente invenção significa uma condição em que os pacientes mostram valores de HbA1c acima de 6,5%, em particular acima de 7,0%, ainda mais preferivelmente acima de 7,5%, especialmente acima de 8%.

A "**síndrome metabólica**", da mesma forma chamada "síndrome X" (quando usada no contexto de um distúrbio metabólico), da mesma forma chamada a "síndrome dismetabólica" é um complexo de síndrome com a característica cardeal de ser resistente à insulina (Laaksonen DE, e outro. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7). De acordo com as diretrizes de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497), o diagnóstico da síndrome metabólica é feito quando três ou mais dos seguintes fatores de risco estão presentes:

1. Obesidade abdominal, definido como circunferência de cintura > 40 polegadas ou 102 cm nos homens, e > 35 polegadas ou 94 cm nas mulheres; ou com respeito a uma etnicidade Japonesa ou pacientes Japoneses definidos como circunferência de cintura ≥ 85 cm nos homens e ≥ 90 cm nas mulheres;
2. Triglicerídeos: ≥ 150 mg/dL
3. colesterol HDL < 40 mg/dL nos homens
4. Pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 ou DBP ≥ 85)
5. Glicose sanguínea em jejum ≥ 110 mg/dL ou ≥ 100 mg/dL

As definições de NCEP foram validadas (Laaksonen DE, e outro. *Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Triglicerídeos e colesterol HDL no sangue podem ser da mesma forma determinados por métodos padrão em análise médica e são descritos por exemplo, em Thomas L (Editor): "Labor und

Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

De acordo com uma definição geralmente usada, a **hipertensão** é diagnosticada se a pressão arterial sistólica (SBP) excede um valor de 140 mm Hg e a pressão arterial diastólica (DBP) excede um valor de 90 mm Hg.

- 5 Se um paciente está sofrendo de diabetes manifesto, atualmente é recomendado que a pressão arterial sistólica seja reduzida a um nível abaixo de 130 mm Hg e a pressão arterial diastólica seja reduzida abaixo de 80 mm Hg.

- 10 As definições de **NODAT** (diabetes de novo início pós-transplante) e **PTMS** (síndrome metabólica pós-transplante) seguem rigorosamente aquelas dos critérios de diagnósticos da American Diabetes Association para diabetes tipo 2, e aquelas da International Diabetes Federation (IDF) e da American Heart Association/National Heart, Lung e Blood Institute, para a síndrome metabólica. NODAT e/ou PTMS estão associados com
15 um risco aumentado de eventos e doenças micro- e macrovasculares, rejeição ao enxerto, infecção e morte. Vários prognosticadores foram identificados como fatores de risco potenciais relacionados a NODAT e/ou PTMS, inclusive, uma idade mais alta no transplante, gênero masculino, o índice de massa corporal pré-transplante, diabetes pré-transplante e imunossupres-
20 são.

- O termo "**hiperuricemia**" denota uma condição de altos níveis de urato totais no soro. No sangue humano, concentrações de ácido úrico entre 3,6 mg/dL (aproximadamente, 214 μ mol/L) e 8,3 mg/dL (aproximadamente, 494 μ mol/L) são consideradas normais pela American Medical
25 Association. Altos níveis de urato totais no soro ou hiperuricemia estão frequentemente associados com várias enfermidades. Por exemplo, altos níveis de urato totais no soro podem levar a um tipo de artrite nas articulações conhecidas como gota. A gota é uma condição criada por uma formação de cristais de urato monossódico ou ácido úrico na cartilagem articular das arti-
30 culações, tendões e tecidos circunadjacentes devido a concentrações elevadas de níveis de urato totais no fluxo sanguíneo. A formação de urato ou ácido úrico nestes tecidos provoca uma reação inflamatória destes tecidos.

Os níveis de saturação de ácido úrico na urina podem resultar na formação de cálculo renal quando o ácido úrico ou urato cristaliza no rim. Adicionalmente, os altos níveis de urato totais no soro estão frequentemente associados com a denominada síndrome metabólica, incluindo doença cardiovascular e hipertensão.

O termo "**inibidor de DPP-4**" no escopo da presente invenção refere-se a um composto que exibe atividade inibidora na enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-4). Tal atividade inibidora pode ser caracterizada pelo valor de IC₅₀. Um inibidor de DPP-4 preferivelmente exibe um valor de IC₅₀ abaixo de 10000 nM, preferivelmente abaixo de 1000 nM. Certos inibidores de DPP-4 exibem um valor de IC₅₀ abaixo de 100 nM ou até mesmo ≤ 50 nM. Valores de IC₅₀ de inibidores de DPP-4 são normalmente acima de 0,01 nM ou até mesmo acima de 0,1 nM. Inibidores de DPP-IV podem incluir compostos biológicos e não biológicos, em particular não peptídicos. O efeito inibidor sobre DPP-4 pode ser determinado por métodos conhecidos na literatura, em particular como descrito no pedido WO 02/068420 ou WO 2004/018468 (página 34), que estão aqui incorporados por referência em sua totalidade. O termo "inibidor de DPP-4" também compreende quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, hidratos e solvatos dos mesmos, inclusive, as respectivas formas cristalinas.

Os termos "**tratamento**" e "tratar" ou termos análogos compreendem particularmente tratamento terapêutico de pacientes que já têm desenvolvido a referida condição, em particular na forma manifesto. O tratamento terapêutico pode ser tratamento sintomático para aliviar os sintomas da indicação específica ou tratamento causal para reverter ou parcialmente reverter as condições da indicação ou interromper ou diminuir a progressão da doença. Desse modo, as composições e métodos da presente invenção podem ser usados por exemplo, como tratamento terapêutico durante um certo tempo bem como para terapia crônica.

Os termos "**profilaticamente tratando**", "tratamento preventivo" e "prevenir" ou termos análogos, são alternadamente usados e compreendem um tratamento de pacientes a risco de desenvolver uma condição men-

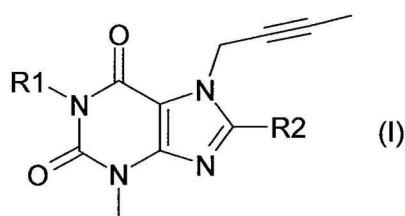
cionada aqui anteriormente, desse modo reduzindo o referido risco.

Descrição Detalhada

- Os aspectos da presente invenção, em particular os compostos farmacêuticos, composições, combinações, métodos e usos, referem-se a
- 5 inibidores de DPP-4, segundo e/ou terceiro agentes antidiabéticos como aqui anteriormente definido e em seguida.

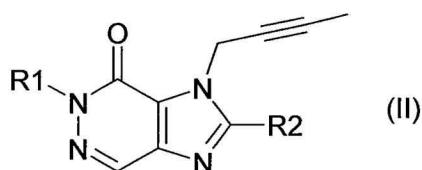
Em uma primeira modalidade (modalidade **A**), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é qualquer inibidor de DPP-4 da

fórmula (I)

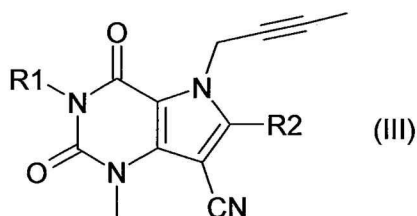


10

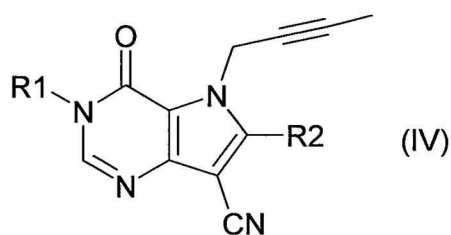
ou fórmula (II)



ou fórmula (III)



ou fórmula (IV)



em que **R1** denota ([1,5]naftiridin-2-il)metila, (quinazolin-2-il)metila, (quinoxalin-6-il)metila, (4-metil-quinazolin-2-il)metila, 2-ciano-benzila, (3-ciano-quinolin-2-il)metila, (3-ciano-piridin-2-il)metila, (4-metil-pirimidin-2-il)metila ou (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metila e **R2** denota 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ou (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em uma segunda modalidade (modalidade **B**), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é um inibidor de DPP-4 selecionado a partir do grupo que consiste em sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, gemigliptina,

(2*S*)-1-{[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila,

(2*S*)-1-{[1,1,-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila,

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexa-idro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

(1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila,

(*R*)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2*H*-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila,

bis-Dimetilamida de ácido 5-[(*S*)-2-[2-[(*S*)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil]-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-10,11-di-hidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclo-hepteno-2,8-dicarboxílico,

3-{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina,

ácido [(2*R*)-1-{[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]acetil}pirrolidin-2-il]borônico,

(2*S*,4*S*)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila,

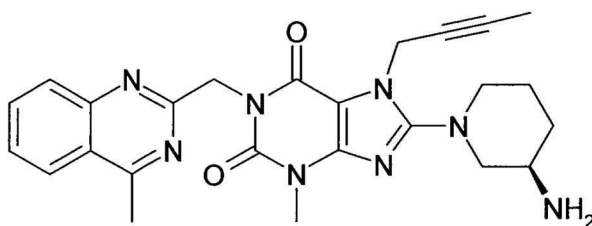
2-({6-[(3R)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrila,

6-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-1,3-dimetil-1,5-di-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4-diona e

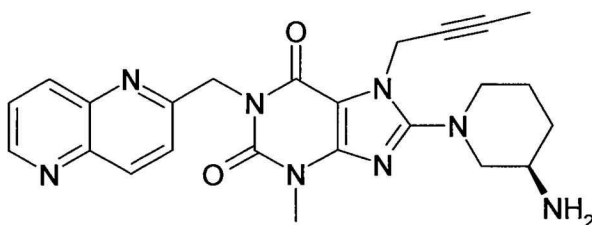
- 5 {2-[(2-Cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida de ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]primidina-6-carboxílico, ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

Relativo à primeira modalidade (modalidade **A**), inibidores de DPP-4 preferidos são qualquer ou todos os seguintes compostos e seus sais
10 farmaceuticamente aceitáveis:

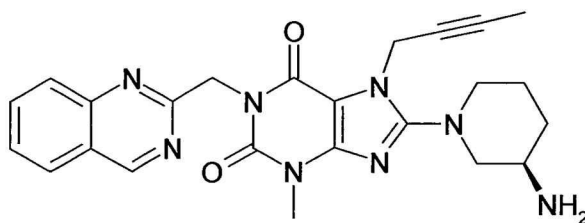
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2004/018468, exemplo 2(142)):



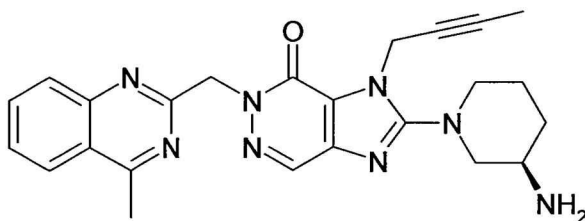
- 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2004/018468, exemplo 2(252)):



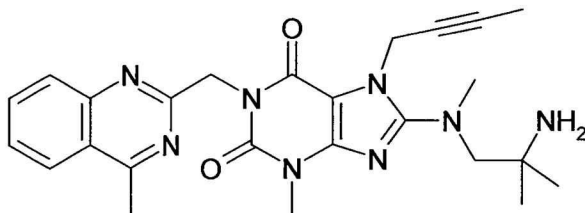
- 1-[(Quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2004/018468, exemplo 2(80)):



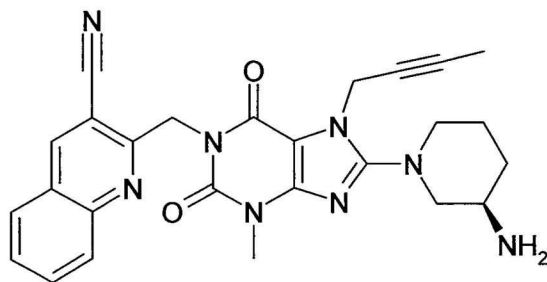
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-yn-1-yl)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-di-hidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (comparar WO 2004/050658, exemplo 136):



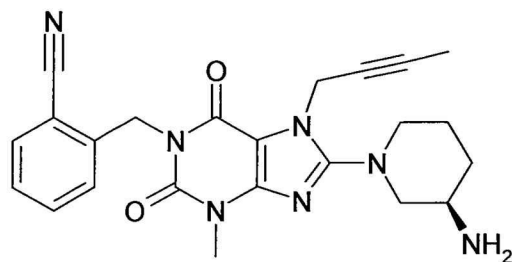
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butiin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (comparar WO 2006/029769, exemplo 2(1)):



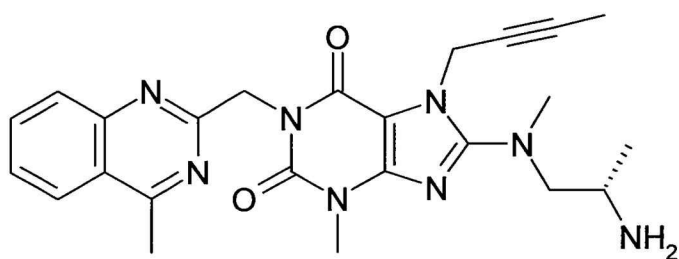
- 1-[(3-Ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(30)):



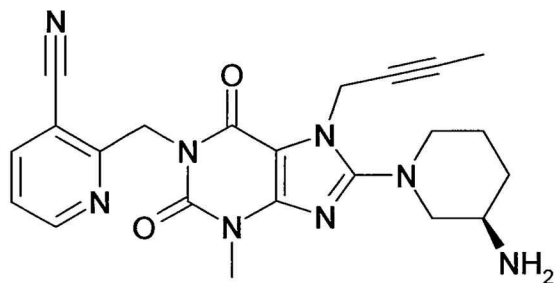
- 1-(2-Ciano-benzil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(39)):



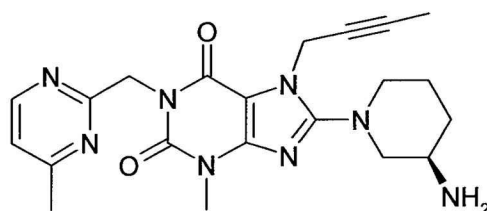
- 5 2(4)):
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (comparar WO 2006/029769, exemplo



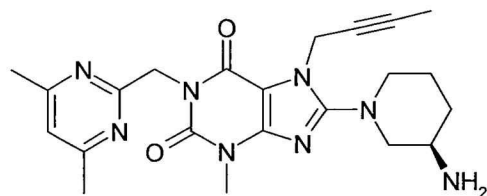
- 1-[(3-Ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(52)):



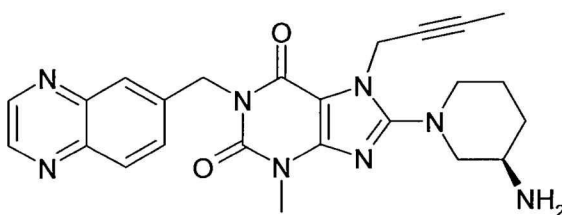
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(81)):



- 1-[(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(82)):



- 1-[(Quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(83)):



Um inibidor de DPP-4 mais preferido entre os inibidores de DPP-4 acima mencionados da modalidade A desta invenção é 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, particularmente a base livre do mesmo (que é da mesma forma conhecido como linagliptina ou BI 1356).

Como outros inibidores de DPP-4, os seguintes compostos podem ser mencionados:

- Sitagliptina (MK-0431) tendo a fórmula estrutural A abaixo é (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, da mesma forma denominado (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,

N[C@@H](Cc1cc(F)c(F)c(F)c1)CC(=O)N1CCN2C(=N1)N=C(C2)C(F)(F)F

Em uma modalidade, sitagliptina está na forma de seu sal de di-hidrogenofosfato, isto é, fosfato de sitagliptina. Em uma outra modalidade, fosfato de sitagliptina está na forma de um monohidrato ou anidrato cristalino. Uma classe desta modalidade refere-se a mono-hidrato de fosfato de sitagliptina. Base livre de sitagliptina e sais farmacologicamente aceitáveis da mesma são descritos na Patente US No. 6.699.871 e no Exemplo 7 do WO 03/004498. Mono-hidrato de fosfato de sitagliptina cristalino é descrito no WO 2005/003135 e no WO 2007/050485.

Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

Uma formulação de comprimido para sitagliptina está comercialmente disponível sob o nome comercial Januvia®. Uma formulação de comprimido para combinação de sitagliptina/metformina está comercialmente disponível sob o nome comercial Janumet®.

- Vildagliptina (LAF-237) tendo a fórmula estrutural B abaixo é (2S)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrila, da mesma forma denominado (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

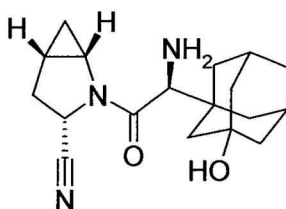
(B)

Vildagliptina especificamente é descrita na Patente US No. 6.166.063 e no Exemplo 1 de WO 00/34241. Sais específicos de vildagliptina são descritos no WO 2007/019255. Uma forma cristalina de vildagliptina, bem como uma formulação de comprimido de vildagliptina é descrita no WO 2006/078593. Vildagliptina pode ser formulada como descrito no WO 00/34241 ou no WO 2005/067976. Uma formulação de vildagliptina de liberação modificada é descrita no WO 2006/135723.

Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feito referência a estes documentos.

Uma formulação de comprimido para vildagliptina está comercialmente disponível sob o nome comercial Galvus®. Uma formulação de comprimido para combinação de vildagliptina/metformina está comercialmente disponibilizada sob o nome comercial Eucreas®.

- Saxagliptina (BMS-477118) tendo a fórmula estrutural C abaixo é (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, da mesma forma denominado (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinenitrila,



(C)

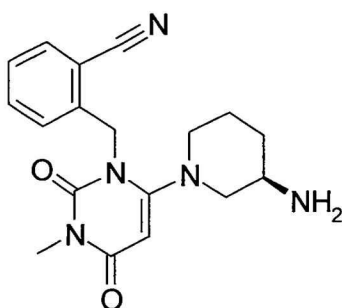
Saxagliptina especificamente é descrita na Patente US Nº. 6.395.767 e no Exemplo 60 do WO 01/68603.

Em uma modalidade, saxagliptina está na forma de seu sal de HCl ou seu sal de monobenzoato como descrito no WO 2004/052850. Em uma outra modalidade, saxagliptina está na forma da base livre. Em ainda uma outra modalidade, saxagliptina está na forma do monoidrato da base livre como descrito no WO 2004/052850. Formas cristalinas do sal de HCl e

da base livre de saxagliptina são descritas no WO 2008/131149. Um processo para preparar saxagliptina é da mesma forma descrito nos WO 2005/106011 e WO 2005/115982. Saxagliptina pode ser formulada em um comprimido como descrito no WO 2005/117841.

- 5 Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feito referência a estes documentos.

- Alogliptina (SYR-322) tendo a fórmula estrutural E abaixo é 2-
 10 {6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il}metil)benzonitrila



(E)

Alogliptina especificamente é descrita na US 2005/261271, EP 1586571 e no WO 2005/095381.

- Em uma modalidade, alogliptina está na forma de seu sal de benzoato, seu sal de cloridrato ou seu sal de tosilato, cada qual como descrito no WO 2007/035629. Uma classe desta modalidade refere-se a benzoato de alogliptina. Polimorfos de benzoato de alogliptina são descritos no WO 2007/035372. Um processo para preparar alogliptina é descrito no WO 2007/112368 e, especificamente, no WO 2007/035629. Alogliptina (isto é, seu sal de benzoato) pode ser formulada em um comprimido e pode ser administrada como descrito no WO 2007/033266. Uma preparação sólida de alogliptina/pioglitazona e sua preparação e uso são descritas no WO 2008/093882. Uma preparação sólida de alogliptina/metformina e sua preparação e uso são descritas no WO 2009/011451.

Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- 5 - (2S)-1-{{2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, preferivelmente o mesilato ou

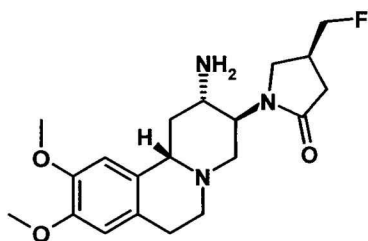
(2S)-1-{{1,1,-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos:

- 10 Estes compostos e métodos para sua preparação são descritos no WO 03/037327.

- O sal de mesilato do composto anterior, bem como polimorfos cristalinos do mesmo são descritos no WO 2006/100181. O sal de fumarato do composto posterior, bem como polimorfos cristalinos do mesmo são descritos no WO 2007/071576. Estes compostos podem ser formulados em uma composição farmacêutica como descrito no WO 2007/017423.

- Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar estes compostos ou um sal dos mesmos, desse modo é feita referência a estes documentos.

- 20 - (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-idro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona (da mesma forma denominado carmegliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



- 25 Este composto e métodos para sua preparação são descritos no WO 2005/000848. Um processo para preparar este composto (especificamente seu sal de dicloridrato) é descrito da mesma forma nos WO

2008/031749, WO 2008/031750 e WO 2008/055814. Este composto pode ser formulado em uma composição farmacêutica como descrito no WO 2007/017423.

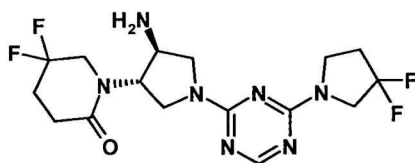
5 Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- (3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona (da mesma forma denominado gosogliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

10 Este composto e métodos para sua preparação são descritos no WO 2005/116014 e US 7291618.

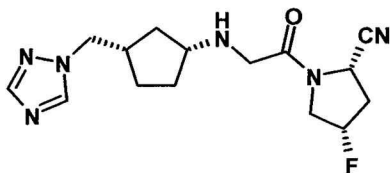
Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

15 - (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



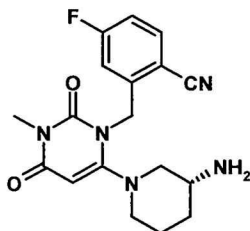
20 Este composto e métodos para sua preparação são descritos nos WO 2007/148185 e US 20070299076. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentil-amino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (da mesma forma denominado melogliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



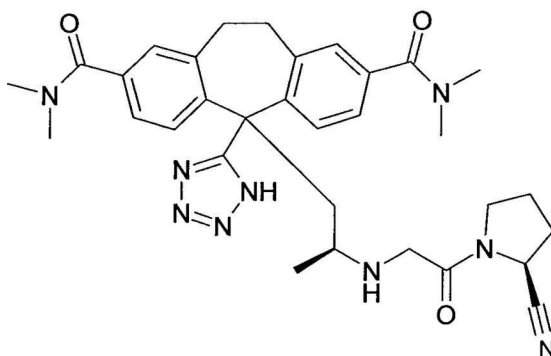
Este composto e métodos para sua preparação são descritos nos WO 2006/040625 e WO 2008/001195. Sais especificamente reivindicados incluem o metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- (R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Este composto e métodos para sua preparação e uso são descritos nos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 e WO 2008/114807. Sais especificamente reivindicados incluem o succinato (WO 2008/067465), benzoato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, (R)-mandelato e cloridrato. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- bis-Dimetilamida de ácido 5-{{(S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil}-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepteno-2,8-dicarboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Este composto e métodos para sua preparação são descritos no WO 2006/116157 e US 2006/270701. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- 5 - 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)]piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina (da mesma forma denominado teneligliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Este composto e métodos para sua preparação são descritos no WO 02/14271. Sais específicos são descritos nos WO 2006/088129 e WO
10 2006/118127 (inclusive, cloridrato, bromidrato, *inter alia*). A terapia de combinação que usa este composto é descrita no WO 2006/129785. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

- 15 - Ácido [(2R)-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]acetil]pirrolidin-2-il]borônico (da mesma forma denominado dutogliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Este composto e métodos para sua preparação são descritos nos WO 2005/047297, WO 2008/109681 e WO 2009/009751. Sais específicos são descritos no WO 2008/027273 (inclusive, citrato, tartarato). Uma
20 formulação deste composto é descrita no WO 2008/144730. Uma formulação de dutogliptina (como seu sal de tartarato) com metformina é descrita no WO 2009/091663. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse
25 modo é feita referência a estes documentos.

