

(11) Número de Publicação: **PT 1572196 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/40 (2007.10) **A61K 31/216** (2007.10)

A61K 31/195 (2007.10) **A61K 31/192** (2007.10)

A61P 3/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.12.09**

(30) Prioridade(s): **2002.12.10 US 432192 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.13**
228/2008

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG

LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL

CH

(72) Inventor(es):

PEI-RAN WANG

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA DPP-IV E UM COMPOSTO PPAR ALFA**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA DPP-IV E UM COMPOSTO PPAR
ALFA"**

A invenção refere-se a uma combinação que compreende um inibidor da DPP-IV e pelo menos um composto PPAR alfa adicional, de modo preferido seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato para a utilização simultânea, separada ou sequencial na prevenção, no retardamento da progressão ou no tratamento de patologias mediadas por DPP-IV ou PPAR alfa, em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes mellitus de tipo 2, doenças da TDG, doenças de glucose plasmática diminuída em jejum, acidose metabólica, cetose, artrite, obesidade, dislipidemia e osteoporose.

DESCRIÇÃO**"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA DPP-IV E UM COMPOSTO PPAR
ALFA"****ÂMBITO DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, respectivamente, que compreende um inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável, e um receptor activado pelo proliferador do peroxisoma α (PPAR α), para a utilização simultânea, separada ou sequencial, especialmente na prevenção, no retardamento da progressão ou no tratamento de patologias mediadas por DPP-IV, em particular diabetes, mais particularmente diabetes mellitus de tipo 2, doenças de tolerância diminuída à glucose (TDG), doenças da glucose plasmática diminuída em jejum, acidose metabólica, cetose, artrite, obesidade, dislipidemia e osteoporose; a utilização dessa combinação para a preparação de uma preparação farmacêutica para a prevenção, o retardamento da progressão ou o tratamento dessas patologias; a utilização dessa combinação para o tratamento cosmético do mamífero a fim de provocar uma perda de peso corporal cosmeticamente benéfica; um método de prevenção, retardamento da progressão ou

tratamento de patologias mediadas por DPP-IV; um método de melhorar o aspecto físico de um animal de sangue quente.

A DPP-IV é responsável pela inactivação do GLP-1. Mais especificamente, a DPP-IV cria um antagonista do receptor da GLP-1 e encurta, desse modo, a resposta fisiológica ao GLP-1. O GLP-1 é um estimulador principal da secreção pancreática de insulina e tem efeitos benéficos directos na eliminação da glucose.

A diabetes mellitus não-insulinodependente (diabetes mellitus de tipo 2) é caracterizada pelo aumento da resistência periférica à insulina e pela secreção anormal de insulina. São reconhecidas pelo menos três anomalias da secreção de insulina: na primeira fase, a secreção de insulina é perdida e na segunda fase a insulina é retardada e inadequada face aos níveis elevados de glucose circulante. Sabe-se que várias entidades metabólicas, hormonais e farmacológicas estimulam a secreção de insulina, incluindo a glucose, os aminoácidos e os peptídeos gastrointestinais. O ensaio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial - Ensaio de Controlo e de Complicações da Diabetes) estabeleceu que a redução da glucose sanguínea está associada às diminuições do início e da progressão das complicações microvasculares da diabetes (ver Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., Vol. 329, pp. 977-986 (1993)). A TDG (tolerância diminuída à glucose) é uma deficiência da hemostase da glucose estreitamente relacionada com a diabetes mellitus

de tipo 2. Ambas as patologias transmitem um grande risco de doença macrovascular. Por isso, um foco terapêutico está em otimizar e possivelmente normalizar o controle glicêmico em indivíduos com diabetes mellitus de tipo 2, doenças de glucose plasmática diminuída em jejum ou de TDG. Presentemente, os agentes disponíveis têm de ser melhorados a fim de poderem satisfazer melhor este desafio terapêutico.

O pedido de patente WO-A-0152825 já revelou a utilização de um inibidor da DPP-IV como a (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em combinação com agentes antidiabéticos, tais como moduladores da via de sinalização da insulina, como inibidores de tirosina-fosfatases proteicas (PTPases), compostos miméticos de moléculas não pequenas e inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), compostos que influenciam uma produção desregulada de glucose hepática, como inibidores da glucose-6-fosfatase (G6Pase), da frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores da glicogénio fosforilase (GP), antagonistas de receptores de glucagon e inibidores da fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), inibidores da piruvato desidrogenase cinase (PDHK), inibidores de esvaziamento gástrico, insulina e antagonistas α_2 -adrenérgicos. Também foram mencionados compostos antidiabéticos, tais como agonistas do PPAR γ de tipo glitazona, agonistas do PPAR γ de tipo não glitazona ou agonistas duplos do PPAR γ /PPAR α , mas os agonistas do PPAR α agentes anti-hiperlipidémicos não foram mencionados.