- (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

5 Este composto e métodos para sua preparação são descritos nos WO 2005/075421, US 2008/146818 e WO 2008/114857. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

10 - 2-({6-[(3R)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou 6-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-1,3-dimetil-1,5-di-hidro-pirrol[3,2-d]pirimidina-2,4-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

15 Estes compostos e métodos para sua preparação são descritos nos WO 2009/084497 e WO 2006/068163, respectivamente. A terapia de combinação que usa o último destes dois compostos é descrita no WO 2009/128360. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar estes compostos ou um sal dos mesmos, desse modo é feita referência a estes documentos.

20 - {2-[(2-Cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida de ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]primidina-6-carboxílico (da mesma forma denominado anagliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável:

25 Este composto e métodos para sua preparação são descritos no WO 2004/067509. A terapia de combinação que usa este composto é descrita no WO 2009/139362. Para maiores informações, por exemplo, em um processo para fabricar, formular ou usar este composto ou um sal do mesmo, desse modo é feita referência a estes documentos.

30 Preferivelmente, o inibidor de DPP-4 é selecionado a partir do grupo G2 que consiste em linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, carmegliptina, gosogliptina, teneligliptina, melogliptina e duto-gliptina ou um sal farmaceuticamente aceitável de um dos inibidores de DPP-4 aqui mencionados ou um profármaco dos mesmos.

Mais preferivelmente, o inibidor de DPP-4 é selecionado a partir do grupo G2 que consiste em linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, teneligliptina e dutogliptina ou um sal farmaceuticamente aceitável de um dos inibidores de DPP-4 aqui mencionados ou um profármaco dos mesmos.

Um inibidor de DPP-4 particularmente preferido dentro da presente invenção é linagliptina. O termo "linagliptina" quando aqui empregado, refere-se à linagliptina e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, inclusive, hidratos e solvatos dos mesmos e formas cristalinas dos mesmos.

Formas cristalinas são descritas no WO 2007/128721. Métodos para a fabricação de linagliptina são descritos nos pedidos de patente WO 2004/018468 e WO 2006/048427, por exemplo. Linagliptina é distinguida dos inibidores de DPP-4 estruturalmente comparáveis, visto que combinam potência excepcional e um efeito de longa duração com propriedades farmacológicas favoráveis, seletividade de receptor e um perfil de efeito colateral favorável ou traz vantagens terapêuticas quase inesperadas ou melhoras na monoterapia e/ou quando usada em combinação com um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético de acordo com esta invenção.

Para evitação de qualquer dúvida, a descrição de cada um dos documentos anteriores citados acima com relação aos inibidores de DPP-4 especificados é especificamente aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Em um aspecto da presente invenção, as composições farmacêuticas, métodos e usos de acordo com esta invenção, se referem àquelas composições que compreendem o inibidor de DPP-4 como ingrediente ativo exclusivo (isto é, o segundo e terceiro agente antidiabético estão ambos ausentes) e/ou, respectivamente, à monoterapia que usa o inibidor de DPP-4 sozinho.

Em outro aspecto da presente invenção, as composições farmacêuticas, combinações, métodos e usos de acordo com esta invenção se referem àquelas composições ou combinações que compreendem o inibidor de DPP-4 e o segundo agente antidiabético como ingredientes ativos exclusivos (isto é, o terceiro agente antidiabético está ausente) e/ou, respectiva-

mente, à terapia de combinação dupla que usa o inibidor de DPP-4 e o segundo agentes antidiabéticos.

Em outro aspecto da presente invenção, as composições farmacêuticas, combinações, métodos e usos de acordo com esta invenção se referem àquelas composições ou combinações que compreendem o inibidor de DPP-4, o segundo e o terceiro agentes antidiabéticos e/ou, respectivamente, à terapia de combinação tripla que usa o inibidor de DPP-4, o segundo e o terceiro agentes antidiabéticos.

Além disso, um inibidor de DPP-4 de acordo com esta invenção também pode ser caracterizado pelo fato de que o referido inibidor de DPP-4 não prejudica significativamente a função glomerular e/ou tubular de um paciente de diabetes tipo 2 com insuficiência renal crônica (por exemplo, comprometimento cognitivo brando, moderado ou severo ou doença renal em estágio final), e/ou o referido inibidor de DPP-4 não requer que a dose seja ajustada em um paciente de diabetes tipo 2 com função renal prejudicada (por exemplo, comprometimento renal brando, moderado ou severo ou doença renal em estágio final).

O segundo agente antidiabético e, se presente, o terceiro agente antidiabético são selecionados a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. As seguintes modalidades preferidas quanto aos segundo e/ou terceiro agente(s) antidiabético(s) são descritas.

O grupo G3 compreende biguanidas. Exemplos de biguanidas são metformina, fenformina e buformina. Uma biguanida preferida é metformina. Um inibidor de DPP-4 em combinação com uma biguanida, em particular metformina, pode fornecer controle glicêmico mais eficaz e/ou pode agir juntamente com a biguanida, por exemplo, para reduzir o peso, que tem por exemplo, efeitos benéficos totais sobre a síndrome metabólica que está geralmente associada com diabetes melito tipo 2.

O termo "metformina" quando aqui empregado, refere-se à met-

formina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma tal como, o sal de cloridrato, o sal de fumarato de metformina (2:1), e o sal de succinato de metformina (2:1), o sal de bromidrato, o p-clorofenóxi acetato ou o embonato, e outros sais de metformina conhecidos de ácidos carboxílicos mono e dibásicos. É preferido que a metformina aqui empregada é o sal de cloridrato de metformina.

O grupo G3 compreende tiazolidindionas. Exemplos de tiazolidindionas (TZD) são pioglitazona e rosiglitazona. Terapia de TZD está associada com ganho de peso e redistribuição de gordura. Além disso, TZD causa retenção de fluido e não são indicadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento a longo prazo com TZD também está associado com um risco aumentado de fraturas ósseas. Um inibidor de DPP-4 em combinação com uma tiazolidindiona, em particular pioglitazona, pode fornecer controle glicêmico mais eficaz e/ou pode minimizar efeitos colaterais do tratamento com TZD.

O termo "pioglitazona" quando aqui empregado, refere-se à pioglitazona, incluindo seus enantiômeros, misturas dos mesmos e seu racemato ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, tal como, o sal de cloridrato.

O termo "rosiglitazona" quando aqui empregado, refere-se à rosiglitazona, incluindo seus enantiômeros, misturas dos mesmos e seu racemato ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, tal como, o sal de maleato.

O grupo G3 compreende sulfonilureias. Exemplos de sulfonilureias são glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida, gliburida, glisoxepida e gliclazida. Sulfonilureias preferidas são tolbutamida, gliquidona, glibenclamida e glimepirida, em particular glibenclamida e glimepirida. Visto que a eficácia das sulfonilureias diminui gradualmente o curso de tratamento, uma combinação de um inibidor de DPP-4 com uma sulfonilureia pode oferecer benefício adicional ao paciente em termos de melhor controle glicêmico. Da mesma forma, o tratamento com sulfonilureias normalmente está associado com ganho de peso gradupla duran-

te o curso de tratamento e um inibidor de DPP-4 pode minimizar este efeito colateral do tratamento com uma sulfonilureia e/ou melhorar a síndrome metabólica. Da mesma forma, um inibidor de DPP-4 em combinação com uma sulfonilureia pode minimizar a hipoglicemia, que é outro efeito colateral indesejável das sulfonilureias. Esta combinação pode da mesma forma permitir uma redução na dose das sulfonilureias, que pode se traduzir da mesma forma em menos hipoglicemia.

Cada termo do grupo "glibenclamida", "glimepirida", "gliquidona", "glibornurida", "gliclazida", "glisoxepida", "tolbutamida" e "glipizida" quando aqui empregado, refere-se ao respectivo fármaco ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

O grupo G3 compreende glinidas. Exemplos de glinidas são nateglinida, repaglinida e mitiglinida. Visto que sua eficácia diminui gradualmente o curso de tratamento, uma combinação de um inibidor de DPP-4 com um meglitinida pode oferecer benefício adicional ao paciente em termos de melhor controle glicêmico. Da mesma forma, o tratamento com meglitinidas normalmente está associado com ganho de peso gradua durante o curso de tratamento, e um inibidor de DPP-4 pode minimizar este efeito colateral do tratamento com uma meglitinida e/ou melhorar a síndrome metabólica. Da mesma forma, um inibidor de DPP-4 em combinação com uma meglitinida pode minimizar a hipoglicemia, que é outro efeito colateral indesejável das meglitinidas. Esta combinação pode da mesma forma permitir uma redução na dose de meglitinidas, que pode da mesma forma se traduzir em menos hipoglicemia.

O termo "nateglinida" quando aqui empregado refere-se à nateglinida, incluindo seus enantiômeros, misturas dos mesmos e seu racemato, ou sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

O termo "repaglinida" quando aqui empregado refere-se à repaglinida, incluindo seus enantiômeros, misturas dos mesmos e seu racemato, ou sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

O grupo G3 compreende inibidores de alfa-glucosidase. Exemplos de inibidores de alfa-glucosidase são acarbose, voglibose e miglitol. Benefi-

cios adicionais da combinação de um inibidor de DPP-4 e um inibidor de alfa-glicosidase podem referir-se a controle glicêmico mais eficaz, por exemplo, em doses inferiores dos fármacos individuais, e/ou redução de efeitos colaterais gastrointestinais indesejáveis de inibidores de alfa-glicosidase.

- 5 Cada termo do grupo "acarbose", "voglibose" e "miglitol" quando aqui empregado refere-se ao fármaco ativo respectivo ou um sal farmaceuticamente aceitável.

- 10 O grupo G3 compreende inibidores de análogos de GLP-1. Exemplos de análogos de GLP-1 são exenatida, liraglutida, taspoglutida, semaglutida, albiglutida, e lixisenatida. A combinação de um inibidor de DPP-4 e um análogo de GLP-1 pode alcançar um controle glicêmico superior, por exemplo, em doses inferiores dos fármacos individuais. Além disso, por exemplo, a capacidade de redução do peso corporal do análogo de GLP-1 pode positivamente agir juntamente com as propriedades do inibidor de DPP-4. Por outro lado, uma redução dos efeitos colaterais (por exemplo, náusea, efeitos colaterais gastrointestinais como vômito) pode ser obtida, por exemplo, quando uma dose reduzida do análogo de GLP-1 é aplicada na combinação com um inibidor de DPP-4.

- 20 Cada termo do grupo "exenatida", "liraglutida", "taspoglutida", "semaglutida", "albiglutida", e "lixisenatida" quando aqui empregado refere-se ao fármaco ativo respectivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 25 Em uma modalidade (modalidade E1), as composições farmacêuticas, combinações, métodos e usos de acordo com esta invenção referem-se àquelas combinações em que o inibidor de DPP-4 e o segundo agente antidiabético são selecionados preferivelmente de acordo com as entradas na Tabela 1.

Tabela 1

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
selecionado da modalidade B	selecionado do grupo G3
selecionado da modalidade B	Metformina
selecionado da modalidade B	Pioglitazona
selecionado da modalidade B	Rosiglitazona
selecionado da modalidade B	Glibenclamida
selecionado da modalidade B	Glimepirida
selecionado da modalidade B	Gliquidona
selecionado da modalidade B	Nateglinida
selecionado da modalidade B	Repaglinida
selecionado da modalidade B	Acarbose
selecionado da modalidade B	Voglibose
selecionado da modalidade B	Miglitol
selecionado da modalidade B	Exenatida
selecionado da modalidade B	Liraglutida
selecionado da modalidade B	Taspoglutida
selecionado da modalidade B	Semaglutida
selecionado da modalidade B	Albiglutida
selecionado da modalidade B	Lixisenatida
Linagliptina	selecionado do grupo G3
Linagliptina	Metformina
Linagliptina	Pioglitazona
Linagliptina	Rosiglitazona
Linagliptina	Glibenclamida
Linagliptina	Glimepirida
Linagliptina	Gliquidona
Linagliptina	Nateglinida
Linagliptina	Repaglinida
Linagliptina	Acarbose
Linagliptina	Voglibose

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Linagliptina	Miglitol
Linagliptina	Exenatida
Linagliptina	Liraglutida
Linagliptina	Taspoglutida
Linagliptina	Semaglutida
Linagliptina	Albiglutida
Linagliptina	Lixisenatida
Sitagliptina	seleccionado do grupo G3
Sitagliptina	Metformina
Sitagliptina	Pioglitazona
Sitagliptina	Rosiglitazona
Sitagliptina	Glibenclamida
Sitagliptina	Glimepirida
Sitagliptina	Gliquidona
Sitagliptina	Nateglinida
Sitagliptina	Repaglinida
Sitagliptina	Acarbose
Sitagliptina	Voglibose
Sitagliptina	Miglitol
Sitagliptina	Exenatida
Sitagliptina	Liraglutida
Sitagliptina	Taspoglutida
Sitagliptina	Semaglutida
Sitagliptina	Albiglutida
Sitagliptina	Lixisenatida
Vildagliptina	seleccionado do grupo G3
Vildagliptina	Metformina
Vildagliptina	Pioglitazona
Vildagliptina	Rosiglitazona
Vildagliptina	Glibenclamida

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Vildagliptina	Glimepirida
Vildagliptina	Gliquidona
Vildagliptina	Nateglinida
Vildagliptina	Repaglinida
Vildagliptina	Acarbose
Vildagliptina	Voglibose
Vildagliptina	Miglitol
Vildagliptina	Exenatida
Vildagliptina	Liraglutida
Vildagliptina	Taspoglutida
Vildagliptina	Semaglutida
Vildagliptina	Albiglutida
Vildagliptina	Lixisenatida
Alogliptina	selecionado do grupo G3
Alogliptina	Metformina
Alogliptina	Pioglitazona
Alogliptina	Rosiglitazona
Alogliptina	Glibenclamida
Alogliptina	Glimepirida
Alogliptina	Gliquidona
Alogliptina	Nateglinida
Alogliptina	Repaglinida
Alogliptina	Acarbose
Alogliptina	Voglibose
Alogliptina	Miglitol
Alogliptina	Exenatida
Alogliptina	Liraglutida
Alogliptina	Taspoglutida
Alogliptina	Semaglutida
Alogliptina	Albiglutida

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Alogliptina	Lixisenatida
Saxagliptina	selecionado do grupo G3
Saxagliptina	Metformina
Saxagliptina	Pioglitazona
Saxagliptina	Rosiglitazona
Saxagliptina	Glibenclamida
Saxagliptina	Glimepirida
Saxagliptina	Gliquidona
Saxagliptina	Nateglinida
Saxagliptina	Repaglinida
Saxagliptina	Acarbose
Saxagliptina	Voglibose
Saxagliptina	Miglitol
Saxagliptina	Exenatida
Saxagliptina	Liraglutida
Saxagliptina	Taspoglutida
Saxagliptina	Semaglutida
Saxagliptina	Albiglutida
Saxagliptina	Lixisenatida
Carmegliptina	selecionado do grupo G3
Carmegliptina	Metformina
Carmegliptina	Pioglitazona
Carmegliptina	Rosiglitazona
Carmegliptina	Glibenclamida
Carmegliptina	Glimepirida
Carmegliptina	Gliquidona
Carmegliptina	Nateglinida
Carmegliptina	Repaglinida
Carmegliptina	Acarbose
Carmegliptina	Voglibose

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Carmegliptina	Miglitol
Carmegliptina	Exenatida
Carmegliptina	Liraglutida
Carmegliptina	Taspoglutida
Carmegliptina	Semaglutida
Carmegliptina	Albiglutida
Carmegliptina	Lixisenatida
Melogliptina	seleccionado do grupo G3
Melogliptina	Metformina
Melogliptina	Pioglitazona
Melogliptina	Rosiglitazona
Melogliptina	Glibenclamida
Melogliptina	Glimepirida
Melogliptina	Gliquidona
Melogliptina	Nateglinida
Melogliptina	Repaglinida
Melogliptina	Acarbose
Melogliptina	Voglibose
Melogliptina	Miglitol
Melogliptina	Exenatida
Melogliptina	Liraglutida
Melogliptina	Taspoglutida
Melogliptina	Semaglutida
Melogliptina	Albiglutida
Melogliptina	Lixisenatida
Dutogliptina	seleccionado do grupo G3
Dutogliptina	Metformina
Dutogliptina	Pioglitazona
Dutogliptina	Rosiglitazona
Dutogliptina	Glibenclamida

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Dutogliptina	Glimepirida
Dutogliptina	Gliquidona
Dutogliptina	Nateglinida
Dutogliptina	Repaglinida
Dutogliptina	Acarbose
Dutogliptina	Voglibose
Dutogliptina	Miglitol
Dutogliptina	Exenatida
Dutogliptina	Liraglutida
Dutogliptina	Taspoglutida
Dutogliptina	Semaglutida
Dutogliptina	Albiglutida
Dutogliptina	Lixisenatida
Gosogliptina	seleccionado do grupo G3
Gosogliptina	Metformina
Gosogliptina	Pioglitazona
Gosogliptina	Rosiglitazona
Gosogliptina	Glibenclamida
Gosogliptina	Glimepirida
Gosogliptina	Gliquidona
Gosogliptina	Nateglinida
Gosogliptina	Repaglinida
Gosogliptina	Acarbose
Gosogliptina	Voglibose
Gosogliptina	Miglitol
Gosogliptina	Exenatida
Gosogliptina	Liraglutida
Gosogliptina	Taspoglutida

Inibidor de DPP-4	Segundo Agente Antidiabético
Gosogliptina	Semaglutida
Gosogliptina	Albiglutida
Gosogliptina	Lixisenatida
Teneligliptina	selecionado do grupo G3
Teneligliptina	Metformina
Teneligliptina	Pioglitazona
Teneligliptina	Rosiglitazona
Teneligliptina	Glibenclamida
Teneligliptina	Glimepirida
Teneligliptina	Gliquidona
Teneligliptina	Nateglinida
Teneligliptina	Repaglinida
Teneligliptina	Acarbose
Teneligliptina	Voglibose
Teneligliptina	Miglitol
Teneligliptina	Exenatida
Teneligliptina	Liraglutida
Teneligliptina	Taspoglutida
Teneligliptina	Semaglutida
Teneligliptina	Albiglutida
Teneligliptina	Lixisenatida

Em uma modalidade particular (modalidade E2), as composições farmacêuticas, combinações, métodos e usos de acordo com esta invenção referem-se àquelas combinações em que o inibidor de DPP-4 é linagliptina. De acordo com a modalidade E2, o segundo agente antidiabético é selecionado preferivelmente de acordo com as entradas na Tabela 2.

Tabela 2

Modalidade	Segundo Agente Antidiabético
E2.1	selecionado do grupo G3
E2.2	Metformina
E2.3	Pioglitazona
E2.4	Rosiglitazona
E2.5	Glibenclamida
E2.6	Glimepirida
E2.7	Gliquidona
E2.8	Nateglinida
E2.9	Repaglinida
E2.10	Acarbose
E2.11	Voglibose
E2.12	Miglitol
E2.13	Exenatida
E2.14	Liraglutida
E2.15	Taspoglutida
E2.16	Semaglutida
E2.17	Albiglutida
E2.18	Lixisenatida
E2.19	insulina ou análogo de insulina
E2.20	GLP-1 ou análogo de GLP-1

A combinação de um inibidor de DPP-4 e um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético de acordo com esta invenção pode ser encontrado para melhorar o controle glicêmico, em particular, em

5 pacientes como descrito aqui, em comparação com uma monoterapia usando um inibidor de DPP-4 ou o segundo ou terceiro agente antidiabético apenas, por exemplo, com uma monoterapia de metformina, ou com uma terapia dupla usando o segundo e terceiro agente antidiabético. Além disso, a combinação tripla de um inibidor de DPP-4 e um segundo e um terceiro agente

10 antidiabético de acordo com esta invenção pode ser encontrada para melhorar o controle glicêmico, em particular, em pacientes como descrito aqui,

em comparação com uma terapia de combinação usando um inibidor de DPP-4 e o segundo ou terceiro agente antidiabético, ou usando o segundo e o terceiro agente antidiabético. O controle glicêmico melhorado é determinado como uma redução aumentada de glicose no sangue e uma redução aumentada de HbA1c. Com monoterapia em um paciente, em particular, em pacientes como descrito aqui, o controle glicêmico pode não ser também melhorado significativamente por uma administração do fármaco sobre uma certa dose mais alta. Além disso, um tratamento a longo prazo usando uma dose mais alta pode não ser desejado devido a efeitos colaterais potenciais. Portanto, um controle glicêmico satisfatório pode não ser realizável em todos os pacientes por uma monoterapia usando o inibidor de DPP-4 ou o segundo ou o terceiro agente antidiabético apenas. No caso em que a monoterapia não produz controle glicêmico completo, a terapia dupla pode tornar-se necessária. Mesmo com terapia de combinação usando dois agentes selecionados dos inibidores de DPP-4 e segundo e terceiro agentes antidiabéticos podem não produzir um controle glicêmico completo em todos os pacientes e/ou por muito tempo. No caso em que a terapia dupla não produz controle glicêmico completo, a terapia tripla pode tornar-se necessária. Em tais pacientes com controle glicêmico inadequado, um progresso do diabetes melito pode continuar e complicações associadas com diabetes melito pode ocorrer, tais como complicações macrovasculares. A composição ou combinação farmacêutica bem como os métodos de acordo com a presente invenção permitem uma redução do valor de HbA1c a uma faixa alvo desejada, por exemplo, < 7 % e preferivelmente < 6,5 %, para um número mais alto de pacientes e durante um tempo mais longo de tratamento terapêutico, por exemplo, no caso de terapia de combinação dupla ou tripla comparada com uma monoterapia usando uma de ou, respectivamente, uma terapia dupla usando dois dos pares de combinação.

Além disso, a combinação de um inibidor de DPP-4 e o segundo e, opcionalmente, o terceiro agente terapêutico de acordo com esta invenção pode ser encontrada para permitir uma redução na dose do inibidor de DPP-4 ou o segundo ou terceiro agente antidiabético ou até mesmo de dois ou

três dos ingredientes ativos. Uma redução de dose é benéfica para pacientes que caso contrário potencialmente sofreriam de efeitos colaterais em uma terapia usando uma dose mais alta de um ou mais dos ingredientes ativos, em particular com respeito a efeito colateral causado pelo segundo e/ou terceiro agente antidiabético. Portanto, a combinação farmacêutica bem como os métodos de acordo com a presente invenção, pode mostrar menos efeitos colaterais, desse modo tornando a terapia mais tolerável e melhorando a complacência de pacientes com o tratamento.

Um inibidor de DPP-4 de acordo com a presente invenção é capaz – por meio de aumentos em níveis de GLP-1 ativos – de reduzir uma secreção de glucagon em um paciente. Isto, portanto, limitará a produção de glicose hepática. Além disso, os níveis de GLP-1 ativos elevados produzidos pelo inibidor de DPP-4 terão efeitos benéficos na regeneração de célula beta e neogênese. Todas estas características de inibidores de DPP-4 podem tornar uma composição ou combinação farmacêutica ou método desta invenção bastante útil e terapeuticamente pertinente.

Quando esta invenção refere-se a pacientes que requerem tratamento ou prevenção, refere-se principalmente ao tratamento e prevenção em humanos, porém, a composição farmacêutica pode da mesma forma ser usada consequentemente na medicina veterinária em mamíferos. No escopo desta invenção, pacientes adultos são preferivelmente os humanos com idade de 18 anos ou mais velhos. Da mesma forma no escopo desta invenção, pacientes são humanos adolescentes, isto é, humanos com idade de 10 a menos de 18 anos, preferivelmente com idade de 13 a menos de 18 anos.

Em uma modalidade, pacientes em necessidade de tratamento ou prevenção como descrito aqui podem ser identificados determinando-se se eles têm variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais genes associados com doença metabólica e/ou se eles têm variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados dentre TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, em particular, se eles são de genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui.

Em outra modalidade, pacientes em necessidade de tratamento

ou prevenção como descrito aqui podem ser identificados determinando-se se eles são de genótipo tipo selvagem respectivo, em particular, se eles são de genótipo de TCF7L2 tipo selvagem como descrito aqui.

5 Uma subpopulação particular dos pacientes em necessidade de tratamento ou prevenção como descrito aqui, refere-se àqueles pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene codificando para TCF7L2, especialmente um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, especialmente rs7903146, em mais particularmente, aqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de CT ou genótipo de TT.

10 Outra subpopulação particular dos pacientes em necessidade de tratamento ou prevenção como descrito aqui, refere-se àqueles pacientes que transportam genótipo selvagem de TCF7L2 rs7903146 CC.

Desse modo, em um aspecto desta invenção, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é adequado nestes pacientes em necessidade de tal tratamento ou profilaxia que são diagnosticados como tendo variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais genes associados com doenças e/ou variação(ões) metabólicas (por exemplo, SNPs) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, em particular de Genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui.

20 Em outro aspecto desta invenção, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é particularmente adequado nestes pacientes em necessidade de tal tratamento ou profilaxia que são diagnosticados como tendo genótipo selvagem de TCF7L2 como descrito aqui.

25 Em um subaspecto desta invenção, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é adequado nestes pacientes em necessidade de tal tratamento ou profilaxia que são diagnosticados como tendo um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene codificando para TCF7L2, por exemplo, pelo menos um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, por exemplo, rs7903146, em particular, carregando pelo menos um alelo T de rs7903146, (isto é, de genótipo de CT ou TT), entre eles, em mais particular, aqueles que transportam um alelo T de

rs7903146 (isto é, de genótipo de risco de CT) ou, em menos particular, aqueles que transportam dois alelos T de rs7903146 (isto é, de genótipo de alto risco de TT).

5 Em outro subaspecto desta invenção, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é particularmente favorável nestes pacientes em necessidade de tal tratamento ou profilaxia que são diagnosticadas de carregar dois alelos C tipo selvagem de rs7903146 em TCF7L2 (isto é, de genótipo de CC).

10 Em uma modalidade desta invenção, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é adequado nestes pacientes em necessidade de tal tratamento ou profilaxia que são diagnosticados de uma ou mais das condições selecionadas do grupo consistindo em sobrepeso e obesidade, em particular, obesidade de classe I, obesidade de classe II, obesidade de classe III, obesidade visceral e obesidade abdominal. Além disso, um trata-
15 mento ou profilaxia de acordo com esta invenção são vantajosamente adequadas naqueles pacientes nos quais um aumento de peso é contraindicado. Qualquer efeito de aumento de peso na terapia, por exemplo, devido à administração do segundo e/ou do terceiro agente antidiabético, pode se atenuado ou ainda evitado dessa maneira.

20 Em uma modalidade adicional desta invenção, a composição ou combinação farmacêutica desta invenção exibe uma eficácia muito boa com respeito ao controle glicêmico, em particular, devido a uma redução de glicose de plasma em jejum, glicose de plasma pós-prandial e/ou hemoglobina glicosilada (HbA1c). Administrando-se uma composição ou combinação far-
25 macêutica de acordo com esta invenção, uma redução de HbA1c igual a ou maior que preferivelmente 1,0%, mais preferivelmente igual ou maior que 2,0%, ainda mais preferivelmente igual a ou maior que 3,0% pode ser obtido e a redução está particularmente na faixa de 1,0% a 3,0%.

Além disso, o método e/ou uso de acordo com esta invenção é
30 aplicável nestes pacientes que mostram uma, duas ou mais das seguintes condições:

(a) uma glicose sanguínea em jejum ou concentração de glicose

no soro maior que 110 mg/dL ou maior que 100 mg/dL, em particular maior que 125 mg/dL;

(b) uma glicose de plasma pós-prandial igual a ou maior que 140 mg/dL;

- 5 (c) um valor de HbA1c igual a ou maior que 6,5%, em particular igual ou maior que 7,0%, especialmente igual ou maior que 7,5%, ainda mais particularmente igual a ou maior que 8,0%.

A presente invenção também descreve o uso da composição ou combinação farmacêutica para melhorar o controle glicêmico em pacientes tendo diabetes tipo 2 ou mostrando primeiro sinais de pré-diabetes. Desse modo, a invenção também inclui a prevenção de diabetes. Se, portanto, uma composição ou combinação farmacêutica desta invenção é usada para melhorar o controle glicêmico assim que um dos sinais supracitados de pré-diabetes esteja presente, o começo de diabetes melito tipo 2 manifesto pode ser demorado ou prevenido.

Além disso, a composição ou combinação farmacêutica desta invenção é particularmente adequada no tratamento de pacientes com dependência de insulina, isto é, em pacientes que são tratados ou de outra maneira seriam tratados ou necessitam de tratamento com uma insulina ou um derivado de insulina ou um substituto de insulina ou uma formulação compreendendo uma insulina ou um derivado ou substituto dos mesmos. Estes pacientes incluem os pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes com diabetes tipo 1.

Portanto, de acordo com uma modalidade da presente invenção, é fornecido um método para melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c em um paciente em necessidade do mesmo que é diagnosticado com tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG) com resistência à insulina, com síndrome metabólica e/ou com diabetes melito tipo 2 ou tipo 1 caracterizado pelo fato de que um inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um segundo e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético como aqui anteriormente definido e em

seguida é administrado, por exemplo, em combinação, ao paciente.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, é fornecido um método para melhorar o controle glicêmico em pacientes, em particular, em pacientes adultos, com diabetes melito tipo 2 como um suplemento
5 para dieta e exercício.

Além disso, em uma modalidade particular desta invenção, um método terapêutico ou preventivo e/ou uso de acordo com esta invenção é adequado nestes pacientes que têm variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas e/ou que
10 têm variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R.

Neste contexto, uma subpopulação dos pacientes descritos aqui anteriormente e em seguida refere-se a pacientes de genótipo de risco TCF7L2, tal como por exemplo, àqueles pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene codificando para TCF7L2,
15 especialmente pelo menos um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, especialmente rs7903146. Mais particularmente, aqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de CT ou genótipo de TT, especialmente que
20 transportam dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de TT, é fortemente suscetível à expressão de TCF7L2 aumentada em células beta pancreáticas, secreção de insulina prejudicada, efeitos de incretina, taxa aumentada de produção de glicose hepática e/ou diabetes. O alelo T de rs7903146 TCF7L2 está associado com ação insulínica prejudicada de
25 hormônios de incretina, perfis de 24 h reduzidos de insulina plasmática e glucagon, e produção de glicose hepática aumentada.

Portanto, a presente invenção também inclui os compostos, composições farmacêuticas ou combinações de acordo com esta invenção para uso no tratamento e/ou prevenção dessas doenças, distúrbios ou condições mencionados aqui nestes pacientes que têm um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene codificando para TCF7L2, especialmente pelo menos um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e
30

rs10885406, especialmente rs7903146; mais particularmente, naqueles pacientes que transportam pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de CT ou genótipo de TT, particularmente naqueles pacientes que transportam um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de CT, ou que transportam dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo de TT.

Pacientes de genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui incluem, sem estar limitados a, pacientes Caucasianos, Norte Europeus, Asiáticos, Indianos e/ou Afro descendentes.

A presente invenção também inclui um método terapêutico e/ou preventivo ou uso de acordo com esta invenção para aplicação em um paciente em necessidade do mesmo, o referido método ou uso compreendendo a etapa de determinar se o paciente tem variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, particularmente se o paciente é de um genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui.

A determinação ou diagnóstico de se o paciente tem variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, particularmente se o paciente é de um genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui, ou se o paciente é de genótipo selvagem, particularmente, se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2 como descrito aqui, pode ser usado para determinar a probabilidade (por exemplo, aumentada, diminuída, ou nenhuma probabilidade) de uma resposta favorável terapêutica e/ou preventiva do paciente ao tratamento com um inibidor de DPP-4 (ou com uma combinação de um inibidor de DPP-4 com o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético como definido aqui) em um método terapêutico e/ou preventivo ou uso como aqui acima descrito ou aqui posteriormente (por exemplo, no tratamento de diabetes ou na melhoria do controle glicêmico), e desse modo para identificar um indivíduo sendo suscetível a tal tratamento.

Desse modo, além disso, em outra modalidade desta invenção, é fornecido um método de determinar a probabilidade de indicação (por e-

xemplo, aumentada, diminuída, ou nenhuma probabilidade) de uma resposta favorável à administração de uma quantidade farmacologicamente aceitável de um inibidor de DPP-4 (ou de uma combinação de um inibidor de DPP-4 com o segundo e/ou terceiro agente antidiabético como descrito aqui) em um

5 indivíduo (particularmente, paciente com diabetes), o referido método compreendendo a etapa de determinar se o indivíduo tem variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, particularmente se o indivíduo é de um genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui, ou determinando se o indivíduo é de

10 genótipo selvagem de TCF7L2, testando particularmente se o indivíduo é do genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146 CC.

De acordo com outra modalidade particular desta invenção, a presente invenção fornece um inibidor de DPP-4, uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção para uso em um

15 método terapêutico ou preventivo como descrito aqui anteriormente ou em seguida (particularmente, para tratar ou prevenir diabetes tipo 2 e/ou obesidade), o referido método compreendendo

(i) identificar um indivíduo sendo suscetível ao método terapêutico ou preventivo, a referida identificação compreendendo testar se o indivíduo tem variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, em particular se o indivíduo é de qualquer genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui, mais particularmente se ele/ela tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene codificando para TCF7L2, especialmente pelo

20 menos um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, especialmente rs7903146, por exemplo, se o indivíduo transporta pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por exemplo, se o indivíduo é de genótipo de CT (isto é, se o paciente transporta um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) ou se o indivíduo é de genótipo de TT (isto é, se o

25 paciente transporta dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2), ou testar se o indivíduo é de genótipo selvagem de TCF7L2, em particular se o indivíduo é do genótipo selvagem de TCF7L2 rs7903146 CC; e desse modo de-

30

terminar a probabilidade de indicação de uma resposta favorável (por exemplo, mudança favorável em HbA1c) resultando do tratamento terapêutico ou preventivo do indivíduo com o inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica;

5 e

(ii) administrar uma quantidade eficaz do inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica ao indivíduo onde o referido indivíduo é determinado para ter uma alta probabilidade de indicação de uma resposta favorável (por exemplo, mudança favorável em HbA1c) resultando do tratamento terapêutico ou preventivo com o inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica.

A presente invenção também fornece um método terapêutico e/ou preventivo ou uso desta invenção para aplicação em um paciente em necessidade do mesmo, o referido método ou uso compreendendo as etapas de

- obter e analisar uma amostra de ácido nucleico de um indivíduo com diabetes melito tipo 2,

- determinar a eficácia e/ou, opcionalmente, a probabilidade da indicação de uma resposta favorável (por exemplo, no fornecimento de controle glicêmico, tal como mudança favorável em HbA1c) a um tratamento com um inibidor de DPP-4, preferivelmente linagliptina, ou o inibidor de DPP-4 em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, antidiabéticos), compreendendo detectar genótipo de alelo TT ou CT ou CC em rs7903146 de gene TCF7L2 na amostra do paciente,

em que a presença do genótipo de TT, CT ou CC é indicativa da eficácia ao tratamento, e/ou, opcionalmente,

em que a presença do genótipo de TT é indicativa de uma probabilidade diminuída da resposta favorável e/ou presença do genótipo de CC é indicativa de uma probabilidade aumentada de resposta favorável ao tratamento, e

- administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de DPP-4, preferivelmente linagliptina, ou o inibidor de DPP-4 em

combinação com uma ou mais outras substâncias ativas (por exemplo, antidiabéticos) ao indivíduo.

5 Pode ser também constatado que usando-se uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com esta invenção, uma melhoria do controle glicêmico pode ser obtida mesmo naqueles pacientes que têm controle glicêmico insuficiente, em particular, apesar do tratamento com o segundo ou terceiro agente antidiabético ou uma combinação do segundo com o terceiro agente antidiabético, por exemplo, apesar da dose tolerada máxima de monoterapia oral com metformina, uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona) ou uma sulfonilureia, ou uma combinação de metformina com 10 uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona), de metformina com uma sulfonilureia, ou de uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona) com uma sulfonilureia.

Pode da mesma forma ser constatado que usando-se uma combinação de acordo com esta invenção, uma melhoria do controle glicêmico 15 pode ser obtida mesmo em pacientes que têm controle glicêmico insuficiente, em particular, apesar do tratamento com um inibidor de DPP-4 ou uma combinação de um inibidor de DPP-4 com o segundo ou terceiro agente antidiabético, por exemplo, apesar da dose máxima tolerada de monoterapia 20 oral com um inibidor de DPP-4 ou uma combinação dupla de um inibidor de DPP-4 com o segundo ou terceiro agente antidiabético.

Uma dose máxima tolerada com respeito à metformina é, por exemplo, 2000 mg por dia, 1500 mg por dia (por exemplo, em países asiáticos) ou 850 mg três vezes por dia ou qualquer equivalente das mesmas.

25 Portanto, o método e/ou uso de acordo com esta invenção é aplicável naqueles pacientes que mostram uma, duas ou mais das seguintes condições:

- (a) controle glicêmico insuficiente apenas com dieta e exercício;
- (b) controle glicêmico insuficiente apesar da monoterapia com 30 metformina, uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona), uma sulfonilureia, GLP-1 ou análogo de GLP-1, ou insulina ou análogo de insulina, em particular, apesar da monoterapia oral em uma dose máxima tolerada de

metformina, uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona) ou uma sulfonilureia;

(c) controle glicêmico insuficiente apesar de terapia de combinação com dois agentes selecionados do grupo consistindo em metformina, uma tiazolidinadiona (por exemplo, pioglitazona), uma sulfonilureia, GLP-1 ou análogo de GLP-1, e insulina ou análogo de insulina, por exemplo, apesar da terapia de combinação com uma combinação dupla selecionada de metformina/pioglitazona, metformina/sulfonilureia, metformina/insulina, sulfonilureia/pioglitazona, sulfonilureia/insulina e pioglitazona/insulina;

O método de combinação dupla ou triplo e/ou uso de acordo com esta invenção é também aplicável naqueles pacientes que mostram as seguintes condições (e) ou (f), respectivamente:

(d) controle glicêmico insuficiente apesar da monoterapia oral com o inibidor de DPP-4, em particular, apesar da monoterapia oral em uma dose máxima tolerada do inibidor de DPP-4;

(e) controle glicêmico insuficiente apesar da terapia de combinação (oral) com o inibidor de DPP-4 e o segundo ou terceiro agente antidiabético, em particular, apesar da terapia dupla oral em uma dose máxima tolerada de pelo menos um dos pares de combinação.

Em uma modalidade desta invenção, uma composição ou combinação farmacêutica é adequada no tratamento de pacientes que são diagnosticados como tendo uma ou mais das seguintes condições

- resistência à insulina,
- hiperinsulinemia,
- pré-diabetes,
- diabetes melito tipo 2, particularmente tendo diabetes melito tipo 2 em estágio final,
- diabetes melito tipo 1.

Além disso, uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com esta invenção é particularmente adequada no tratamento de pacientes que são diagnosticados como tendo uma ou mais das seguintes condições

(a) obesidade (incluindo obesidade de classe I, II e/ou III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal,

(b) nível de triglicéride no sangue ≥ 150 mg/dL,

(c) nível no colesterol HDL no sangue < 40 mg/dL em pacientes
5 mulheres e < 50 mg/dL em pacientes homens,

(d) uma pressão arterial sistólica ≥ 130 mm Hg e uma pressão arterial diastólica ≥ 85 mm Hg,

(e) um nível de glicose sanguínea em jejum ≥ 110 mg/dL ou ≥ 100 mg/dL.

10 É assumido que os pacientes diagnosticados com tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea em jejum prejudicada (IFG), com resistência à insulina e/ou com síndrome metabólica sofrem de um risco aumentado de contrair uma doença cardiovascular, tal como por exemplo, infarto miocárdico, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, eventos
15 tromboembólicos. Um controle glicêmico de acordo com esta invenção pode resultar em uma redução dos riscos cardiovasculares.

Além disso, a composição farmacêutica e os métodos de acordo com esta invenção são particularmente adequados no tratamento de pacientes de transplante de órgão, em particular, aqueles pacientes que são diag-
20 nosticados como tendo uma ou mais das seguintes condições

(a) uma idade superior, em particular acima de 50 anos,

(b) gênero masculino;

(c) sobrepeso, obesidade (incluindo, obesidade de classe I, II e/ou III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal,

25 (d) diabetes de pré-transplante,

(e) terapia de imunossupressão.

Uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com esta invenção, em particular devido ao inibidor de DPP-4 nesta, exibe um bom perfil de segurança. Portanto, um tratamento ou profilaxia de acordo
30 com esta invenção é possível naqueles pacientes aos quais a mono-terapia com outro fármaco antidiabético, tal como por exemplo, metformina, é contraindicada e/ou que tem uma intolerância contra tais fármacos nas doses

terapêuticas. Em particular, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção pode ser vantajosamente possível naqueles pacientes que mostram ou têm um risco aumentado para um ou mais dos seguintes distúrbios: insuficiência ou doença renal, doenças cardíacas, insuficiência cardíaca, 5 doenças hepáticas, doenças pulmonares, estados catabólicos e/ou perigo de acidose de lactato, ou pacientes mulheres que estão grávidas ou durante a lactação.

Além disso, pode ser constatado que a administração de uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com esta invenção não 10 resulta em risco ou em um risco baixo de hipoglicemia. Portanto, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é da mesma forma vantajosamente possível nestes pacientes mostrando ou tendo um risco aumentado para hipoglicemia.

Uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com 15 esta invenção é particularmente adequada no tratamento a longo prazo ou profilaxia das doenças e/ou condições como aqui anteriormente descrito e em seguida, em particular no controle glicêmico a longo prazo em pacientes com diabetes melito tipo 2.

O termo "a longo prazo" como aqui anteriormente usado e em 20 seguida indica um tratamento de ou administração em um paciente dentro de um período de tempo mais longo que 12 semanas, preferivelmente mais longo que 25 semanas, ainda mais preferivelmente mais longo que 1 ano.

Portanto, uma modalidade particular da presente invenção fornece um método para terapia, preferivelmente terapia oral, para melhoria, 25 especialmente melhoria a longo prazo, de controle glicêmico em pacientes com diabetes melito tipo 2, especialmente em pacientes com diabetes melito tipo 2 em estágio final, em particular em pacientes adicionalmente diagnosticados com sobrepeso, obesidade (incluindo obesidade de classe I, classe II e/ou classe III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal.

30 Os efeitos mencionados acima são observados igualmente, quando o inibidor de DPP-4 e o segundo e, opcionalmente, o terceiro agente antidiabético são administrados juntamente, por exemplo, simultaneamente

em uma única ou duas ou três formulações separadas, e/ou quando eles são administrados em alternância, por exemplo, sucessivamente em duas ou três formulações separadas.

5 Dentro desta invenção deve ser entendido que combinações ou usos combinados considera a administração separada, sequencial, simultânea, concomitante, cronologicamente alternadas ou revezada dos componentes. Será apreciado que o inibidor de DPP-4 e a(s) outra(s) substância(s) ativa(s) pode ser administrado em uma única forma de dosagem ou cada qual em formas de dosagem separadas.

10 Neste contexto, "combinação" ou "combinada" da mesma forma dentro do significado desta invenção também inclui, sem estar limitado a formas e usos fixos e não fixos.

 Será apreciado que a quantidade da composição farmacêutica de acordo com esta invenção a ser administrada ao paciente e requerida
15 para uso em tratamento ou profilaxia de acordo com a presente invenção variará com a rotina de administração, a natureza e severidade da condição a qual o tratamento ou profilaxia é requerido, a idade, peso e condição do paciente, medicamento concomitante e estará finalmente na discricção do médico auxiliar. Entretanto, em geral, o inibidor de DPP-4 e, opcionalmente,
20 o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético de acordo com esta invenção é(são) incluído(s) na composição farmacêutica, combinação ou forma de dosagem em uma quantidade suficiente que por sua administração, o controle glicêmico no paciente a ser tratado é melhorado.

 Nas seguintes faixas preferidas da quantidade do inibidor de
25 DPP-4, o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético a ser empregado na composição farmacêutica e os métodos e usos de acordo com esta invenção são descrito. Estas faixas referem-se às quantidades a ser administradas por dia com respeito a um paciente adulto, em particular, a um ser humano, por exemplo, de cerca de 70 kg de peso corporal, e podem ser adaptadas con-
30 sequentemente com respeito a uma administração de 2, 3, 4 ou mais vezes por dia e com respeito a outras rotinas de administração e com respeito à idade do paciente. Faixas da dosagem e quantidades são calculadas para a

porção ativa inidividupla. Vantajosamente, a terapia de combinação da presente invenção utiliza dosagens mais baixas do inibidor de DPP-4 inidividupla e/ou do segundo e/ou terceiro agente antidiabético inidividupla usado(s) em monoterapia ou usado(s) em terapêuticos convencionais, desse modo evitando a possível toxicidade e efeitos colaterais adversos incursos quando estes agentes são usados como monoterapias.

Dentro do escopo da presente invenção, a composição ou combinação farmacêutica é administrada preferivelmente oralmente. Outras formas de administração são possíveis e descritas em seguida. Preferivelmente, a um ou mais formas de dosagem compreendendo o inibidor de DPP-4 e/ou o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético é(são) oral(ais) ou normalmente bem conhecido(s).

Em geral, a quantidade do inibidor de DPP-4 nas combinações, métodos de combinação ou usos combinados desta invenção está preferivelmente normalmente na faixa de 1/5 a 1/1 da quantidade recomendada por um monoterapia usando o referido inibidor de DPP-4.

Uma faixa de dosagem preferida de linagliptina quando administrada oralmente é 0,5 mg a 10 mg por dia, preferivelmente 2,5 mg a 10 mg, preferivelmente 1 mg a 5 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 0,5 a 10 mg, em particular 1 a 5 mg. Exemplos de intensidades de dosagem particulares são 1, 2,5, 5 ou 10 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia. Formulações adequadas para linagliptina podem ser aquelas formulações descritas no pedido WO 2007/128724, a descrição da qual está aqui incorporada em sua totalidade.

Intensidades de dosagem típicas da combinação de dose fixa dupla (comprimido) de linagliptina/metformina IR (liberação imediata) são 2,5/500 mg, 2,5/850 mg e 2,5/1000 mg, que podem ser administradas 1-3 vezes por dia, particularmente duas vezes por dia.