O pedido de patente WO-A-02083128 já tinha revelado a utilização de um inibidor da DPP-IV com qualquer tipo de parceiros da combinação, tais como compostos anti-artrite, agentes de SIDA, agentes de transplantação, agentes anorécticos, agentes para tratar distúrbios auto-imunes, osteoporose, doença inflamatória do intestino, infertilidade, agentes anti-obesidade. Entre todos os parceiros da combinação apresentados, também foram mencionados os compostos do receptor activado por proliferadores de peroxissoma (PPAR α).

A presente invenção refere-se a uma combinação que compreende um inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável, e um PPAR α ou o sal farmacêuticamente aceitável desse composto e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável; para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

De modo preferido, o composto PPAR α é um fibrato seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato, ou os sais farmacêuticamente aceitáveis desse composto e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável; para a utilização simultânea, separada ou sequencial, particularmente na prevenção, no retardamento da progressão ou no tratamento de patologias mediadas por DPP-IV ou por PPAR α , em particular doenças de TDG, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum,

acidose metabólica, cetose, artrite, obesidade e osteoporose, e, de modo preferido, diabetes, especialmente a diabetes mellitus de tipo 2 e dislipidemia. Essa combinação é, de modo preferido, uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica.

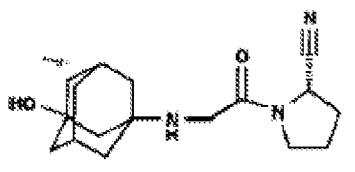
A presente invenção refere-se à utilização de um inibidor da DPP-IV que é (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável, em combinação com pelo menos um composto PPAR α adicional ou o sal farmacêuticamente aceitável desse composto, para o fabrico de um medicamento para a prevenção, o retardamento da progressão ou o tratamento de uma doença seleccionada entre diabetes de tipo 2, tolerância diminuída à glucose, obesidade e dislipidemia.

O inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237) é descrito no documento patente W001/52825.

O documento patente W001/52825 revelou especialmente a (S)-1-(2[5-cianopiridin-2il)amino]etil-aminoacetil)-2-ciano-pirrolidina ou a (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.

LAF237 é especialmente revelado no exemplo 1 do documento patente WO 00/34211.

O inibidor preferido da DPP-IV é a pirrolidina, 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-, (S) (LAF237) da fórmula



e os seus sais farmacêuticos.

O inibidor da DPP-IV a ser utilizado isoladamente de acordo com a presente invenção pode ser utilizado em associação com um veículo.

Compreendidos estão da mesma forma os estereoisómeros correspondentes assim como os polimorfos correspondentes, e.g., modificações cristalinas, que são revelados nos documentos patentes citados.

Pelo termo "tratamento" entende-se o controlo e os cuidados com um doente para efeitos de combate da doença, patologia ou distúrbio.

O termo "prevenção" significa administração profiláctica da combinação a doentes saudáveis para evitar um surto das patologias aqui mencionadas. Além disso, o termo "prevenção" significa a administração profiláctica dessa combinação a doentes em pré-estádio das patologias, especialmente da diabetes, a tratar.

O termo "retardamento da progressão" aqui utilizado significa administração da combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, a doentes em pré-estádio da patologia, especialmente da diabetes, a tratar em que aos doentes é diagnosticada uma pré-forma da patologia correspondente.

A estrutura dos agentes activos identificados pelos números de códigos, nomes genéricos ou nomes comerciais pode ser retirada da edição actual do compêndio padrão "Manual Merck" ou de bases de dados, *e.g.*, *Patents International*, *e.g.*, *IMS World Publications*. O seu conteúdo correspondente encontra-se aqui incorporado por referência. Qualquer especialista na técnica está completamente habilitado a identificar os agentes activos e, com base nestas referências, igualmente habilitado a produzir e testar as indicações e as propriedades farmacêuticas em modelos de teste padrão, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Os compostos a combinar podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Se estes compostos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, podem formar sais de adição ao ácido. Os sais de adição ao ácido correspondentes também podem ser formados tendo, caso seja desejado, um centro básico presente adicional. Os compostos com um grupo ácido (por exemplo COOH) também podem formar sais com bases. Por exemplo, os compostos a combinar podem estar presente na forma de um sal de sódio, de um maleato ou de um dicloridrato. O

ingrediente activo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável também pode ser utilizado na forma de um hidrato ou incluir outros solventes utilizados para a cristalização.