Intensidades de dosagem típicas da combinação de dose fixa dupla (comprimido) de linagliptina/metformina XR (liberação prolongada) são 5/500 mg, 5/1000 mg e 5/1500 mg, que podem ser administradas 1-2 vezes

por dia, particularmente uma vez, preferivelmente a ser tomada à noite com a refeição, ou 2,5/500 mg, 2,5/750 mg e 2,5/1000 mg, que podem ser administradas 1-2 vezes por dia, particularmente uma vez por dia dois comprimidos, preferivelmente a ser tomados à noite com a refeição.

- 5 Uma faixa de dosagem preferida de sitagliptina quando administrada oralmente é de 10 a 200 mg, em particular 25 a 150 mg por dia. Uma dose indicada de sitagliptina é 100 mg calculada para a porção ativa (anidrato de base livre) uma vez por dia ou 50 mg duas vezes por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 10 a 150 mg, em particular 25 a 100 mg. Exemplos são 25, 50, 75 ou 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia. Quantidades equivalentes de sais de sitagliptina, em particular, do monoidrato de fosfato podem ser calculadas consequentemente. Dosagens ajustadas de sitagliptina, por exemplo, 25 e 50 mg, são preferi-
- 10
- 15 velmente usadas para pacientes com insuficiência renal.

- Uma faixa de dosagem preferida de Vildagliptina quando administrada oralmente é de 10 a 150 mg por dia, em particular de 25 a 150 mg, 25 e 100 mg ou 25 e 50 mg ou 50 e 100 mg por dia. Por exemplo, a administração diária de Vildagliptina é 50 ou 100 mg. A faixa preferida de quantida-
- 20 des na composição farmacêutica é 10 a 150 mg, em particular 25 a 100 mg. Exemplos são 25, 50, 75 ou 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia.

- Uma faixa de dosagem preferida de alogliptina quando administrada oralmente é de 5 a 250 mg por dia, em particular de 10 a 150 mg por
- 25 dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 5 a 150 mg, em particular 10 a 100 mg. Exemplos são 10, 12,5, 20, 25, 50, 75 e 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia.

- Uma faixa de dosagem preferida de Saxagliptina quando adminis-
- 30 trada oralmente é 2,5 a 100 mg por dia, em particular de 2,5 a 50 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é de 2,5 a 100 mg, em particular de 2,5 e 50 mg. Exemplos são 2,5, 5, 10, 15, 20, 30,

40, 50 e 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia.

5 Uma faixa de dosagem preferida de dutogliptina quando administrada oralmente é 50 a 400 mg por dia, em particular de 100 a 400 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é de 50 a 400 mg. Exemplos são 50, 100, 200, 300 e 400 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia.

10 Uma modalidade especial dos inibidores de DPP-4 desta invenção refere-se àqueles inibidores de DPP-4 oralmente administrados que são terapeuticamente eficazes em baixos níveis de dose, por exemplo, em níveis de dose < 100 mg or < 70 mg por paciente por dia, preferivelmente < 50 mg, mais preferivelmente < 30 mg ou < 20 mg, ainda mais preferivelmente de 1 mg a 10 mg (se requerido, dividido em 1 a 4 doses únicas, particularmente 1
15 ou duas doses únicas, que podem ser do mesmo tamanho), particularmente de 1 mg a 5 mg (mais particularmente 5 mg), por paciente por dia, preferencialmente, administradas oralmente uma vez por dia, mais preferencialmente, em qualquer hora do dia, administradas com ou sem alimento. Desse modo, por exemplo, a quantidade oral diária de 5 mg de BI 1356 pode ser
20 produzida em um regime de dosagem de uma vez por dia (isto é, 5 mg de BI 1356 uma vez por dia) ou em um regime de dosagem de duas vezes por dia (isto é, 2,5 mg de BI 1356 duas vezes por dia), a qualquer hora do dia, com ou sem alimento.

25 Em geral, a quantidade do segundo e/ou terceiro agente antidiabético nas combinações, métodos de combinação e/ou usos combinados desta invenção está preferivelmente normalmente na faixa de 1/5 a 1/1 da quantidade recomendada por uma monoterapia usando o referido agente antidiabético. O uso de dosagens mais baixas do segundo e/ou terceiro agente antidiabético individupla em comparação com a monoterapia poderia
30 evitar ou minimizar possíveis toxicidades e efeitos colaterais adversos incursos quando estes agentes são usados como monoterapias.

Uma faixa de dosagem preferida de metformina quando adminis-

trada oralmente é 250 a 3000 mg, em particular 500 a 2000 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 250 a 1000, em particular 500 a 1000 mg ou 250 a 850 mg respectivamente. Exemplos são 500, 750, 850 ou 1000 mg. Preferivelmente, a administração das referi-

5 das quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Por exemplo, as quantidades de 500, 750 e 850 mg preferivelmente requerem uma administração de uma vez por dia, duas vezes por dia ou três vezes por dia e a quantidade de 1000 mg requer a dosagem de uma vez por dia ou duas vezes por dia. Certas formulações de liberação controlada ou prolongada per-

10 mitem uma dosagem de uma vez por dia. Metformina pode ser administrada, por exemplo, na forma como comercializada sob as marcas registradas GLUCOPHAGE®, GLUCOPHAGE-D® ou GLUCOPHAGE-XR®.

Uma faixa de dosagem preferida de pioglitazona quando administrada oralmente é 5 a 50 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na

15 composição farmacêutica é respectivamente 5 a 50 mg, 10 a 45 mg e 15 a 45 mg. Exemplos são 15, 30 ou 45 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é de uma vez ou duas vezes por dia, em particular, uma vez por dia. Pioglitazona pode ser administrada na forma como é comercializado, por exemplo, sob a marca registrada ACTOS™.

20 Uma faixa de dosagem preferida de rosiglitazona quando administrada oralmente é 1 mg a 10 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 1 a 10 mg, 2 a 8 mg, 4 a 8 mg e 1 a 4 mg. Exemplos são 1, 2, 4 ou 8 mg. Preferivelmente, a administração das referi-

25 das quantidades é de uma vez ou duas vezes por dia. Preferivelmente, a dose não deveria exceder 8 mg por dia. Rosiglitazona pode ser administrada na forma como é comercializada por exemplo, sob a marca registrada A-

VANDIA®.

Uma faixa de dosagem preferida de uma tiazolidindiona (diferente de pioglitazona ou rosiglitazona como descrito acima) quando administra-

30 da oralmente é de 2 a 100 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para uma administração de uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 2 a 100, 1 a 50 e 1 a 33 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de glibenclamida quando administrada oralmente é 0,5 a 15 mg, em particular 1 a 10 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 0,5 a 5 mg, em particular 1 a 4 mg. Exemplos são 1,0, 1,75 e 3,5 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Glibenclamida pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada EUGLUCON®.

Uma faixa de dosagem preferida de glimepirida quando administrada oralmente é 0,5 a 10 mg, em particular 1 a 6 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 0,5 a 10 mg, em particular 1 a 6 mg. Exemplos são 1, 2, 3, 4, e 6 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, preferivelmente uma vez por dia. Glimepirida pode ser administrada na forma como é comercializada por exemplo, sob a marca registrada AMARYL®.

Uma faixa de dosagem preferida de gliquidona quando administrada oralmente é 5 a 150 mg, em particular 15 a 120 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 5 a 120 mg, em particular 5 a 30 mg. Exemplos são 10, 20, 30 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. Gliquidona pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada GLURENORM®.

Uma faixa de dosagem preferida de glibornurida quando administrada oralmente é 5 a 75 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 5 a 75 mg, em particular 10 a 50 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

Uma faixa de dosagem preferida de gliclazida quando administrada oralmente é 20 a 300 mg, em particular 40 a 240 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 20 a 240 mg, em particular 20 a 80 mg. Exemplos são 20, 30, 40 e 50 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

Uma faixa de dosagem preferida de glisoxepida quando administrada oralmente é 1 a 20 mg, em particular 1 a 16 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 1 a 8 mg, em particular 1 a 4 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia.

Uma faixa de dosagem preferida de tolbutamida quando administrada oralmente é 100 a 3000 mg, preferivelmente 500 a 2000 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 100 a 1000 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é de uma vez ou duas vezes por dia.

Uma faixa de dosagem preferida de glipizida quando administrada oralmente é 1 a 50 mg, em particular 2,5 a 40 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para uma administração de uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 1 a 50, 0,5 a 25 e 0,3 a 17 mg respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de nateglinida quando administrada oralmente é 30 a 500 mg, em particular 60 a 360 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 30 a 120 mg. Exemplos são 30, 60 e 120 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Nateglinida pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada STARLIX®.

Uma faixa de dosagem preferida de repaglinida quando administrada oralmente é 0,1 a 16 mg, em particular 0,5 a 6 mg por dia.

A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 0,5 a 4 mg. Exemplos são 0,5, 1, 2 ou 4 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. Repaglinida pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada NOVONORM®.

Uma faixa de dosagem preferida de acarbose quando administrada oralmente é 50 a 1000 mg, em particular 50 a 600 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 50 a 150 mg. E-

xemplos são 50 e 100 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. A-carbose pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada Glucobay®.

- 5 Uma faixa de dosagem preferida de voglibose quando administrada oralmente é 100 a 1000 mg, em particular 200 a 600 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 50 a 300 mg. Exemplos são 50, 100, 150, 200 e 300 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. Voglibose pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada Basen® ou Voglisan®.

- 10 Uma faixa de dosagem preferida de miglitol quando administrado oralmente é 25 a 500 mg, em particular 25 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 25 a 100 mg. Exemplos
15 são 25, 50 e 100 mg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. Miglitol pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada Glyset®.

- 20 Uma faixa de dosagem preferida de análogos de GLP-1, em particular de exenatida é 5 a 30 µg, em particular 5 a 20 µg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 5 a 10 µg. Exemplos são 5 e 10 µg. Preferivelmente, a administração das referidas quantidades é uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia por injeção subcutânea. Exenatida pode ser administrada na forma como é comercializada,
25 por exemplo, sob a marca registrada Byetta™. Uma formulação de longa ação, preferivelmente para injeção subcutânea de uma vez por semana, compreende uma quantidade de 0,1 a 3,0 mg, preferivelmente 0,5 a 2,0 mg de exenatida. Exemplos são 0,8 mg e 2,0 mg. Um exemplo de uma formulação de longa ação de exenatida é Byetta LAR®.

- 30 Uma faixa de dosagem preferida de liraglutida é 0,5 a 3 mg, em particular 0,5 a 2 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica é 0,5 a 2 mg. Exemplos são 0,6, 1,2 e 1,8 mg. Preferivel-

mente, a administração das referidas quantidades é de uma vez ou duas vezes por dia por injeção subcutânea.

A quantidade do inibidor de DPP-4 e o segundo e/ou terceiro agente terapêutico na composição farmacêutica e nos métodos e usos desta invenção corresponde as faixas de dosagem respectivas como fornecido aqui anteriormente. Por exemplo, faixas de dosagem preferidas em uma composição farmacêutica, combinação, método e uso de acordo com esta invenção são uma quantidade de 0,5 a 10 mg (em particular, 1 a 5 mg, especialmente 2,5 mg ou 5 mg) de linagliptina e/ou, opcionalmente, uma quantidade de 250 a 1000 mg (especialmente 500 mg, 850 mg ou 1000 mg) de metformina. Uma administração oral de uma vez ou duas vezes por dia é preferida.

Nos métodos de combinação e usos combinados de acordo com a presente invenção, o inibidor de DPP-4 e o segundo e/ou terceiro agente terapêutico é/são administrado(s) em combinação incluindo, sem estar limitado(s) os ingredientes ativos que são administrados ao mesmo tempo, isto é, simultaneamente, ou essencialmente ao mesmo tempo, ou os ingredientes ativos são administrados em alternância, isto é, que no princípio, um ou dois ingredientes ativos são administrados e depois de um período de tempo os outros dois ou um ingrediente ativo são administrados, isto é, pelo menos dois dos três ingredientes ativos são administrados consecutivamente. O período de tempo pode estar na faixa de 30 min a 12 horas. A administração que está em combinação ou em alternância pode ser uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes por dia.

Com respeito à administração combinada do inibidor de DPP-4 e o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético, todos os três ingredientes ativos podem estar presentes em uma única forma de dosagem, por exemplo, em um comprimido ou cápsula, ou um ou dois dos ingredientes ativos podem estar presentes em uma forma de dosagem separada, por exemplo, em duas formas de dosagem diferentes ou idênticas.

Com respeito a sua administração em alternância, um ou dois dos ingredientes ativos estão presentes em uma forma de dosagem separada, por exemplo, em duas formas de dosagem diferentes ou idênticas.

Portanto, uma combinação farmacêutica desta invenção pode estar presente como única forma de dosagem que compreende o inibidor de DPP-4 e o segundo e, opcionalmente, o terceiro agente antidiabético. Alternativamente, uma combinação farmacêutica desta invenção pode estar presente como duas formas de dosagem separadas em que uma forma de dosagem compreende o inibidor de DPP-4 e a outra forma de dosagem compreende o segundo mais, opcionalmente, o terceiro agente antidiabético, ou, no caso de uma combinação tripla, uma forma de dosagem compreende o inibidor de DPP-4 mais o segundo ou o terceiro agente antidiabético e a outra forma de dosagem compreende o terceiro ou o segundo agente antidiabético, respectivamente. Alternativamente, no caso de uma combinação tripla, uma combinação farmacêutica desta invenção pode estar presente como três formas de dosagem separadas em que uma forma de dosagem compreende o inibidor de DPP-4 e uma segunda forma de dosagem compreende o segundo agente antidiabético e a terceira forma de dosagem compreende o terceiro agente antidiabético. Alternativamente, no caso de uma combinação dupla, uma combinação farmacêutica desta invenção pode estar presente como duas formas de dosagem separada em que uma forma de dosagem compreende o inibidor de DPP-4 e a segunda forma de dosagem compreende o segundo agente antidiabético.

O caso pode surgir em que um ingrediente ativo tem que ser administrado mais frequentemente, por exemplo, duas vezes por dia, do que o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s), que por exemplo, necessita da administração de uma vez por dia. Portanto, a "administração em combinação" também inclui um esquema de administração em que primeiro todos os ingredientes ativos são administrados em combinação e depois de um período de tempo é administrado um ingrediente ativo novamente ou *vice-versa*.

Portanto, a presente invenção também inclui combinações farmacêuticas que estão presentes em formas de dosagem separadas em que uma forma de dosagem compreende o inibidor de DPP-4 e o segundo e, opcionalmente, o terceiro agente terapêutico e a outra forma de dosagem compreende apenas o segundo e/ou o terceiro agente terapêutico.

Desse modo, a presente invenção também inclui composições farmacêuticas ou combinações para uso separado, sequencial, simultâneo, concomitante, revezado ou cronologicamente alternado dos ingredientes ativos ou componentes.

- 5 Uma composição farmacêutica que está presente como uma forma de dosagem separada ou múltipla, preferivelmente como um *kit* de partes, é útil em terapia de combinação para flexivelmente adaptar as necessidades terapêuticas individuais do paciente.

10 De acordo com uma primeira modalidade, um *kit* de partes compreende

(a) um primeiro compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o inibidor de DPP-4 e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e

15 (b) um segundo compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o segundo agente antidiabético e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e, opcionalmente,

(c) um terceiro compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o terceiro agente antidiabético e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

20 De acordo com uma segunda modalidade um *kit* de partes compreende

(a) um primeiro compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o inibidor de DPP-4 e o segundo ou terceiro agente antidiabético e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e

25 (b) um segundo compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o terceiro ou segundo agente antidiabético, respectivamente, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com uma terceira modalidade, um *kit* de partes compreende

30 (a) um primeiro compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o inibidor de DPP-4 e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e

(b) um segundo compartimento contendo uma forma de dosagem compreendendo o segundo e terceiro agente antidiabético e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção é uma fabricação compreendendo a combinação farmacêutica que está presente como formas de dosagem separadas de acordo com a presente invenção e um rótulo ou suplemento de pacote que compreendem instruções em que as formas de dosagem separadas devem ser administradas em combinação.

De acordo com uma primeira modalidade, uma fabricação compreende

(a) uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 de acordo com a presente invenção e

(b) um rótulo ou suplemento de pacote que compreende instruções em que o medicamento pode ou deve ser administrado, por exemplo, em combinação, com um medicamento compreendendo um segundo agente antidiabético de acordo com a presente invenção ou com uma combinação fixa ou livre (por exemplo, um medicamento) compreendendo um segundo agente antidiabético e um terceiro agente antidiabético de acordo com a presente invenção.

De acordo com uma segunda modalidade, uma fabricação compreende

(a) um segundo agente antidiabético de acordo com a presente invenção e

(b) um rótulo ou suplemento de pacote que compreende instruções em que o medicamento pode ou deve ser administrado, por exemplo, em combinação, com um medicamento compreendendo um inibidor de DPP-4 de acordo com a presente invenção ou com um um fixo ou de combinação livre (por exemplo, um medicamento) compreendendo um inibidor de DPP-4 e um terceiro agente antidiabético de acordo com a presente invenção.

De acordo com uma terceira modalidade, uma fabricação compreende

(a) uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor

de DPP-4 e um segundo agente antidiabético de acordo com a presente invenção e

- (b) um rótulo ou suplemento de pacote que compreende instruções que o medicamento pode ou deve ser administrado, por exemplo, em
5 combinação, com um medicamento compreendendo um terceiro agente antidiabético de acordo com a presente invenção.

A dose desejada da composição farmacêutica de acordo com esta invenção pode ser apresentada convenientemente em uma vez por dia ou como dose dividida administrada em intervalos apropriados, por exemplo,
10 como duas, três ou mais doses por dia.

A composição farmacêutica pode ser formulada para administração oral, retal, nasal, tópico (incluindo, bucal e sublingual), transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo, intramuscular, subcutânea e intravenosa) em forma líquida ou sólida ou em uma forma adequada para administração por inalação ou
15 insuflação. Administração oral é preferida. As formulações podem, onde apropriado, ser apresentadas convenientemente em unidades de dosagem discretas e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer em associação o ingrediente ativo com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis,
20 como veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, moldando-se o produto na formulação desejada.

A composição farmacêutica pode ser formulada na forma de comprimidos, grânulos, grânulos finos, pós, cápsulas, capselas, cápsulas macias, pílulas, soluções orais, xaropes, xaropes secos, comprimidos mastigáveis, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensão, comprimidos de rápida dissolução, comprimidos de rápida dispersão, etc..
25

A composição farmacêutica e a forma de dosagem preferivelmente compreendem um ou mais veículos farmacêuticos aceitáveis. Veículos preferidos devem ser "aceitáveis" no sentido de ser compatíveis com os
30 outros ingredientes da formulação e não danosos ao recipiente dos mesmos. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis são conhecidos por alguém versado na técnica.

Composições farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser apresentadas convenientemente como unidades discretas tais como cápsulas, incluindo cápsulas de gelatina macias, sinetes ou comprimidos cada qual contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução, uma suspensão ou como uma emulsão, por exemplo, como xaropes, elixires ou sistemas de liberação autoemulsificantes (SEDDS). Os ingredientes ativos podem ser apresentados da mesma forma como um bolo, eletuário ou pasta. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, cargas, lubrificantes, desintegrantes, ou agentes de umectação. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes de emulsificação, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), ou preservativos.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser formulada da mesma forma para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolo ou infusão contínua) e pode ser apresentada em forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-carregadas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de múltiplas doses com um preservativo adicionado. As composições podem tomar tal forma como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter os agentes formuladores tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser em forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização da solução, para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril, livre de pirogênio, antes do uso.

Composições farmacêuticas adequadas para administração retal em que o veículo é um sólido são apresentadas preferivelmente como supo-

sitórios de dose unitária. Os veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais geralmente usados na técnica, e os supositórios podem ser formados convenientemente por mistura do(s) composto(s) ativo(s) com o(s) veículo(s) amolecido(s) ou derretido(s) seguido por resfriamento e moldagem nos moldes.

Para aplicação farmacêutica em vertebrados homeotérmicos, particularmente os humanos, os compostos desta invenção são normalmente usados em dosagens de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferivelmente a 0,1-15 mg/kg, em cada caso 1 a 4 vezes por dia. Para este propósito, os compostos, opcionalmente combinados com outras substâncias ativas, podem ser incorporados juntamente com um ou mais diluentes e/ou veículos convencionais inertes, por exemplo, com amido de milho, lactose, glicose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/polietileno glicol, propileno glicol, álcool cetilestearílico, carboximetilcelulose ou substâncias graxas tal como gordura dura ou misturas adequadas da mesma em preparações galênicas convencionais tais como comprimidos lisos ou revestidos, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção compreendendo os inibidores de DPP-4 como definido aqui são preparadas desse modo pela pessoa versada usando excipientes de formulação farmacêuticamente aceitáveis como descrito na técnica. Exemplos de tais excipientes incluem, sem estar restringidos a diluentes, aglutinantes, veículos, cargas, lubrificantes, promotores de fluxo, retardantes de cristalização, desintegrantes, solubilizantes, corantes, reguladores de pH, surfactantes e emulsificantes.

Exemplos de diluentes adequados para compostos de acordo com a modalidade **A** incluem pó de celulose, fosfato de hidrogênio de cálcio, eritritol, hidroxipropil celulose de baixa substituição, manitol, amido pré-gelatinizado ou xilitol. Entre estes diluentes, manitol, hidroxipropil celulose de baixa substituição e amido pré-gelatinizado devem ser enfatizados.

Exemplos de lubrificantes adequados para compostos de acordo

com a modalidade **A** incluem talco, polietilenoglicol, behenato de cálcio, estearato de cálcio, óleo de rícino hidrogenado ou estearato de magnésio. Entre estes lubrificantes, estearato de magnésio deve ser enfatizado.

Exemplos de aglutinantes adequados para compostos de acordo com a modalidade **A** incluem copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona com outros derivados de vinila), hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), amido pré-gelatinizado, ou hidroxipropilcelulose de baixa substituição (L-HPC). Entre estes aglutinantes, copovidona e amido pré-gelatinizado devem ser enfatizados.

Exemplos de desintegrantes adequados para compostos de acordo com a modalidade **A** incluem amido de milho ou crospovidona. Entre estes desintegrantes, amido de milho deve ser enfatizado.

Métodos adequados de preparar as formulações farmacêuticas dos inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade **A** da invenção são

- formação de comprimidos direta da substância ativa em misturas de pó com excipientes de formação de comprimidos adequados;
- granulação com excipientes adequados e mistura subsequente com excipientes adequados e formação de comprimidos subsequente bem como revestimento de película; ou

- empacotamento de misturas de pó ou grânulos em cápsulas.

Métodos de granulação adequados são

- granulação úmida no misturador intensivo seguido secagem em leite fluidizado;

- granulação de um pote;

- granulação de leite fluidizado; ou

- granulação seca (por exemplo por compactação por rolo) com excipientes adequados e formação de comprimidos subsequente ou acondicionando em cápsulas.

Uma composição exemplar de um inibidor de DPP-4 de acordo com a modalidade **A** da invenção compreende o primeiro diluente manitol, amido pré-gelatinizado como um segundo diluente com propriedades aglutinantes adicionais, a copovidona de aglutinante, o amido de milho de desin-

tegrante, e estearato de magnésio como lubrificante; em que copovidona e/ou amido de milho pode(m) ser opcional(ais).

Para detalhes sobre formas de dosagem, formulações e administração de inibidores de DPP-4 desta invenção, referência é feita à literatura científica e/ou documentos de patente publicados, particularmente àqueles citados aqui.

As composições farmacêuticas (ou formulações) podem ser acondicionadas em uma variedade de modos. Geralmente, um artigo para distribuição inclui um recipiente que contém a composição farmacêutica em uma forma apropriada. Comprimidos são tipicamente acondicionados em um pacote primário apropriado para manipulação, distribuição e armazenamento fáceis e para garantia de própria estabilidade da composição em contato prolongado com o ambiente durante o armazenamento. Recipientes primários para comprimidos podem ser frascos ou pacotes bolha.

Um frasco adequado, por exemplo, para uma composição ou combinação farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 de acordo com a modalidade **A** da invenção, pode ser feito de vidro ou polímero (preferivelmente polipropileno (PP) ou polietileno de alta densidade (HD-PE)) e selado com uma tampa de rosca. A tampa de rosca pode ser fornecida com um fechamento de segurança resistente para criança (por exemplo, fechamento de compressão e enroscar) para prevenir ou impedir o acesso aos conteúdos por criança. Se preciso for (por exemplo, em regiões com alta umidade), pelo uso adicional de um desseccante (tal como, por exemplo, argila bentonita, peneiras moleculares, ou, preferivelmente, sílica-gel) a vida de prateleira da composição acondicionada pode ser prolongada.

Um pacote bolha adequado, por exemplo, para uma composição ou combinação farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 de acordo com a modalidade **A** da invenção, compreende ou é formado de uma folha superior (que é rompível pelos comprimidos) e uma parte da base (que contém bolsas para os comprimidos). A folha superior pode conter uma folha metálica, particularmente uma folha de alumínio ou de liga de alumínio (por exemplo, tendo uma espessura de 20µm a 45µm, preferivelmente 20µm a

25µm) que é revestida com uma camada de polímero de selamento por calor em seu lado interno (lado da selagem). A parte da base pode conter uma folha de polímero de múltiplas camadas (tal como por exemplo, cloreto de polivinila (PVC) revestido com cloreto de polivinilideno (PVDC); ou uma folha de PVC laminada com poli(clorotrifluoroetileno) (PCTFE)) ou uma folha de polímero-metal-polímero de múltiplas camadas (tal como por exemplo, uma composição de PVC/alumínio/poliamida laminada formável fria).

O artigo pode também compreender um rótulo ou suplemento de pacote, que refere-se às instruções habitualmente incluídas em pacotes comerciais de produtos terapêuticos que podem conter informação sobre as indicações, uso, dosagem, administração, contraindicações e/ou advertências em relação ao uso de tais produtos terapêuticos. Em uma modalidade, o rótulo ou suplementos de pacote indicam que a composição pode ser usada para quaisquer dos propósitos descritos aqui.

As composições farmacêuticas e métodos de acordo com esta invenção mostram efeitos vantajosos no tratamento e prevenção dessas doenças e condições como aqui anteriormente descritas. As combinações duais mostram efeitos vantajosos comparados com a monoterapia com um ingrediente ativo. As combinações triplas mostram efeitos vantajosos comparados com a terapia dupla com um ou dois dos três ingredientes ativos. Efeitos vantajosos podem ser vistos, por exemplo, com respeito à eficácia, intensidade de dosagem, frequência de dosagem, propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas, menos efeitos adversos, conveniência, complacência, etc.

Com respeito à linagliptina, os métodos de síntese são conhecidos pela pessoa versada e como descrito na literatura, em particular como descrito nos WO 2002/068420, WO 2004/018468, ou WO 2006/048427, as descrições das quais estão aqui incorporadas. Modificações de cristais polimorfos e formulações de inibidores de DPP-4 particulares são descritas nos WO 2007/128721 e WO 2007/128724, respectivamente, as descrições das quais estão aqui incorporadas em suas totalidades. Formulações de inibidores de DPP-4 particulares com metformina ou outros pares de combinação

são descritas no WO 2009/121945, a descrição das quais estão aqui incorporadas em sua totalidade.

Os métodos de síntese para outros inibidores de DPP-4 são descritos na literatura científica e/ou em documentos de patente publicados, particularmente naqueles aqui anteriormente citados.

Os ingredientes ativos, em particular, o inibidor de DPP-4 e/ou o segundo e/ou o terceiro agente antidiabético, podem estar presentes na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem estar restringidos a estes, tais como sais de ácido inorgânico como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico; sais de ácido carboxílico orgânicos como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico e ácido glutâmico e sais de ácido sulfônico orgânico como ácido metanossulfônico e ácido p-toluenossulfônico. Os sais podem ser formados combinando-se o composto e um ácido na quantidade apropriada e relação em um solvente e decomponente. Eles podem ser obtidos da mesma forma pela troca de cátion ou ânion da forma de outros sais.

Os ingredientes ativos ou um sal farmaceuticamente aceitável podem estar presentes na forma de um solvato tal como um hidrato ou aduzido de álcool.

Como distúrbios funcionais metabólicas diferentes frequentemente ocorrem simultaneamente, é frequentemente indicado inteiramente para combinar vários princípios ativos diferentes um com outro. Desse modo, dependendo dos distúrbios funcionais diagnosticados, resultados de tratamento melhorados podem ser obtidos se um inibidor de DPP-4 é combinado com substâncias ativas habituais para os distúrbios respectivos, tal como por exemplo, uma ou mais substâncias ativas selecionadas dentre outras substâncias antidiabéticas, especialmente substâncias ativas que diminuem o nível de açúcar no sangue ou o nível de lipídeo no sangue, aumentam o nível de HDL no sangue, pressão arterial inferior ou são indicadas no tratamento de aterosclerose ou obesidade.

Os inibidores de DPP-4 mencionados acima - além de seu uso

em monoterapia – podem da mesma forma ser usados junto com outras substâncias ativas por meio das quais os resultados de tratamento melhorado podem ser obtidos. Um tal tratamento combinado pode ser produzido como uma combinação livre das substâncias ou na forma de uma combinação fixa, por exemplo, em um comprimido ou cápsula. Formulações farmacêuticas do par de combinação necessárias para isto podem ser obtidas comercialmente como composições farmacêuticas ou podem ser formuladas por alguém versado usando métodos convencionais. As substâncias ativas que podem ser obtidas comercialmente como composições farmacêuticas são descritas em numerosos lugares na técnica anterior, por exemplo, na lista de fármacos que aparecem anualmente, a "Rote Liste[®]" da associação federal da indústria farmacêutica, ou na compilação anualmente atualizada da informação de fabricantes sobre fármacos de prescrição conhecidos como a "Physicians' Desk Reference".

Exemplos de pares de combinação antidiabéticos são metformina; sulfonilureias tais como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida e gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidinonas tais como rosiglitazona e pioglitazona; moduladores de PPAR α tais como metaglidases; agonistas de PPAR- γ tal como rivoglitazona, mitoglitazona, INT-131 ou balaglitazona; os antagonistas de PPAR- γ ; moduladores de PPAR- γ / α tais como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar e KRP297; moduladores de PPAR- γ / α / δ tal como por exemplo, lobeglitazona; ativadores de AMPK tal como AICAR; inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACC1 e ACC2); inibidores de diacilglicerol-acetiltransferase (DGAT); agonistas de GCRP de célula beta pancreática tais como agonistas do receptor de SMT3 e GPR119, tais como os agonistas de GPR119 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina ou 5-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetóxi]-2-(4-metanossulfonil-fenil)-piridina; inibidores de 11 β -HSD; agonistas ou análogos de FGF19; bloqueadores de alfa-glicosidase tais como acarbose, voglibose e miglitol; antagonistas de alfa2; insulina e análogos de insulina tais como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-DNA-*insulinaspart*, insulina

NPH, insulina detemir, insulina degludec, insulina tregopil, insulina suspensão de zinco e insulina glargina; Peptídeo inibidor gástrico (GIP); amilina e análogos de amilina (por exemplo, pramlintida ou davalintida); GLP-1 e análogos de GLP-1 tal como Exendin-4, por exemplo, exenatida, exenatida LAR, 5 liraglutida, taspoglutida, lixisenatida (AVE-0010), LY-2428757, dulaglutida (LY-2189265), semaglutida ou albiglutida; inibidores de SGLT2 tais como dapagliflozina, sergliflozina (KGT-1251), atigliflozina, canagliflozina, ipragliflozina ou tofogliflozina; inibidores de proteína tirosina-fosfatase (por exemplo, trodusquemina); inibidores de glicose-6-fosfatase; moduladores de frutose-1,6-bisfosfatase; moduladores de glicogênio fosforilase; antagonistas do 10 receptor de glucagon; inibidores de fosfoenolpiruvatocarboxicinase (PEPCK); inibidores de piruvato desidrogenase cinase (PDK); inibidores de tirosina cinases (50 mg a 600 mg) tal como cinase receptora de PDGF (conforme EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, e 15 WO 2006/041976) ou de serina/treonina cinases; moduladores de glicocinase/proteína reguladora incl. ativadores de glicocinase; inibidores de glicogênio sintase cinase; inibidores de 5-fosfatase contendo domínio de inositol SH2 tipo 2 (SHIP2); inibidores de IKK tal como salicilato de alta dose; inibidores de JNK1; inibidores de C-teta de proteína cinase; agonistas de beta 3 20 tal como ritobegrona, YM 178, solabegrona, talibegrona, N-5984, GRC-1087, rafabegrona, FMP825; inibidores de aldoserredutase tal como COMO 3201, zenarestate, fidarestate, epalrestate, ranirestate, NZ-314, CP-744809, e CT-112; inibidores de SGLT-1 ou SGLT-2, tal como por exemplo dapagliflozina, sergliflozina, atigliflozina, canagliflozina ou (1S)-1,5-anidro-1-[3-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-D-glucitol; inibidores do canal de KV 1.3; 25 moduladores de GPR40 tal como por exemplo, ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético; inibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; agonistas do receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina [Cycloset]); ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenzilóxi)fenil)-4-oxobutanoico; estimulantes de sirtuína; e outros inibidores de DPP IV. 30

Metformina é normalmente determinada em doses que variam

de cerca de 500 mg a 2000 mg até 2500 mg por dia usando vários regimes de dosagem de cerca de 100 mg a 500 mg ou 200 mg a 850 mg (1-3 vezes por dia), ou cerca de 300 mg a 1000 mg uma ou duas vezes por dia, ou metformina de liberação atrasada em doses de cerca de 100 mg a 1000 mg ou
5 preferivelmente 500 mg a 1000 mg uma ou duas vezes por dia ou cerca de 500 mg a 2000 mg uma vez por dia. Intensidades de dosagem particulares podem ser 250, 500, 625, 750, 850 e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Para crianças de 10 a 16 anos de idade, a dose de partida recomendada de metformina é 500 mg dada uma vez por dia. Se esta dose
10 não produz resultados adequados, a dose pode ser aumentada duas vezes por dia em 500 mg. Outros aumentos podem ser feitos em incrementos de 500 mg semanalmente a uma dose diária máxima de 2000 mg, dada em doses divididas (por exemplo, 2 ou 3 doses divididas). Metformina pode ser administrada com alimento para diminuir náusea.

15 Uma dosagem de pioglitazona é normalmente de cerca de 1-10 mg, 15 mg, 30 mg, ou 45 mg uma vez por dia.

Rosiglitazona é normalmente dada em doses de 4 a 8 mg (ou dividida em duas vezes) por dia (intensidades de dosagem típicas são 2, 4 e 8 mg).

20 Glibenclamida (gliburida) é normalmente dada uma vez em doses de 2,5 - 5 a 20 mg (ou dividida em duas vezes) por dia (intensidades de dosagem típicas são 1,25, 2,5 e 5 mg), ou glibenclamida micronizada em doses de 0,75-3 a 12 mg uma vez (ou dividida em duas vezes) por dia (intensidades de dosagem típicas são 1,5, 3, 4,5 e 6 mg).

25 Glipizida é normalmente dada uma vez em doses de 2,5 a 10-20 mg (ou até 40 mg divididos em duas vezes) por dia (intensidades de dosagem típicas são 5 e 10 mg), ou glibenclamida de liberação prolongada em doses de 5 a 10 mg (até 20 mg) uma vez por dia (intensidades de dosagem típicas são 2,5, 5 e 10 mg).

30 Glimepirida é normalmente dada em doses de 1-2 a 4 mg (até 8 mg) uma vez por dia (intensidades de dosagem típicas são 1, 2 e 4 mg).

Uma combinação dupla de glibenclamida/metformina é normal-

mente dada em doses de 1,25/250 a 10/1000 mg duas vezes por dia (intensidades de dosagem típicas são 1,25/250, 2,5/500 e 5/500 mg).

Uma combinação dupla de glipizida/metformina é normalmente dada em doses de 2,5/250 a 10/1000 mg duas vezes por dia (intensidades de dosagem típicas são 2,5/250, 2,5/500 e 5/500 mg).

Uma combinação dupla de glimepirida/metformina é normalmente dada em doses de 1/250 a 4/1000 mg duas vezes por dia.

Uma combinação dupla de rosiglitazona/glimepirida é normalmente dada em doses de 4/1 uma vez ou duas vezes por dia para 4/2 mg duas vezes por dia (intensidades de dosagem típicas são 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 e 8/4 mg).

Uma combinação dupla de pioglitazona/glimepirida é normalmente dada em doses de 30/2 a 30/4 mg uma vez por dia (intensidades de dosagem típicas são 30/4 e 45/4 mg).

Uma combinação dupla de rosiglitazona/metformina é normalmente dada em doses de duas vezes por dia 1/500 a 4/1000 mg duas vezes por dia (intensidades de dosagem típicas são 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 e 4/1000 mg).

Uma combinação dupla de pioglitazona/metformina é normalmente dada em doses de 15/500 a 15/850 mg três vezes por dia (intensidades de dosagem típicas são 15/500 e 15/850 mg).

O secretagogo de insulina de não sulfonilureia nateglinida é normalmente dado em doses de 60 a 120 mg com refeições (até 360 mg/dia, intensidades de dosagem típicas são 60 e 120 mg); repaglinida é normalmente dada em doses de 0,5 a 4 mg com refeições (até 16 mg/dia, intensidades de dosagem típicas são 0,5, 1 e 2 mg). Uma combinação dupla de repaglinida/metformina está disponível em intensidades de dosagem de 1/500 e 2/850 mg.

Acarbose é normalmente dada em doses de 25 a 100 mg com refeições. Miglitol é normalmente dado em doses de 25 a 100 mg com refeições.

Exemplos de pares de combinação que abaixam o nível de lipí-

dio no sangue são inibidores de HMG-CoA-reductase tais como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatin e rosuvastatina; fibratos tais como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, genfibrozil, etofibrato e etofilinclofibrato; ácido nicotínico e os derivados dos mesmos tal como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta; inibidores de acil-coenzima A:colesterolaciltransferase (ACAT; EC 2.3.1.26) tal como avasimiba; inibidores de reabsorção de colesterol tal como ezetimibe; substâncias que ligam-se a ácido biliar, tal como colestiramina, colestipol e colesevelam; inibidores do transporte de ácido biliar; substâncias ativas de modulação de HDL tais como D4F, D4F reverso, substâncias ativas de modulação de LXR e substâncias ativas de modulação de FXR; inibidores de CETP tal como torcetrapibe, JTT-705 (dalcetrapibe) ou composto 12 de WO 2007/005572 (anacetrapibe); moduladores do receptor de LDL; inibidores de MTP (por exemplo, lomitapida); e RNA antissentido de ApoB100.

Uma dosagem de atorvastatina é normalmente de 1 mg a 40 mg ou 10 mg a 80 mg uma vez por dia.

Exemplos de pares de combinação que diminuem a pressão arterial são beta-bloqueadores tais como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol e carvedilol; diuréticos tais como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida e triantereno; bloqueadores do canal de cálcio tais como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamil, galopamil e diltiazem; inibidores de ACE tais como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril e trandolapril; bem como bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARBs) tais como telmisartana, candesartana, valsartana, losartana, irbesartana, olmesartana, azilsartana e eprosartana.

Uma dosagem de telmisartana é normalmente de 20 mg a 320 mg ou 40 mg a 160 mg por dia.

Exemplos de pares de combinação que aumentam o nível de HDL no sangue é inibidores da Proteína de Transferência de Éster de Coles-

terila (CETP); inibidores de lipase endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXR α ; agonistas de LXR β ; agonistas de PPAR- δ ; reguladores de LXR α / β , e substâncias que aumentam a expressão e/ou concentração de plasma de apolipoproteína A-I.

5 Exemplos de pares de combinação para o tratamento de obesidade são sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistate); alizima (cetilistate); dexfenfluramina; axocina; antagonistas do receptor de canabinoide 1 tal como o antagonista de CB1 rimonobante; antagonistas do receptor de MCH-1; agonistas do receptor de MC4; NPY5 bem como os antagonistas de NPY2 (por exemplo, velneperite); agonistas de beta3-AR tais como SB-418790 e AD-9677; agonistas do receptor de 5HT2c tais como APD 356 (lorcasserina); inibidores de miostatina; Acrp30 e adiponectina; inibidores de esteroil CoA desaturase (SCD1); inibidores de ácido graxo sintase (FAS); agonistas do receptor de CCK; moduladores do receptor de Grelina; Pyy 3-36; antagonistas do receptor de orexina; e tesofensina; bem como as combinações duais bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, topiramato/fentermina e pranlintida/metreleptina.

Exemplos de pares de combinação para o tratamento de aterosclerose são inibidores de fosfolipase A2; inibidores de tirosina-cinases (50 mg a 600 mg) tal como cinase receptora de PDGF (conforme EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, e WO 2006/041976); anticorpos de oxLDL e vacinas de oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; e inibidores de VCAM-1.

A presente invenção não deve ser limitada no escopo pelas modalidades específicas descritas aqui. Várias modificações da invenção, além daquelas descritas aqui podem ficar evidentes por aqueles versados na técnica da presente descrição. Pretende-se que tais modificações sejam incluídas no escopo das reivindicações anexas.

Todos os pedidos de patente citados aqui são por este meio incorporados por referência em suas totalidades.

Outras modalidades, características e vantagens da presente invenção podem ficar evidentes a partir dos seguintes exemplos. Os seguintes

exemplos servem para ilustrar, por meio de exemplo, os princípios da invenção sem restringi-la.

Exemplos

- 5 Exemplo 1: BI 1356, um Inibidor de DPP-4 Potente e Seletivo, é seguro e eficaz em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlado apesar de Terapia de Metformina

10 Eficácia e segurança de BI 1356 (1, 5, ou 10 mg qd), um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) potente e seletivo, foi examinado em pacientes diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados, tratados com metformina (MET, ≥ 1 g por dia) (T2DM; HbA1c na linha de referência 7,5-10,0%). Os efeitos foram comparados para adição de placebo (PBO) ou de glimepirida de rótulo aberto (GLIM; 1 a 3 mg qd) em um estudo duplo cego, randomizado de 12 semanas. O medicamento antidiabético diferente de metformina foi lavado durante 6 semanas (34,7% dos pacientes).

15 A meta primária foi a mudança da linha de referência em HbA1c, ajustada para medicamento antidiabético anterior. 333 pacientes (linha de referência média HbA1c 8,3%; glicose plasmática em jejum [FPG] 185 mg/dL) foram randomizados em BI 1356, PBO ou GLIM de rótulo aberto. Depois de 12 semanas, o tratamento com BI 1356 resultou em reduções médias corrigidas por placebo significantes em HbA1c (BI 1356 1 mg, n=65, 0,39%; 5 mg, n=66, 0,75%; 10 mg, n=66, 0,73%). Pacientes que recebem GLIM demonstraram uma redução corrigida por PBO média ligeiramente maior em HbA1c na Semana 12 (n=64, 0,90%). Reduções em FPG da linha de referência para Semana 12 com BI 1356 foram estatisticamente significantes (1 mg, -
20 19 mg/dL; 5 mg, -35 mg/dL; 10 mg, -30 mg/dL). Consequentemente, uma relação de dose-resposta foi demonstrada para HbA1c e FPG, alcançando um patamar de efeito em 5 mg de BI 1356. Para esta dose, >80% de inibição de DPP-4 na cuba em >80% dos pacientes na semana 12 foram alcançados.

25 No total, 106 pacientes (43,1%) experimentaram os eventos adversos (AEs) com incidências semelhantes por todos os tratamentos. Episódios mais frequentemente relatados foram nasofaringite (7,5%), diarreia (3,3%), e náusea (3,0%). Hipoglicemia relacionada ao fármaco não ocorreu

com BI 1356 ou PBO, porém em 3 pacientes que recebem GLIM. Dez pacientes (3,7%) experimentaram AEs sérios, porém nenhum destes eventos foi considerado relacionado ao fármaco.

5 A adição de BI 1356 em MET em pacientes com T2DM inadequadamente controlada em MET sozinho alcançou reduções clinicamente relevantes e estatisticamente significantes em HbA1c. O tratamento de combinação com BI 1356 1, 5, e 10 mg e MET foi bem tolerado e nenhum caso de hipoglicemia foi relatado. A incidência de AEs foi comparável com BI 1356 e PBO.

10 Exemplo 2:

A utilidade de um inibidor de DPP-4 ou combinação de acordo com esta invenção com a finalidade da presente invenção (por exemplo, o efeito benéfico sobre controle glicêmico) pode ser testada usando experiências clínicas.

15 Por exemplo, em uma experiência em grupo randomizada, dupla cega, controlada por placebo, paralela, a segurança e eficácia de um inibidor de DPP-4 de acordo com a invenção (por exemplo, 5 mg de linagliptina administrada oralmente uma vez por dia) é testada em pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico insuficiente (HbA1c de 7,0% a 10% ou de 7,5% a 10% ou de 7,5% a 11%) apesar de terapia com um ou dois agentes anti-hiperglicêmicos convencionais, por exemplo, selecionados dentre metformina, tiazolidindionas (por exemplo, pioglitazona), sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina.

25 No estudo com o fármaco sulfonilureia, a eficácia e segurança de um inibidor de DPP-4 de acordo com esta invenção versus placebo adicionado a uma terapia fundamental de uma sulfonilureia são investigadas (2 semanas de fase experimental com placebo; 18 semanas de tratamento duplo cego seguido por acompanhamento de 1 semana após o término da medicação de estudo; terapia fundamental com um fármaco de sulfonilureia é
30 administrada ao longo de toda a duração do ensaio, incluindo fase experimental com placebo, em uma dosagem inalterada).

O sucesso do tratamento é testado determinando-se o valor de HbA1c, por comparação com o valor inicial e/ou com o valor do grupo placebo. Uma mudança significativa no valor de HbA1c em comparação com o valor inicial e/ou o valor de placebo demonstra a eficácia do inibidor de DPP-4 pelo tratamento. O sucesso do tratamento pode ser testado da mesma forma determinando-se os valores de glicose plasmática em jejum, em comparação com os valores iniciais e/ou com os valores do grupo placebo. Uma queda significativa nos níveis de glicose em jejum demonstra a eficácia do tratamento. Da mesma forma, a ocorrência de um tratamento para resposta alvo (isto é, um HbA1c sob tratamento < 7%) demonstra a eficácia do tratamento.

A segurança e tolerabilidade do tratamento são investigados avaliando-se a condição do paciente e mudanças pertinentes da linha de referência, por exemplo, incidência e intensidade de eventos adversos (tais como, por exemplo, episódios hipoglicêmicos ou similares) ou ganho do peso.

Exemplo 3: Tratamento de pré-diabetes

A eficácia de uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção no tratamento de pré-diabetes caracterizado por glicose em jejum patológica e/ou tolerância à glicose prejudicada pode(m) ser testado(s) usando estudos clínicos. Em estudos durante um período mais curto (por exemplo, 2-4 semanas) o sucesso do tratamento é examinado determinando-se os valores de glicose em jejum e/ou os valores de glicose após uma refeição ou após um teste de carregamento (teste de tolerância à glicose oral ou teste de tolerância a alimento após uma refeição definida) após o final do período de terapia para o estudo e comparando-o com os valores antes do início do estudo e/ou com aqueles de um grupo placebo. Além disso, o valor de frutossamina pode ser determinado antes e depois da terapia e em comparação com o valor inicial e/ou o valor de placebo. Uma queda significativa nos níveis de glicose em jejum ou não jejum demonstra a eficácia do tratamento. Em estudos durante um período mais longo (12 semanas ou mais), o sucesso do tratamento é testado determinando-se o valor de HbA1c, por comparação com o valor inicial e/ou com o valor do grupo

placebo. Uma mudança significativa no valor de HbA1c em comparação com o valor inicial e/ou com o valor de placebo demonstra a eficácia dos inibidores de DPP-4 ou combinações de acordo com a presente invenção por tratar pré-diabetes.

5 Exemplo 4: Prevenção de diabetes tipo 2 manifesto

O tratamento de pacientes com glicose em jejum patológico e/ou tolerância à glicose prejudicada (pré-diabetes) está da mesma forma em busca do objetivo de prevenir a transição à diabetes tipo 2 manifesto. A eficácia de um tratamento pode ser investigada em um estudo clínico comparativo no qual os pacientes pré-diabéticos são tratados durante um período prolongado (por exemplo, 1-5 anos) com uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com esta invenção ou com placebo ou com uma terapia sem fármaco ou outros medicamentos. Durante e ao término da terapia, determinando-se a glicose em jejum e/ou um teste de carregamento (por exemplo, oGTT), uma verificação é feita para determinar como muitos pacientes exibem diabetes tipo 2 manifesto, isto é, um nível de glicose em jejum de >125 mg/dl e/ou um valor de 2h de acordo com oGTT de >199 mg/dl. Uma redução significativa no número de pacientes que exibem diabetes tipo 2 manifesto quando tratado com um inibidor de DPP-4 ou combinação de acordo com a presente invenção quando comparada a uma das outras formas de tratamento, demonstra a eficácia na prevenção de uma transição de pré-diabetes ao diabetes manifesto.

15 Exemplo 5: Tratamento de diabetes tipo 2

O tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com a composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção, além de produzir uma melhoria aguda na situação metabólica de glicose, previne uma deterioração na situação metabólica a longo prazo. Isto pode ser observado em pacientes que são tratados durante um período mais longo, por exemplo, 3 meses a 1 ano ou ainda 1 a 6 anos, com a composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção e são comparadas com pacientes que foram tratados com outros medicamentos antidiabéticos. Há evidência de sucesso terapêutico em comparação com pacientes tratados com outros

medicamentos antidiabéticos se nenhum ou apenas um aumento leve na glicose em jejum e/ou valor de HbA1c é observado. Outra evidência de sucesso terapêutico é obtida se uma porcentagem significativamente menor dos pacientes tratados com uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção, em comparação com pacientes que foram tratados com outros medicamentos, sofre uma deterioração na posição metabólica de glicose (por exemplo, um aumento no valor de HbA1c para >6,5% ou >7%) ao ponto onde o tratamento com um medicamento antidiabético oral adicional ou com insulina ou com um análogo de insulina é indicado.

10 Exemplo 6: Tratamento de Resistência à Insulina

Em estudos clínicos funcionando por durações de tempo diferentes (por exemplo, duas semanas a 12 meses), o sucesso do tratamento é verificado usando um estudo de clampe de glicose euglicêmico hiperinsulinêmico. Uma elevação significativa na taxa de infusão de glicose ao término do estudo, comparada com o valor inicial ou comparada com um grupo placebo, ou um grupo dado em uma terapia diferente, comprova a eficácia de um inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção de acordo com a invenção no tratamento de resistência à insulina.

20 Exemplo 7: Tratamento de Hiperglicemia

Em estudos clínicos funcionando por diferentes durações de tempo (por exemplo, 1 dia a 24 meses), o sucesso do tratamento em pacientes com hiperglicemia é verificado determinando-se a glicose em jejum ou glicose sem jejum (por exemplo, depois de uma refeição ou um teste de carregamento com oGTT ou uma refeição definida). Uma queda significativa nestes valores de glicose durante ou ao término do estudo, comparada com o valor inicial ou comparada com um grupo placebo, ou um grupo dado em uma terapia diferente, comprova a eficácia de um inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção de acordo com a invenção no tratamento de hiperglicemia.

30 Exemplo 8: Prevenção de Complicações Micro ou Macrovasculares

O tratamento de diabetes tipo 2 ou pacientes com pré-diabetes

com um inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção previne ou reduz o risco de desenvolver complicações microvasculares (por exemplo, neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética, pé diabético, úlcera diabética) ou complicações macrovasculares (por exemplo, infarto miocárdico, síndrome coronária aguda, angina de peito instável, angina de peito estável, acidente vascular cerebral, doença oclusiva arterial periférica, cardiomiopatia, parada cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco, reestenose vascular). Diabetes tipo 2 ou pacientes com pré-diabetes é tratado a longo prazo, por exemplo, durante 1-6 anos, com uma composição ou combinação farmacêutica de acordo com a invenção em comparação com pacientes que foram tratados com medicamentos antidiabéticos ou com placebo. Evidência do sucesso terapêutico em comparação com pacientes que foram tratados com outros medicamentos antidiabéticos ou com placebo pode ser encontrada no número menor de única ou múltiplas complicações. No caso de eventos macrovasculares, pé diabético e/ou úlcera diabética, os números são contados por anamnese e vários métodos de teste. No caso de retinopatia diabética, o sucesso do tratamento é determinado por iluminação controlada por computador e avaliação da base ao olho ou outros métodos oftálmicos. No caso de neuropatia diabética, além de anamnese e exame clínico, a taxa de condução de nervo pode ser medida usando um garfo oscilador calibrado, por exemplo. Com respeito à nefropatia diabética, os parâmetros seguintes podem ser investigados antes do começo, durante e ao término do estudo: secreção de albumina, liberação de creatinina, valores de creatinina de soro, tempo levado para os valores de creatinina de soro dobrarem, tempo levado até que a diálise torne-se necessária.

Exemplo 9: Tratamento de Síndrome Metabólica

A eficácia de um inibidor de DPP-4, composição ou combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção de acordo com a invenção pode ser testada em estudos clínicos com tempos de funcionamento variados (por exemplo, 12 semanas a 6 anos) determinando-se a glicose em jejum ou glicose sem jejum (por exemplo, depois de uma refeição ou um teste

de carregamento com oGTT ou uma refeição definida) ou o valor de HbA1c. Uma queda significativa nestes valores de glicose ou valores de HbA1c durante ou ao término do estudo, em comparação com o valor inicial ou em comparação com um grupo placebo, ou um grupo dado em uma terapia diferente, comprova a eficácia de uma substância ativa ou combinação de substâncias ativas no tratamento de Síndrome Metabólica. Exemplos disto são uma redução na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, uma redução de triglicérides de plasma, uma redução no colesterol total ou LDL, um aumento no colesterol HDL ou uma redução no peso, em comparação com o valor de partida no começo do estudo ou em comparação com um grupo de pacientes tratados com placebo ou uma terapia diferente.

Exemplo 10: Resposta Terapêutica Para o Tratamento de Inibidor de DPP-4

Amostras de DNA genômico de pacientes individuais matriculados em uma experiência clínica (por exemplo, um estudo clínico como descrito aqui) para um inibidor de DPP-4 (por exemplo, linagliptina, por exemplo, em uma quantidade oral diária de 5 mg, opcionalmente em combinação com um ou mais outros agentes antidiabéticos) são obtidas e genotipadas quanto a(s) variação(ões) (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais genes candidato selecionados de TCF7L2, KCNJ11, PPARG e GLP1R, particularmente para um genótipo de risco de TCF7L2 como descrito aqui, e avaliadas em relação a cada resposta de pacientes na experiência clínica (conforme, por exemplo, Exemplo 21). A associação entre a probabilidade (por exemplo, aumentada, diminuída ou nenhuma probabilidade) de uma resposta à terapia com inibidor de DPP-4 favorável (por exemplo, mudança favorável nos valores de HbA1c) e variações genéticas (por exemplo, genótipos de risco de TCF7L2) ou referências podem ser investigadas aplicando-se análise estatística aos resultados de genotipação.

A probabilidade da indicação de uma resposta favorável de um indivíduo resultante do tratamento do referido indivíduo com o inibidor de DPP-4 pode ser determinada desse modo por tal genotipação de uma amostra de ácido nucleico do indivíduo, por exemplo, detectando-se um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos dentro do gene TCF7L2, por exemplo,

um SNP selecionado de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, ou detectando-se o genótipo tipo selvagem respectivo (conforme, por exemplo, Exemplo 21).

Métodos para genotipação, isto é, determinando-se variações genéticas (por exemplo, polimorfismos, particularmente aqueles descritos aqui) de amostras de ácido nucleico de pacientes são conhecidos na técnica. Por exemplo, métodos genéticos moleculares para detectar polimorfismos de nucleotídeo únicos, por exemplo, dentro do gene TCF7L2, podem ser com base no sequenciamento genético, microdisposição ou análise de PCR.

10 Exemplo 11: Monoterapia com Linagliptina Melhora o Controle Glicêmico e Medidas da Função de célula β em Diabetes Tipo 2

Em um estudo em grupo de múltiplos centros, de 24 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo, os efeitos da monoterapia com linagliptina (LI) (5 mg qd) são comparados com placebo (PBO) em pacientes (pts) previamente tratados ou que não receberam tratamento com fármaco com diabetes melito tipo 2 (T2DM) (linha de referência HbA1c 4,9-10,6%). A randomização para LI (n=336) ou PBO (n=167) segue uma experimentação de PBO de 2 semanas (pts previamente tratados passam por medicação durante 4 semanas antes disto). Demográficos de referência médios (HbA1c, 8,0% [SD 0,87]; glicose plasmática em jejum (FPG), 166,0 mg/dL [41,1]; índice de massa corporal (BMI), 29,05 kg/m² [4,81]; idade, 55,7 anos [10,2]) são semelhantes em ambos os grupos. A meta primária é a mudança da linha de referência em HbA1c após 24 semanas de tratamento. LI mostra uma mudança ajustada por PBO em HbA1c de referência de -0,69% (p < 0,0001) com uma redução de HbA1c contínua com o passar do tempo de -0,46% em 6 semanas a -0,69% em 24 semanas (ambos p < 0,0001). Pacientes de LI são >4 vezes mais prováveis de alcançar uma redução em HbA1c de $\geq 0,5\%$ em 24 semanas do que PBO (47,1% vs 19,0%; p < 0,0001). Para pacientes com HbA1c $\geq 7,0\%$ de referência, um número maior significativo de pacientes tratados com LI comparados a pacientes tratados com PBO alcança uma redução alvo de HbA1c para <7,0% em 24 semanas (25,2% vs. 11,6%; relação de probabilidade de não ocorrência de

2,9, $p=0,0006$). Pacientes com níveis de HbA1c de referência de $\geq 9,0\%$ mostra a maior redução em HbA1c ($-0,86\%$) de referência. FPG melhora por $-23,3$ mg/dL ($p < 0,0001$) vs. PBO. Em um teste de tolerância à refeição, os pacientes de LI mostram uma maior redução na mudança média ajustada da
 5 linha de referência na semana 24 durante 2-hr de glicose pós-prandial (PPG) ($-58,4$ mg/dL; $p < 0,0001$) vs. PBO. LI melhora a secreção de insulina ($p < 0,05$), como mostrado por mudanças no índice HOMA-% de B (LI, 5,02 vs PBO, $-17,2$ [(mU/L)/(mmol/L)]), relação de pró-insulina/insulina (LI, $-0,015$ vs PBO, 0,024) e o índice de disposição (LI, 3,05 vs PBO, $-0,68$). A proporção
 10 de pacientes que relatam pelo menos um evento adverso (AE) é semelhante a ambos os grupos (52,4% de LI; 58,7% de PBO). Hipoglicemia é rara, acontecendo em 1 paciente em cada dos grupos. AEs sérios são relatados em ambos os grupos (LI, 3,0%; PBO, 4,2%), porém não é considerado relacionado ao fármaco. Níveis em cuba de linagliptina em pacientes com comprometimento renal moderado e suave são comparáveis a pacientes com função renal normal.
 15

Conclusão: Monoterapia de linagliptina mostra uma melhoria significativa, clinicamente significativa e contínua no controle glicêmico refletido em mudanças em FPG e HbA1c, e acompanhada por melhorias da função celular. Linagliptina é segura e bem tolerada sem mudanças clinicamente
 20 significantes no peso corporal ou circunferência de cintura. Níveis em cuba de linagliptina em pacientes com comprometimento renal moderado e suave são comparáveis a pacientes com função renal normal, suportando que nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes renalmente prejudicados.
 25

Exemplo 12: Eficácia e Segurança de Linagliptina em Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlada em Monoterapia com Metformina

Um estudo em grupo de múltiplos centros, de 24 semanas, randomizado, controlado por placebo, duplo cego, paralelo examina a eficácia e
 30 segurança de linagliptina (LI) administrada como terapia complementar para metformina (MET) em pacientes com diabetes melito tipo 2 (T2DM) hiperglicêmicos com controle glicêmico insuficiente ($HbA1c \geq 7$ a $\leq 10,0\%$ para paci-

entes previamente tratados apenas com metformina, ou $\geq 6,5$ a $\leq 9,0\%$ para pacientes previamente tratados com fármacos antihiperglicêmicos orais adicionais). Indivíduos que entram no período de avaliação descontinuaram o medicamento antidiabético anterior diferente de MET (≥ 1500 mg/dia) durante

5 6 semanas (incluindo um período experimental com placebo (PBO) durante as últimas 2 semanas) antes da randomização para LI (n=524) ou PBO (n=177). Características de referência médias e demográficos (HbA1c, 8,1%; glicose plasmática em jejum [FPG], 168,8 mg/dL; idade, 56,5 anos; BMI, 29,9 kg/m²) são semelhante entre grupos. A meta primária é a mudança de

10 HbA1c de referência depois de 24 semanas de tratamento, avaliada com uma análise de covariância (ANCOVA) ajustada para HbA1c de referência e medicamento antidiabético anterior. Depois de 24 semanas de tratamento, a diferença de tratamento média ajustada entre LI + MET e PBO+MET tem -

0,64% (p < 0,0001) a favor de LI+MET para mudança em HbA1c (%). Pacientes com um HbA1c de referência de $\geq 7,0\%$ que recebem LI+MET são

15 mais prováveis de alcançarem um HbA1c $\leq 7,0\%$ em relação àqueles que recebem placebo+MET (26,2% vs. 9,2%, respectivamente; relação de probabilidade de não ocorrência, 4,4; p=0,0001). Na semana 24, LI+MET é superior a PBO+MET na redução da glicose plasmática em jejum média (FPG)

20 de referência (-21,1 mg/dL; p < 0,0001). No final do estudo, glicose pós-prandial de 2hr (PPG) analisada em testes de tolerância à refeição mostra uma redução média significativamente maior (p < 0,0001) de referência para o grupo tratado com LI+MET (-67,1 mg/dL) versus o PBO+MET. A proporção de pacientes que relatam pelo menos um evento adverso (AE) é comparável

25 dentro dos grupos LI+MET e PBO+MET (52,8% e 55,4%, respectivamente). Hipoglicemia é rara, ocorrendo em 5 pacientes de PBO+MET (2,8%) e 3 pacientes de LI+MET (0,6%), todos os episódios sendo de intensidade moderada. A mudança no peso corporal de referência durante 24 semanas é semelhante entre os 2 grupos de tratamento (-0,5 kg de PBO+MET; -0,4 kg de

30 LI+MET).

Conclusão, 5 mg qd de linagliptina como terapia complementar em pacientes com T2DM controlada inadequadamente em metformina são

- bem tolerados e produzem melhorias significantes e clinicamente significantes em controle glicêmico (reduções em HbA1c, FPG e 2h PPG sem ganho de peso). Linagliptina como terapia complementar para metformina em pacientes com T2DM e controle glicêmico insuficiente é bem tolerada com a incidência de eventos adversos comparáveis ao placebo.

Exemplo 13: Linagliptina Melhora o Controle Glicêmico em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlado por Metformina e Sulfonilureia sem Ganho de Peso ou Hipoglicemia

- Um estudo de múltiplos centros, de 24 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo examina a eficácia e segurança do inibidor de DPP-4 linagliptina (LI; 5 mg qd) em pacientes (pts) com diabetes tipo 2 (T2DM) com controle glicêmico insuficiente (HbA1c 7,0 – 10,0%) na combinação de metformina (MET) mais uma sulfonilureia (SU). Os efeitos de LI como complemento são comparados com placebo (PBO). Todos os pts têm uma experimentação de PBO de 2 semanas antes de serem randomizados para LI+MET+SU (n=793) ou PBO+MET+SU (n=265). Características de referência médias são: HbA1c, 8,14% (SD 0,8); glicose plasmática em jejum (FPG), 160,1 mg/dL (36,6); idade, 58,1 anos (9,8); BMI, 28,3 kg/m² (4,7). A maioria do pts (73,3%) têm T2DM durante >5 anos antes da matrícula. A meta primária é a mudança de linha de referência em HbA1c depois de 24 semanas de tratamento, ajustada para HbA1c de referência. Depois de 24 semanas de tratamento, o HbA1c médio para LI+MET+SU é -0,62% mais baixo ($p < 0,0001$) em relação ao PBO+MET+SU. A redução de HbA1c média máxima com LI+MET+SU é vista na semana 12 (-0,84%). Pacientes com HbA1c de referência $\geq 7,0\%$ é >5 vezes mais provável de obter um HbA1c alvo de $< 7,0\%$ quando tratados com LI+MET+SU (29,2%) em comparação com PBO+MET+SU (8,1%, relações de probabilidade de não ocorrência 5,5, $p < 0,0001$) em 24 semanas. Para a mudança em FPG, uma diferença média ajustada estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) de -12,7 mg/dL é observada entre LI+MET+SU e PBO+MET+SU de referência na semana 24. Medidas em relação à função de célula β (insulina plasmática em jejum e HOMA-% de B) juntamente com HOMA-IR são significativamente ($p \leq 0,05$)

melhoradas com LI+MET+SU em comparação com PBO+MET+SU. A proporção de pacientes que relataram um evento adverso severo (AE) é baixa para grupos LI+MET+SU e PBO+MET+SU (2,4% vs. 1,5%, respectivamente). O AE mais frequente relatado mais geralmente no grupo LI+MET+SU do que no grupo PBO+MET+SU é hipoglicemia (22,7% vs. 14,8%, respectivamente). Isto é esperado devido à combinação com SU. Nenhuma mudança significativa no peso é notada para qualquer grupo de tratamento.

Conclusão: Terapia com linagliptina adicionada à combinação de metformina e uma sulfonilureia é eficaz e segura produzindo-se melhorias significantes e clinicamente significantes no controle glicêmico em pacientes com T2DM. Linagliptina pode fornecer uma opção adicional antes da terapia com insulina em muitos pacientes a quem a glicemia é insuficientemente controlada com metformina mais um agente de sulfonilureia. Linagliptina mostrou ter um perfil de segurança e tolerabilidade favorável. Entretanto, quando linagliptina é adicionada em terapia de sulfonilureia pré-existente, hipoglicemia pode ocorrer.

Exemplo 14: Eficácia e Segurança de Terapia de Combinação Inicial com Linagliptina e Pioglitazona em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlado

Um estudo em grupo de múltiplos centros, de 24-semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo investiga a eficácia e segurança de terapia de combinação inicial com o inibidor de DPP-4 linagliptina (LI) e pioglitazona (PIO). Pacientes (pts) com diabetes melito tipo 2 (T2DM) e controle glicêmico insuficiente (HbA1c 7,5 – 11,0%) que são recebiam tratamento com fármaco ou previamente tratados com qualquer fármaco antihiperglicêmico oral (OAD), são randomizados para receber 5 mg de LI mais 30 mg qd de PIO (n=259) ou 30 mg de PIO mais placebo (PBO) qd (n=130). Pacientes não tomaram qualquer OAD durante pelo menos 6 semanas antes da randomização. Características de linha de referência média (HbA1c 8,6%; glicose plasmática em jejum [FPG] 190 mg/dL; idade 57,5 anos; BMI 29,0 kg/m²) é semelhante entre os grupos. A meta primária é a mudança de linha de referência em HbA1c depois de 24 semanas de trata-

mento, ajustada para HbA1c de referência e medicamento antidiabético anterior. Depois de 24 semanas de tratamento, a mudança média ajustada em HbA1c para os pacientes no grupo LI+PIO (conjunto de análise completa, última observação levada adiante) é -1,06% (erro padrão (SE) $\pm 0,06$). A diferença no HbA1c médio ajustado para o grupo LI+PIO em comparação com PBO+PIO é -0,51% ($p < 0,0001$; 95% de intervalo de confiança (CI), -0,71, -0,30). Reduções em FPG são da mesma forma significativamente maiores para o grupo LI+PIO em comparação com PBO+PIO com uma diferença de tratamento de -14,2 mg/dL ($p < 0,0001$; 95% intervalo de confiança (CI), -21,1, -7.3) em 24 semanas. Pacientes no grupo LI+PIO são mais prováveis de alcançar um HbA1c alvo de $< 7\%$ vs. aqueles em PBO+PIO (42,9% vs. 30,5%, respectivamente, relações de probabilidade de não ocorrência 2,1; $p=0,0051$), bem como uma redução em HbA1c de $\geq 0,5\%$ (75% vs. 50,8%, respectivamente, relações de probabilidade de não ocorrência 3,8; $p < 0,001$). A proporção de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso (AE) é semelhante para ambos grupos LI+PIO e PBO+PIO (136, 52,5% vs. 53,1%, respectivamente). Hipoglicemia é rara, ocorrendo em 3 pacientes (1,2%) no grupo LI+PIO e nenhum no grupo PBO+PIO. Todos os eventos hipoglicêmicos são de intensidade moderada.

Conclusão: Terapia de combinação inicial com linagliptina e pioglitazona mostra melhorias significantes e clinicamente significantes em FPG e níveis de HbA1c comparados apenas com PIO, junto com uma melhoria maior na função de célula beta. Coadministração de linagliptina com pioglitazona é mostrou ser segura e bem tolerada. Terapia de combinação com linagliptina e pioglitazona pode fornecer uma opção de tratamento inicial sinérgica importante para pacientes com T2DM com controle glicêmico inadequado ou aqueles com comprometimento renal a quem metformina é contraindicada.

Exemplo 15: Monoterapia de Linagliptina Melhora o Controle Glicêmico em Pacientes Japoneses com Diabetes Melito Tipo 2 Durante 12 Semanas

Um estudo em grupo de múltiplos centros, de 12 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo investiga a eficácia e

segurança do inibidor de DPP-4 linagliptina (LI). Efeitos de monoterapia de LI (5 mg qd e 10 mg qd) são comparados ao placebo (PBO) em pacientes (pts) que não receberam tratamento com fármaco ou Japoneses previamente tratados com diabetes melito tipo 2 (T2DM) (linha de referência HbA1c 7,0 – 10,0%, se não receberam tratamento com fármaco; 7,0 – 9,0%, se previamente tratados). Antes de ser randomizado em LI 5 (n=159) ou 10 mg (n=160), ou PBO (n=80), todos os pacientes têm uma experimentação de PBO de 2 semanas (pacientes em um fármaco antihiperglicêmico oral não têm medicamento durante 2 semanas antes da experimentação). Características de referência médias e demográficos (HbA1c, 8,0% [0,68]; glicose plasmática em jejum (FPG), 163,5 mg/dL [32,4]; BMI, 24,97 kg/m² [3,86]; idade, 60,0 anos [9,7]) são semelhantes em todos os grupos. A meta primária é a mudança de linha de referência em HbA1c depois de 12 semanas. As diferenças de mudanças médias ajustadas de linha de referência em HbA1c na semana 12 são -0,87% para LI 5 mg vs. PBO (p < 0,0001) e -0,88% para LI 10 mg vs. PBO (p < 0,0001). Proporções de pacientes que obtêm HbA1c < 7,0% depois das 12 semanas são 26,4% para LI 5 mg e 35,7% para LI 10 mg vs. 10,0% para PBO. Proporções de pacientes cujos níveis de HbA1c inferiores por pelo menos 0,5% são 57,2% com LI 5mg, 59,9% com LI 10 mg, e 8,8% com PBO. Ambos LI 5mg e 10 mg mostram diferença estatisticamente significativa em comparação com PBO (p < 0,0001). FPG é significativamente melhorado com ambos LI 5 e 10 mg em comparação ao PBO: depois de 12 semanas, as diferenças de mudanças médias ajustadas de linha de referência são -19,7 mg/dL para LI 5 mg vs. PBO (p < 0,0001) e -20,4 mg/dL para LI 10 mg vs. PBO (p < 0,0001). Como indicado por mudanças na relação de pró-insulina/insulina (LI 5mg, p=0,0065; LI 10 mg, p=0,0004), LI da mesma forma melhora significativamente a secreção de insulina. A proporção de pacientes que experimentam pelo menos um evento adverso (AE) é comparável entre os três grupos (56,0% LI 5 mg, 53,1% LI 10 mg e 56,3% PBO). Desses; 9,4%, 8,8% e 10,0%, respectivamente, são avaliados como estando relacionados ao fármaco. Não há nenhum episódio hipoglicêmico definido pelo investigador.

Peso corporal é inalterado com ambos LI 5 mg e 10 mg, -0,39 e -0,06 kg, respectivamente, que não é significativamente diferente vs. PBO (-0,04 kg).

Conclusão: Linagliptina demonstra uma melhoria significativa e clinicamente significativa no controle glicêmico, refletida em mudanças em HbA1c e FPG em pacientes japoneses com T2DM. Ambas doses de 5 e 10 mg de linagliptina têm eficácia semelhante na diminuição de HbA1c e são bem toleradas dentro desta população. 5 mg de linagliptina é a dose terapêutica em pacientes Japoneses, que são idênticos à dose terapêutica em Caucasianos.

10 Exemplo 16: Linagliptina Fornece Controle Glicêmico Superior Comparado a Voglibose como Monoterapia em Pacientes Japoneses com Diabetes Tipo 2

Um estudo em grupo de múltiplos centros, de 26 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por ativo, paralelo compara a eficácia e segurança do inibidor de DPP-4 linagliptina (LI) vs. o inibidor de α -glicosidase voglibose (VB) em pacientes (pts) Japoneses não tratados com fármaco ou previamente tratados com diabetes melito Tipo 2 (T2DM) (HbA1c de referência 7,0 – 10,0% se não tratados com fármaco, 7,0 - 9,0% se previamente tratados com um fármaco de anti-hiperglicêmico oral (OAD)).

Seguindo uma experimentação de PBO de 2 semanas, os pacientes são randomizados para LI 5 (n=159) ou 10 mg qd (n=160), ou VB (0,2 mg tid; n=162). Qualquer tratamento de OAD anterior é interrompido 2 semanas antes da experimentação. Características de linha de referência médias [SD] e demográficos (HbA1c, 8,01% [0,68]; glicose plasmática em jejum (FPG), 163,5 mg/dL [32,4]; BMI, 24,97 kg/m² [3,86]; idade, 60,0 anos [9,7]) são semelhantes através dos grupos. A meta primária é a mudança de linha de referência em HbA1c depois de 26 semanas. As diferenças de mudanças médias ajustadas de linha de referência em HbA1c na semana 26 são -0,32% para LI 5 mg vs. VB (p=0,0003) e -0,39% para LI 10 mg vs. VB (p < 0,0001). Proporções de pacientes que obtêm HbA1c < 7,0% depois de 26 semanas são 30,2% para LI 5 mg e 34,4% para LI 10 mg vs. 22,2% para VB. Proporções de pacientes cujo nível de HbA1c abaixou por $\geq 0,5\%$ são 57,2% e 53,5% para LI 5 e 10 mg, vs. 37,7% para VB. FPG é melhorado significati-

vamente com ambos LI 5 e 10 mg em comparação a VB: as diferenças de mudanças médias ajustadas de linha de referência são -6,9 mg/dL para LI 5 mg vs. VB ($p=0,02$) e -9,8 mg/dL para LI 10 mg vs. VB ($p=0,0015$). Ambos LI 5mg e 10 mg mostram uma diminuição significativa de HbA1c previamente em pacientes tratados com 1 OAD comparados com VB ($p=0,003$ e $p=0,0011$, respectivamente). A ocorrência de ≥ 1 evento adverso (AE) é comparável entre os grupos (72,3% de LI 5 mg, 77,5% de LI 10 mg e 71,6% de VB). Dos AEs, 11,3%, 10,6% e 18,5%, respectivamente, são avaliados quando relacionados ao fármaco. Distúrbios gastrointestinais relacionados ao fármaco são mais comuns nos grupos VB (14,2%) do que LI (8,2% 5 mg; 8,1% 10 mg). No grupo VB, 1 episódio hipoglicêmico é relatado vs. nenhum nos grupos LI.

Conclusão: Monoterapia de linagliptina demonstra maior eficácia do que VB para melhorar o controle glicêmico em pacientes Japoneses com T2DM. Ambos linagliptina a 5 mg e linagliptina a 10 mg têm eficácia comparável e mostra diminuições estatisticamente significantes em HbA1c e FPG de referência em comparação com VB depois de 26 semanas. Linagliptina é bem tolerada em pacientes Japoneses com T2DM em comparação a VB, com menos AEs gastrointestinais, e pode fornecer uma valiosa adição às terapias disponíveis a esta população. 5 mg de linagliptina é a dose terapêutica em pacientes Japoneses que são idênticos à dose terapêutica em Caucasianos.

Exemplo 17: Linagliptina restabelece a função de célula β e sobrevivência em ilhotas isoladas humanas:

Estudos em modelos animais diabéticos mostram que inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) reverterem a hiperglicemia e aumentam a massa de célula β . Aqui, o papel de linagliptina, um inibidor de DPP-4 na função de célula β humana é investigado: Ilhotas isoladas humanas são expostas às concentrações de glicose aumentadas (5,5 – 33,3 mM), 0,5 mM de ácido palmítico, a mistura de 2 ng/mL de IL-1 β ou 1.000 U/mL de IFN- γ durante 4 dias ou 50 μ M de H₂O₂ durante 8 horas. As ilhotas são pré-tratadas com 500 ng/mL de Antagonista do Receptor de Interleucina-1 (IL-1Ra, que

foi mostrado para restabelecer a função de célula β), 100 nM de de linagliptina ou solvente durante uma hora antes da exposição aos estímulos diabéticos e durante o período de tratamento de 4 dias inteiros. Em condições de controle, ilhotas segregam 3,8 vezes mais insulina em 16,7 mM do que em 2,8 mM de glicose. Em comparação, índice estimulador é diminuído 1,9 e 2,4 vezes quando as ilhotas são expostas a 11,1 mM e 33,3 mM de glicose ($P < 0,05$). Exposição das ilhotas ao palmitato, mistura de citocina ou H_2O_2 resulta em uma redução de 2,1, 2,2 e 1,9 vezes de secreção de insulina estimulada por glicose (GSIS), respectivamente ($P < 0,05$). Linagliptina restabelece significativamente a função de célula β em todas as condições (aumento de 1,9, 2,5, 3,3, 1,9 e 3,7 vezes em GSIS em 11,1 ou 33,3 mM de glicose, ácido palmítico, citocinas ou H_2O_2 , $P < 0,05$). IL-1Ra é semelhantemente eficaz no restabelecimento da função de célula β em condições de glicose elevada, ácido palmítico e citocinas, porém IL-1Ra fracassa ao restabelecer a função de célula β em condições de estresse oxidativo induzidas por tratamento com H_2O_2 . Visto que a perda da função é mediada por estresse oxidativo, a concentração de nitrotirosina é medida em lisados de ilhota. Níveis de nitrotirosina são altamente elevados em ilhotas humanas sob todas as condições diabéticas (aumentados em 13, 14, 6, 14 e 8 vezes em 11,1 ou 33,3 mM de glicose, ácido palmítico, citocinas ou H_2O_2 , $P < 0,05$), enquanto nenhuma produção de nitrotirosina elevada é observada em ilhotas tratadas com linagliptina.

Em resumo, é mostrado que o inibidor de DPP-4 linagliptina tem efeitos protetores comparáveis em glico, lipo e citocinotoxicidade como IL-1Ra e, além disso, poderia melhorar a função de célula β sob condições de estresse oxidativo e bloquear a apoptose (induzida por tratamento com H_2O_2). O estudo fornece evidência de um efeito protetor direto de linagliptina na sobrevivência de célula β e secreção de insulina.

Exemplo 18: Doença Renal Crônica não Muda a Farmacocinética de Linagliptina, porém Aumenta a Exposição de Sitagliptina e Alogliptina em Ratos:

O comprometimento renal é uma complicação frequente de T2DM. O efeito de doença renal crônica nos farmacocinéticos de inibidores

de dipeptidil peptidase-4 (linagliptina, sitagliptina, alogliptina) em um modelo de rato de insuficiência renal crônica (5/6 nefrectomia, 5/6N) é investigado: Oito semanas depois da cirurgia, os ratos são tratados oralmente com inibidores durante 4 dias. 5/6N causa uma diminuição altamente significativamente ($P < 0,001$) da taxa de filtração glomerular medida por liberação de creatinina (simulação: 2510 ± 210 mL/24 h; 5/6N: $1665 \pm 104,3$ mL/24 h) e aumenta o nível de cistatina C (simulação: $700 \pm 35,7$ ng/mL; 5/6N: $1434 \pm 77,6$ ng/mL). Função tubular é significativamente ($P < 0,001$) prejudicada como comprovado por lipocalina associada a neutrófilo gelatinase de plasma (NGAL), (simulação: 286 ± 23 ng/ml; 5/6N: $680 \pm 56,3$ ng/ml) e $\beta 2$ microglobulina (simulação: $20,4 \pm 2,4$ μ g/mL; 5/6N: $33,3 \pm 1,34$ μ g/mL). Atividade de DPP-4 é comparável entre os grupos.

A administração de linagliptina (0,5 e 7 μ mol/kg) aos ratos 5/6N não mostra mudança significativa em AUC(0- ∞): simulação: $316 \pm 54,7$ nmols*h/L; 5/6N: $257 \pm 21,54$ nmols*h/L; $P=0,771$ e simulação: 1252 ± 372 nmols*h/L; 5/6N: $748 \pm 74,5$ nmol*h/L; $P=0,284$, respectivamente. Em comparação, ambas sitagliptina e alogliptina (7 μ mol/kg) são significativamente ($P=0,0001$ e $P=0,039$) mais altas (41% e 28%) AUC(0- ∞): simulação com sitagliptina: 3690 ± 103 nmols * h/L; 5/6N: 6238 ± 423 nmols*h/L e simulação com alogliptina: 1772 ± 225 nmols*h/L; 5/6N: 2445 ± 166 nmols*h/L). Além disso, nenhuma correlação de marcadores de funções tubulares e glomerulares com AUC de linagliptina é observada. Em comparação, sitagliptina correlacionam-se significativamente com a liberação de creatinina ($r^2=0,374$, $P < 0,05$), cistatina C ($r^2=0,499$, $P < 0,01$), NGAL ($r^2=0,604$, $P < 0,01$) e $\beta 2$ microglobulina ($r^2=0,543$, $P < 0,01$). Alogliptina correlaciona-se menos significativamente com cistatina C ($r^2=0,376$, $P < 0,05$) e $\beta 2$ microglobulina ($r^2=0,391$, $P < 0,05$), porém não com liberação de creatinina e NGAL.

Estes resultados demonstram que o comprometimento renal não afeta os farmacocinéticos de linagliptina considerando que aumenta a exposição de sitagliptina e alogliptina. Portanto, em comparação ao sitagliptina e alogliptina, linagliptina podem não ter que ser ajustados por dose em pacientes com T2DM e comprometimento renal ou nefropatia diabética.

Além disso, linagliptina significativamente inibe a expressão de mRNA de fatores profibróticos, tais como TGF- β 1, TIMP-1 e colágeno (Col3 α 1) no coração de ratos urêmicos, cujos fatores são marcadores de fibrose de tecido de fibrose cardíaca e são aumentados em coração urêmico.

- 5 Cardiomiopatia característica com expansão intestinal e fibrose desenvolve frequentemente em uremia. Desse modo, estas propriedades antifibróticas de inibidores de DPP-4 podem ser usadas para o tratamento de dano cardíaco e renal, coração urêmico, fibrose cardíaca e/ou cardiomiopatia com expansão intestinal e fibrose associada com uremia em pacientes com diabetes tipo 2. A ação de antifibrótico de linagliptina pode ser um benefício adicional para pacientes com doenças renais crônicas e/ou cardiopatias que frequentemente acompanham diabetes tipo 2.

Exemplo 19: Linagliptina melhora esteatose hepática em modelos de roedores:

- 15 Esteatose hepática é uma marca oficial de pacientes com diabetes Tipo 2 e doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD). Linagliptina é um inibidor excretado seletivo e não renal de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

- 20 Em um modelo de obesidade induzida por dieta (DIO, alimentado durante 2 e 3 meses), o efeito da terapia de 4 semanas com linagliptina (3 e 30 mg/kg/dia, n=10) é investigado. O teor de lipídio no fígado é detectado por espectroscopia de ressonância magnética (MRS) *in vivo* e por análise de triglicérides de fígado *ex vivo*. Linagliptina inibe significativamente a atividade de DPP-4 ($P < 0,001$) por 67% a 80% e 79% a 89% (3 e 30 mg/kg/dia, respectivamente) em comparação aos controles. Níveis de glicose no sangue após um OGTT (AUC) são significativamente ($P < 0,01$) diminuídos variando de 16% a 20% (3 mg/kg/dia) e 20% a 26% (30 mg/kg/dia). Igualmente, o teor de gordura no fígado (detecção por MRS) é significativamente reduzido. Mudanças no teor de gordura no fígado são visíveis já nas duas semanas de tratamento. A correlação entre o teor de lipídio no fígado quando medida por MRS e níveis de triglicéride hepático quando medidos *ex vivo* é $r^2=0,565$ ($P < 0,0001$).

Além disso, ratos *ob/ob* são analisados depois de 14 dias de tratamento com linagliptina (3 mg/kg/dia ou controle) e a contagem histológica cega é realizada (severidade e grau de teor de gordura, marcadores de inflamação). A atividade de DPP-4 é inibida por 80% e a redução de AUC de glicose no sangue é 25% ($P < 0,05$). A contagem histológica revela menos esteatose hepática e inflamação no grupo de linagliptina ($2,2 \pm 0,13$, $n=9$, $P < 0,01$) versus controle ($3 \pm 0,18$, $n=10$).

Em conclusão, linagliptina reduz significativamente o teor de gordura no fígado e NAFLD histológica em um modelo de dieta hiperlipídica. Linagliptina reverte o teor de triglicéride no fígado e esteatose hepática (com maior impacto terapêutico quando a esteatose hepática é mais pronunciado). A reversão da esteatose hepática suporta o uso de linagliptina em pacientes com Diabetes Tipo 2 bem como doenças associadas ao fígado (NAFLD).

Exemplo 20: Linagliptina Funcionalmente Contraria uma Desregulação na Expressão de Dpp-4 em Ferimentos Prejudicados por Diabetes:

A cicatrização de ferida prejudicada é uma complicação principal de diabetes melito. O inibidor de linagliptina dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) melhora a cicatrização do ferimento (como mostrado em ratos *ob/ob*). O impacto de linagliptina em marcadores inflamatórios na pele ferida é examinado e uma razão para a ação benéfica de linagliptina na cicatrização do ferimento é fornecida:

Ferimentos de linagliptina (3 mg/kg/dia) e camundongos *ob/ob* tratados por simulação para os marcadores inflamatórios COX-2 e MIP por ensaios de proteção de RNase são investigados sem diferenças significantes. Além disso, linagliptina não aumenta o número de macrófagos F4/80-positivos de infiltração apoptótica. Portanto, a expressão de DPP-4 na pele de animais diabéticos e não diabéticos é avaliada. Imuno-histoquímica (IHC) e imunomanchas revelam uma expressão forte de DPP-4 na pele de camundongos (*ob/ob*) saudáveis e diabéticos e ceratinócitos como a fonte celular principal da enzima. Em linha, a localização da proteína de DPP-4 na pele correlaciona-se com precisão com a autorradiografia de corpo inteiro obtida depois do tratamento com linagliptina rotulada por [3H]. Analisando-se a ex-

pressão de DPP-4 em camundongos no ferimento excisional de ampla espessura, é constatado que em camundongos saudáveis, a expressão de proteína de DPP-4 declina durante 3 dias depois da lesão e a enzima permanece ausente na fase final de reparo. De forma interessante, lesão na pele leva a uma forte subregulação da expressão de DPP-4 na proliferação dos ceratinócitos da margem do ferimento (IHC). Em comparação, em ferimentos agudos de camundongos diabéticos, qualquer expressão de DPP-4 não pode ser observada. A proteína de DPP-4, entretanto, é expressa na fase final de reparo do ferimento. O regulamento reverso da proteína de DPP-4 na pele diabética versus não diabética fornece uma base funcional da ação positiva de linagliptina em processos de cicatrização de ferimento. Desse modo, a melhoria do processo de cicatrização de ferimento mediado por um inibidor de DPP-4 adequado, tal como linagliptina, depende da compensação (inibição) de uma DPP-4 desregulada em ferimentos diabéticos no lugar dos efeitos antiglicêmicos ou imunomoduladores dos mesmos. Desse modo, um inibidor de DPP-4 que é adequado para melhorar a cicatrização do ferimento é um tal inibidor de DPP-4 que pode ligar-se eficazmente ao DPP-4 na pele, por exemplo, à DPP-4 desregulada em ferimentos diabéticos, preferivelmente em seu nível de dose terapêutica.

Além disso, neste contexto, um inibidor de DPP-4 que é adequado para melhorar a cicatrização do ferimento, particularmente em um paciente com diabetes tipo 2, é um tal inibidor de DPP-4 que pode ser aplicado topicamente aos ferimentos, por exemplo, compreendido em curativos de ferimentos ou emplastros ou cremes ou unguentos. Desse modo, a presente invenção também fornece dispositivos tópicos para ferimentos, tal como, por exemplo, curativos de ferimentos ou emplastros, compreendendo linagliptina e, opcionalmente, um ou mais veículos e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Exemplo 21: Estudo de Associação (genotipação TCF7L2, resposta ao tratamento)

Os polimorfismos e variantes do gene TCF7L2 como descrito na Tabela i podem ser analisados como descrito no seguinte procedimento:

Gene	nucleotídeo variante	número de rs
TCF7L2	c.382-41435 C>T	rs7903146
	c.483+9017 G>T,	rs12255372
	c.382-22060 A>G	rs10885406
	c.1102 C>G	rs731788

Tabela i: Gene, nucleotídeos variantes e números de rs.

Amostras

As amostras de DNA de Pacientes (conc.: 50 ng/μl) em placas de 96 cavidades são usados para os métodos analíticos aplicados.

5 Genotipação por Sequenciamento de Sanger Direto

Usando gDNA como um padrão, fragmentos de DNA específicos de local são amplificados por reação em cadeia de polimerase (PCR).

PCR é realizada usando um Sistema ABI BioRad® Tetrad PCR. Qualidade dos produtos de PCR é analisada por eletroforese em gel de agarose. Os produtos de PCR purificados são usados como padrão em reações de sequenciamento. De acordo com a metodologia de terminação de cadeia de Sanger e outro, (1977), a análise de sequência de DNA é com base na terminação de um filamento de DNA em desenvolvimento devido à incorporação de um 2', 3'- Didesoxirribonucleotídeo trifosfato (ddNTP) rotulado por
10
tintura pela DNA polimerase. Produtos de sequenciamento purificados são
15 analisados usando um Analisador Genético ABI PRISM®3730.

Os dados de sequenciamento são gerados usando o *Software* ABI original. A *basecalling* de KB subsequente bem como a montagem é realizada usando o Staden Software Package. *Basecalling* de KB nomeia os valores de qualidade a todas as bases chamadas de rastros de sequenciador automatizados usando as probabilidades de erro de KB-*basecaller*. Estes valores de qualidade são usados durante a montagem das leituras isoladas e são a exigência básica para calcular a precisão da sequência (Applied Biosystems, 3730/3730xl/DNA Analyzer Sequencing Analysis Software Training).
20

25 Um valor de qualidade (q) de 20 corresponde a uma probabilidade de erro (ep) de 1/100, um valor de 30 a um ep de 1/1000 e assim por diante. Na fase de montagem, estes valores são fixados em comparação um

com o outro. Em geral, o sequenciamento é continuado até que cada base de consenso tenha um valor de qualidade (q) de 50 ou mais. Isto corresponde a uma probabilidade de erro (ep) de 1/100000. Devido ao fato que a maioria das bases de consensos tem um escore de qualidade até mais alto que

5 o mínimo, a probabilidade de erro cumulativa calculada para a sequência acabado é novamente significativamente mais baixa.

Os dados de sequenciamento são transferidos e analisados usando o software *seqpatient* de sistemas médicos jsi (versão Seq Piloto 3.3.2, JSI medical systems GmbH, Friedhofstr. 5, 77971 Kippenheim, Germany).

10 Apenas traços que cumprem os aspectos de qualidade internos são processados para análises de genótipo adicionais.

A genotipação é realizada pela análise de polimorfismos únicos em vez de análise de gene inteiro. Portanto, os resultados da genotipação só se referem as posições variantes descritas na Tabela i.

15 Genotipação por TaqMan PCR

A tecnologia de TaqMan® compreende a amplificação de um fragmento de PCR com detecção simultânea da degradação de uma sonda rotulada. Sondas são rotulada em ambas extremidades com uma tintura específica de alelo e um extintor. Durante a reação de amplificação, a sonda

20 especificamente hibridizada é deslocada pela DNA polimerase. Este deslocamento ocorre como degradação pela atividade de 5' exonuclease da polimerase no caso de um pareamento perfeito com a sonda, ou sem degradação no caso de um desequilíbrio. Na degradação, o extintor e tintura são separados e o sinal de fluorescência aumentado. Um aumento no sinal de fluorescência é

25 indicativo para a presença do alelo respectivo. Sinais de fluorescência são registrados com o sistema ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems).

Em detalhes, uma mistura mestre é preparada contendo todos os componentes para reação PCR e aliquotada no número apropriado de cavidades. Subsequentemente, o DNA é adicionado a cada cavidade de acordo com o *layout* da placa; com exceção de controle sem padrão (NTC).

30

ID de ensaio AB (rs7903146) C__29347861_10

sequência de contexto de SNP:

TAGAGAGCTAAGCACTTTTGA-
TA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG

A mistura mestre por amostra contém:

	Água sem nuclease	0,25 µl
5	2x de PCR MasterMix	2,5 µl
	20x de Mistura de Iniciador/Sonda	0,25 µl
	DNA [10 ng/µl]	<u>2 µl</u>
	No total:	5 µl

As condições de ciclagem são:

10	95°C	10 min.
	95°C	15 seg. } 50 ciclos
	60°C	90 seg.

As pré- e pós-leituras de TaqMan® da AD são realizadas no TaqMan® 7900HT Fast Real System. O *software* SDS V2,3 calcula as medidas de fluorescência feitas durante a leitura de placa e plota os valores de Rn com base nos sinais de cada cavidade. O uso do *software* é determinado cujos alelos de SNP estão presentes em cada amostra. NTC deveria ser dado como não determinado.

Análises Estatísticas

20 Para avaliar a homogeneidade do efeito de tratamento sobre a mudança de HbA1c de referência depois de 24 semanas nos subgrupos de genótipo definidos por genótipos de TCF7L2 SNP rs7903146, uma análise do modelo de covariância (ANCOVA) incluindo a interação de tratamento com o genótipo de covariáveis é aplicada para dados agrupados durante quatro estudos. O modelo estatístico inclui 'Tratamento', 'Genótipo', 'Estudo', 'Período de Lavagem para fármacos antidiabéticos orais anteriores (sim/não)', 'Raça', bem como o termo de interação 'Tratamento*Genótipo' como efeitos fixos e 'linha de referência de HbA1c' como uma covariável linear. O modelo de ANCOVA fornece estimativas para a mudança média de referência em HbA1c 25 depois de 24 semanas de terapia para os genótipos diferentes que transportam a informação demográfica e clínica de referência em conta.

30

Comparações em pares com base em modelo entre indivíduos

homozigotos tipo selvagem (genótipo CC) e heterozigotos (genótipo de CT) ou homozigotos raros (genótipo de TT) em linagliptina ou tratamento de combinação (linagliptina + pioglitazona, linagliptina + metformina, linagliptina + metformina + uma sulfonilureia) são realizadas.

5 Adicionalmente, os resultados dos modelos de ANCOVA correspondentes sem efeitos fixos de 'Genótipo' e 'Tratamento*Genótipo' são dados para a população de paciente inteira dos estudos (conjunto de análise completa, FAS) bem como para a subpopulação a qual análises genéticas são realizadas (conjunto de análise completa para análises farmacogenéticas, FASG) para demonstrar a comparabilidade dos efeitos observados.

10 A avaliação estatística é preparada usando os pacotes de *software* SAS Versão 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) e S-PLUS® 8.0 (Insightful Corp., Seattle, Washington, USA).

Figura 1 mostra valores médios e 95% de intervalos de confiança para valores de HbA1c de referência para a população de paciente inteira dos estudos (conjunto de análise completa, FAS), para a subpopulação a qual análises genéticas são realizadas (conjunto de análise completa para análises farmacogenéticas, FASG), bem como para os subgrupos definidos por genótipo (CC, CT, TT) deste subpopulação. Os números de pacientes para controle de placebo e tratamento com linagliptina são determinados em suportes.

Figura 2 mostra uma associação estatística entre genótipos de TCF7L2 SNP rs7903146 com uma probabilidade de uma resposta favorável em veículos de genótipo CC/CT para a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de linagliptina ou linagliptina em combinação com outra terapia antidiabética oral.

 Resultados são mostrados como estimativas de ponto e 95% de intervalos de confiança para a mudança média em HbA1c de referência [%] depois de 24 semanas como calculado por modelos de ANCOVA. Os resultados são determinados para a população de paciente inteira dos estudos (conjunto de análise completa, FAS), para a subpopulação a qual análises genéticas são realizadas (conjunto de análise completa para análises farma-

cogenéticas, FASG), bem como para os subgrupos definidos por genótipo (CC, CT, TT) desta subpopulação. Os números de pacientes para controle de placebo e tratamento com linagliptina são determinados em suportes.

Estimativas de ponto e 95% de intervalos de confiança para as
 5 diferenças nas mudanças em HbA1c de referência [%] para a comparação
 dentre indivíduos homozigoto tipo selvagem (genótipo CC) e heterozigoto
 (genótipo de CT) ou homozigoto raro (genótipo de TT) em tratamento com
 linagliptina ou tratamento de combinação (linagliptina + pioglitazona, linaglip-
 10 tina + metformina, linagliptina + metformina + uma sulfonilureia) são mostra-
 dos também. Eles resultam em uma diferença estatisticamente significativa
 entre TT e CC (valor $p = 0,0192$). (Outras comparações em pares: CT vs.
 CC: $p = 0,4359$; CT vs. TT: $p = 0,0712$).

Isto indica uma associação significativa entre o genótipo homozí-
 goto tipo selvagem e HbA1c mais baixo em tratamento.

15 Figura 1 Valores de HbA1c de referência para toda a população de paciente
dos estudos (conjunto de análise completa, FAS), para a subpopulação para
a qual as análises genéticas são realizadas (conjunto de análise completa
para análises farmacogenéticas, FASG), bem como para os subgrupos defi-
nidos por SNP rs7903146 em genótipos de TCF7L2 (CC, CT, TT) desta sub-
 20 população.

Exemplos de Formulações

Os seguintes exemplos de formulações, que podem ser obtidos
 analogamente a métodos conhecidos na técnica, servem para ilustrar a pre-
 sente invenção mais completamente sem restringi-la aos teores destes e-
 25 xemplos. O termo "substância ativa" denota um ou mais compostos de acor-
 do com a invenção, isto é, denota um inibidor de DPP-4 ou um segundo ou
 terceiro composto antidiabético de acordo com esta invenção ou uma com-
 binação de dois ou três dos referidos ingredientes ativos, por exemplo, sele-
 cionados das combinações como listado na Tabela 1 ou 2. Formulações a-
 30 dequadas adicionais para o inibidor de DPP-4 linagliptina podem ser aquelas
 formulações descritas no pedido WO 2007/128724, a descrição da qual está
 aqui incorporada em sua totalidade. Formulações adequadas adicionais para

- os outros inibidores de DPP-4 podem ser aquelas formulações que estão disponíveis no mercado, ou formulações descritas nos pedidos de patente citados acima no parágrafo "antecedente da invenção", ou aqueles descritos na literatura, por exemplo, como discutido em assuntos atuais de "Rote Lis-
- 5 te[®]" (Germany) ou da "Physician's Desk Reference".

Exemplo 1: Ampola seca contendo 75 mg de substância ativa por 10 ml

Composição:

	Substância ativa	75,0 mg
	Manitol	50,0 mg
10	água para injeções	ad 10,0 ml

Preparação:

A substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois do acondicionamento, a solução é secada por congelamento. Para produzir a solução pronta para uso, o produto é dissolvido em água para injeções.

- 15 Exemplo 2: Ampola seca contendo 35 mg de substância ativa por 2 ml

Composição:

	Substância ativa	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
	água para injeções	ad 2,0 ml

- 20 Preparação:

A substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois do acondicionamento, a solução é secada por congelamento.

Para produzir a solução pronta para uso, o produto é dissolvido em água para injeções.

- 25 Exemplo 3: Comprimido contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

	(1) Substância ativa	50,0 mg
	(2) Manitol	98,0 mg
	(3) Amido de milho	50,0 mg
30	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) Estearato de magnésio	2,0 mg
		215,0 mg

Preparação:

- (1), (2) e (3) são misturados juntamente e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. Desta mistura, os comprimidos são prensados, biplanos, facetados em ambos os
- 5 lados e com um entalhe de divisão em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 9 mm.

Exemplo 4: Comprimido contendo 350 mg de substância ativaPreparação:

	(1) Substância ativa	350,0 mg
10	(2) Manitol	136,0 mg
	(3) Amido de milho	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

- 15 (1), (2) e (3) são misturados juntamente e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. Desta mistura, os comprimidos são prensados, biplanos, facetados em ambos os
- lados e com um entalhe de divisão em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 12 mm.

20 Exemplo 5: Cápsulas contendo 50 mg de substância ativaComposição:

	(1) Substância ativa	50,0 mg
	(2) Amido de milho seco	58,0 mg
	(3) Manitol	50,0 mg
25	(4) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Preparação:

- (1) é triturado com (3). Esta trituração é adicionada à mistura de (2) e (4) com mistura vigorosa. Esta mistura de pó é acondicionada em
- 30 cápsulas de gelatina duras de tamanho 3 em uma máquina de enchimento de cápsula.

Exemplo 6: Cápsulas contendo 350 mg de substância ativa

Composição:

	(1) Substância ativa	350,0 mg
	(2) Amido de milho seco	46,0 mg
5	(3) Manitol	30,0 mg
	(4) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparação:

- (1) é triturado com (3). Esta trituração é adicionada à mistura de
- 10 (2) e (4) com misturação vigorosa. Esta mistura de pó é acondicionada em cápsulas de gelatina duras de tamanho 0 em uma máquina de enchimento de cápsula.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto, composição ou combinação farmacêutica, compreendendo:

(a) inibidor de DPP-4, e, opcionalmente,

5 (b) um segundo agente antidiabético selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina; e, opcionalmente,

(c) um terceiro agente antidiabético que é diferente de (b) selecionado a partir do grupo G3, consistindo em biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é para preparar um medicamento, particularmente, para uso em um tratamento terapêutico ou preventivo, tal como, por exemplo, no tratamento de diabetes melito tipo 2, sendo que o referido tratamento compreende:

testar se o paciente tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas, por exemplo, se o paciente tem uma ou mais variações (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados a partir de TCF7L2 e GLP1R, em particular se ele/ela tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene que codifica para TCF7L2, tal como, por exemplo, um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406 ou se o paciente é do respectivo genótipo tipo selvagem, por exemplo, se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2, em particular se ele/ela é de genótipo selvagem de TCF7L2 rs7903146, e

administrar o composto, composição ou combinação farmacêutica ao paciente.

30 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo e/ou terceiro agente antidiabético, na composição ou combinação farmacêutica, é(são) selecionado(s) independentemente do

grupo consistindo em metformina, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, ciglitazona, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurid, gliburida, glisoepida, gliclazida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, acarbose, voglibose, miglitol, exenatide e liraglutide ou um sal farmacêuticamente aceitável de um dos agentes terapêuticos anteriormente mencionadas.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-4, na composição ou combinação farmacêutica, é selecionado a partir do grupo G2 consistindo em linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, teneligliptina e dutogliptina ou um sal farmacêuticamente aceitável de um dos inibidores de DPP-4 anteriormente mencionados, ou um profármaco do mesmo.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende adicionalmente um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que os ingredientes (a) e (b) estão presente, e o ingrediente (c) está ausente na composição ou combinação farmacêutica.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o ingrediente (a) está presente, e os ingredientes (b) e (c) estão ausentes na composição farmacêutica.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a composição ou combinação farmacêutica é adequada para uso simultâneo ou sequencial dos ingredientes ativos.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que os ingredientes ativos estão presentes em uma única forma de dosagem ou cada qual em formas de dosagem separadas, em uma combinação ou composição farmacêutica.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-4 e o segundo agente antidiabético estão presente em uma única forma de dosagem e o terceiro agente antidiabético está presente em uma forma de dosagem separada, na

composição ou combinação farmacêutica.

10. Uso de um inibidor de DDP-4, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para prevenir, desacelerar a progressão, reduzir ou tratar um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em : diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica em um paciente em necessidade do mesmo, por exemplo, em um paciente que tem uma ou mais variações (por exemplo, SNPs) em um ou mais dos genes selecionados a partir de TCF7L2 e GLP1R ou em um paciente que é do respectivo genótipo tipo selvagem,

o referido método compreendendo:

testar se o paciente tem uma ou mais variações (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados a partir de TCF7L2 e GLP1R, em particular se ele/ela tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene que codifica para TCF7L2, tal como, por exemplo, um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406 ou se o paciente é de genótipo tipo selvagem respectivo, por exemplo, se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2, em particular se ele/ela é do genótipo selvagem TCF7L2 rs7903146, e

administrar um inibidor de DPP-4 de acordo com a reivindicação 3, e, opcionalmente, um segundo agente antidiabético de acordo com a reivindicação 1 ou 2, e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ao paciente, opcionalmente em combinação, incluindo em alternância.

11. Uso de uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para:

- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, so-

brepeso, obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertensão, inflamação sistêmica crônica, retinopatia, neuropatia, nefropatia, aterosclerose, disfunção endotelial, doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) e osteoporose; ou

5 - melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c; ou

 - prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2; ou

10 - prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo consistindo em complicações de diabetes melito tais como, cataratas e doenças micro- e macrovasculares, tais como, nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia de tecido, pé diabético, arteriosclerose, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, angina de peito instável, angina de peito estável, acidente vascular cerebral, doença oclusiva arterial periférica, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco e reestenose vascular; ou

15 - reduzir o peso corporal ou prevenir um aumento no peso corporal ou facilitar uma redução no peso corporal; ou

20 - prevenir, diminuir, retardar ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática; ou

25 - prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura no fígado; ou

 - manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;

30 em um paciente em necessidade do mesmo, particularmente

em um paciente que tem variação(ões) em um ou mais genes associados com doenças metabólicas,

em particular em um paciente que tem uma ou mais variações (por exemplo, polimorfismos) em um ou mais dos genes selecionados a partir de TCF7L2 e GLP1R,

5 mais particularmente em um paciente tendo um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) no gene que codifica para TCF7L2, tal como, por exemplo, tendo um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406,

ou em um paciente que é de genótipo tipo selvagem respectivo, em particular em um paciente que é de genótipo selvagem de TCF7L2, mais
10 particularmente em um paciente que é de genótipo tipo selvagem em rs7903146 de TCF7L2.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o paciente tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no gene que codifica para TCF7L2, especialmente pelo menos um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372
15 e rs10885406, especialmente rs7903146.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o paciente é diagnosticado para, foi diagnosticado com ou carrega pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de
20 TCF7L2, isto é, o genótipo CT ou genótipo TT.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o paciente é diagnosticado para, foi diagnosticado com ou carrega dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo TT.

25 15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o paciente é diagnosticado para, foi diagnosticado com ou carrega um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CT.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o paciente é diagnosticado para, foi diagnosticado com ou carrega genótipo selvagem de TCF7L2, especialmente genótipo tipo selvagem em TCF7L2 rs7903146.
30

17. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o paciente é diagnosticado para, foi diagnosticado com ou carrega o genótipo tipo selvagem, especialmente que é diagnosticado para ou carrega dois alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2, isto é, o genótipo CC.

18. Uso de uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para:

- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea em jejum prejudicada, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica; ou

- melhorar o controle glicêmico e/ou para redução de glicose plasmática em jejum, de glicose plasmática pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c; ou

- prevenir, diminuir, retardar ou reverter a progressão da tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica para diabetes melito tipo 2; ou

- prevenir, diminuir a progressão de, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em complicações de diabetes melito tais como, cataratas e doenças micro- e macrovasculares, tais como, nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia de tecido, pé diabético, arteriosclerose, infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, angina de peito instável, angina de peito estável, acidente vascular cerebral, doença oclusiva arterial periférica, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, distúrbio do ritmo cardíaco e reestenose vascular; ou

- reduzir o peso corporal ou prevenir um aumento no peso corporal ou facilitar uma redução no peso corporal; ou

- prevenir, diminuir, retardar ou tratar a degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade de células beta

pancreáticas e/ou restabelecer a funcionalidade de secreção de insulina pancreática; ou

- para prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura no fígado; e/ou

5 - manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;

em um paciente em necessidade do mesmo, o referido método compreendendo

(i) testar se o paciente é de qualquer genótipo de risco de
10 TCF7L2, particularmente se o paciente tem um ou mais polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNPs) especialmente pelo menos no gene que codifica para TCF7L2, um SNP selecionado a partir de rs7903146, rs12255372 e rs10885406, por exemplo, se o paciente transporta pelo menos um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2, por exemplo, se o paciente é de genótipo CT
15 (isto é, se o paciente transporta um alelo T de SNP rs7903146 de TCF7L2) ou se o paciente é de genótipo TT (isto é, se o paciente transporta dois alelos T de SNP rs7903146 de TCF7L2)

ou testar se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2, particularmente se o paciente é de genótipo selvagem de TCF7L2 rs7903146,
20 por exemplo, se o paciente é de genótipo CC (isto é, se o paciente transporta dois alelos C de SNP rs7903146 de TCF7L2),

e, opcionalmente,

(ii) administrar ao paciente um inibidor de DPP-4 de acordo com a reivindicação 3, e, opcionalmente, um segundo agente antidiabético de
25 acordo com a reivindicação 1 a 2, e, opcionalmente, um terceiro agente antidiabético de acordo com a reivindicação 1 a 2, opcionalmente em combinação, que inclui em alternância.

19. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-4 é linagliptina.

30 20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o DPP-4 inibidor é linagliptina, e o segundo agente antidiabético é metformina ou pioglitazona.

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que o paciente sofre de ou foi diagnosticado com diabetes mellitus do tipo 2.

22. Kit de partes, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 5 (a) um primeiro container contendo uma forma de dosagem compreendendo o inibidor DPP-4, como definido na reivindicação 1, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e/ou um segundo e/ou um terceiro agente antidiabético, como definido na reivindicação 1; e
- (b) um segundo e/ou um terceiro container contendo uma forma
10 de dosagem compreendendo o dito segundo e/ou o dito terceiro agente antiabético e/ou pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

23. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

FIG. 1

Valores de HbA1c de referência para toda a população de paciente dos estudos (conjunto de análise completa, FAS), para a subpopulação para a qual as análises genéticas são realizadas (conjunto de análise completa para análises farmacogenéticas, FASG), bem como para os subgrupos definidos por SNP rs7903146 em genótipos de TCF7L2 (CC, CT, TT) desta subpopulação.

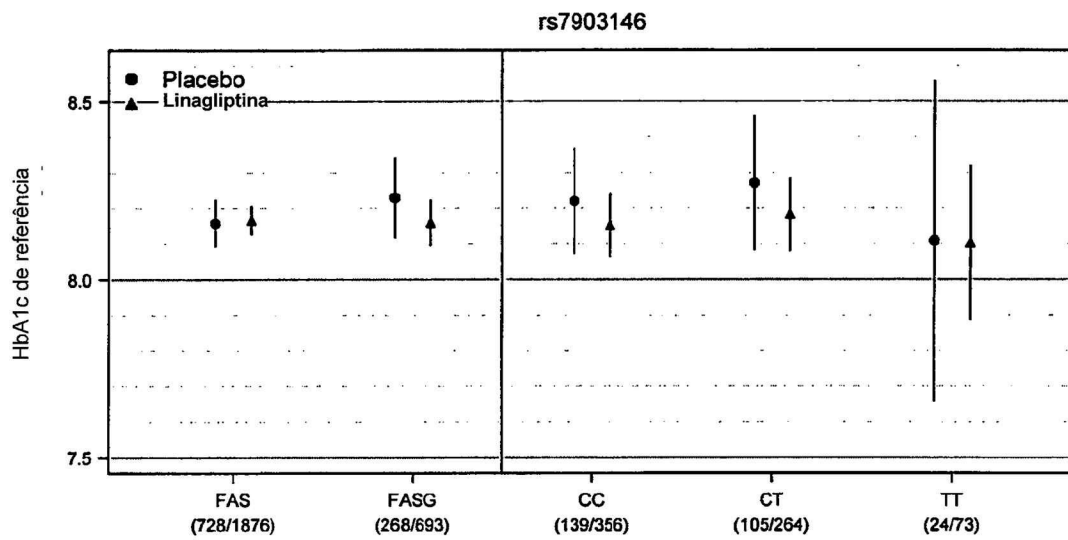
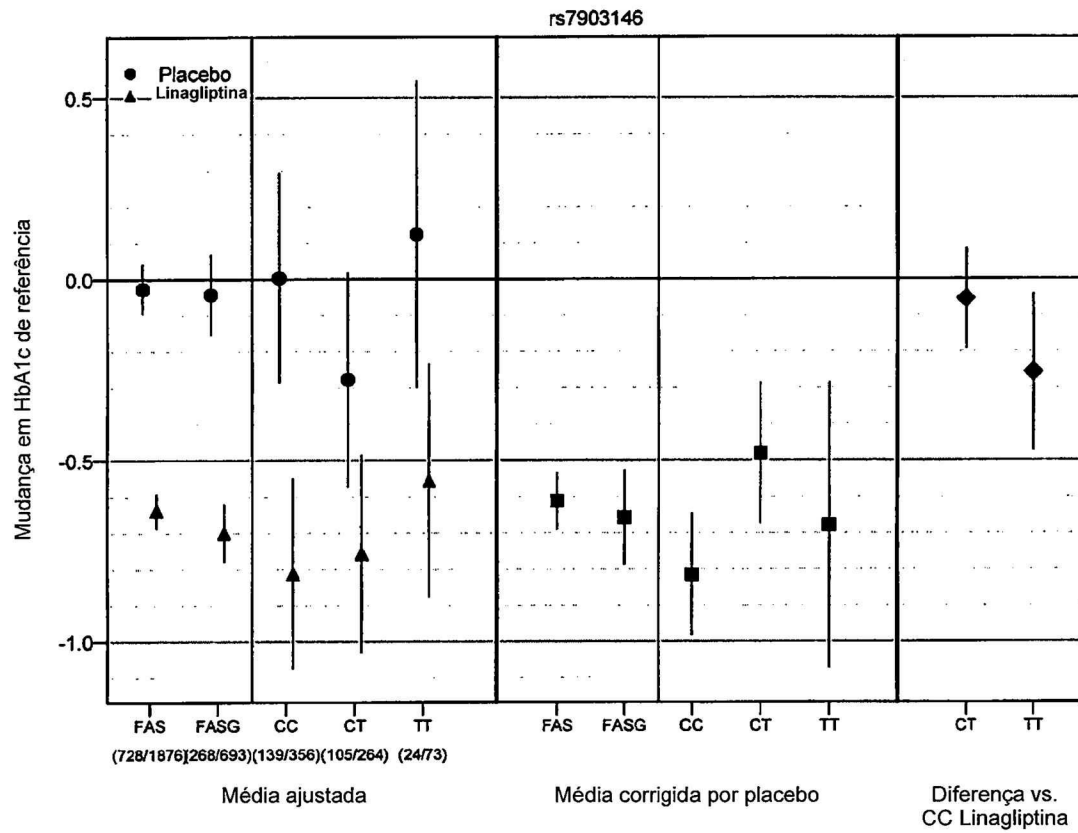


FIG. 2

Associação de SNP rs7903146 em TCF7L2 com resposta à linagliptina



RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DO INIBIDOR DDP-4, COMPOSIÇÃO OU COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA DO MESMO, NO PREPARO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES E KIT DE PARTES"**.

5 A presente invenção se refere a métodos para prevenir ou tratar de distúrbios metabólicos e condições relacionadas, tais como, em certos grupos de paciente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS GE-
NOTIPADOS COM INIBIDORES DE DPP-IV TAL COMO LINAGLIPTINA"**.

A presente invenção refere-se a métodos para prevenir ou tratar
5 de distúrbios metabólicos e condições relacionadas, tais como, em certos
grupos de paciente.