Exemplos de compostos de PPAR α incluem, mas não estão limitados a estes, fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato ou um sal farmaceuticamente aceitável desse composto, e será referido daqui para a frente como PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Estes compostos de PPAR α são revelados no Manual Merck, 13.^a edição, (2001), sendo os conteúdos do mesmo aqui incorporados por referência na sua totalidade como se tivessem sido apresentados aqui como completos.

Assim, num primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma combinação fixa, respectivamente, que compreende um inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) e pelo menos um receptor proliferador activado do peroxisoma α (PPAR α).

De modo preferido, a invenção refere-se a uma combinação para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

De modo preferido, a combinação é uma combinação farmacêutica que compreende um inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um composto PPAR α ou o sal farmaceuticamente aceitável

desse composto e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável; para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

De modo preferido, o inibidor da DPP-IV é (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina; em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável e o composto PPAR α adicional é seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato, ou o sal farmacêuticamente aceitável desse composto.

De modo preferido, a combinação farmacêutica é uma preparação combinada ou uma combinação fixa.

De modo preferido, a combinação farmacêutica é uma preparação combinada para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

Uma preparação combinada que compreende o inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável e pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional e, opcionalmente, pelo menos um, *i.e.*, um ou mais, *e.g.*, dois, veículos farmacêuticamente aceitáveis para a utilização simultânea, separada ou sequencial é especialmente um "kit de partes" no sentido que os componentes, o inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável

e pelo menos um PARCEIRO ADICIONAL DA INVENÇÃO adicional, podem ser doseados independentemente ou mediante a utilização de combinações fixas diferentes com quantidades distintas dos componentes, *i.e.*, em pontos temporais diferentes ou em simultâneo. As partes do kit de partes podem, então, *e.g.*, ser administradas simultaneamente ou escalonadas cronologicamente, isto é, em pontos temporais diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer uma das partes do kit de partes. De modo preferido, os intervalos de tempo são seleccionados de modo que o efeito da doença ou patologia tratada com a utilização combinada das partes seja superior ao efeito que seria obtido mediante a utilização de apenas um dos componentes.

A presente invenção refere-se, assim, também a um kit de partes que compreende

(a) uma quantidade de um inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável numa primeira forma de dosagem unitária;

(b) uma quantidade de pelo menos um composto PPAR α ou do seu sal farmacêuticamente aceitável, na forma de duas ou mais unidades separadas dos componentes (a) e (b).

De modo preferido, o inibidor da DPP-IV é

(S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina; e o composto PPAR α adicional é

seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato.

A invenção refere-se ainda a uma embalagem comercial que compreende a combinação de acordo com a presente invenção juntamente com as instruções de utilização para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

De modo preferido, existe pelo menos um efeito benéfico, e.g., um aumento mútuo do efeito do inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos secundários, um efeito terapêutico combinado numa dosagem não eficaz de um ou de cada um dos componentes e, especialmente, um sinergismo, e.g., um efeito mais que aditivo, entre o inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional.

A natureza das patologias mediadas por DPP-IV, especialmente a diabetes, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum e TDG, é multifactorial. Em determinadas circunstâncias podem ser combinados fármacos com diferentes mecanismos de acção. Contudo, só a consideração de qualquer combinação de fármacos com modo de acção diferente mas que actue no campo similar não conduz necessariamente a combinações com efeitos vantajosos.

Ainda mais surpreendente é o achado experimental que a administração combinada de um inibidor da DPP-IV e de pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional resulta não só num efeito terapêutico benéfico, especialmente sinérgico, como também em benefícios adicionais resultantes do tratamento combinado, tais como um prolongamento surpreendente da eficácia, uma variedade mais vasta do tratamento terapêutico e efeitos benéficos surpreendentes em doenças e patologias associadas a diabetes, e.g., menor ganho de peso ou menos efeitos secundários cardiovasculares.

O termo "sinérgico" deve significar que os fármacos, quando tomados em conjunto, produzem um efeito conjunto total que é superior à soma dos efeitos de cada fármaco quando tomado isoladamente.

As doenças, os distúrbios ou as patologias associadas à diabetes, particularmente à diabetes mellitus de tipo 2, incluem, mas não estão limitadas a estas, neuropatia diabética, retinopatia e neuropatia diabética, degeneração macular, doença cardíaca coronária, enfarte do miocárdio, cardiomiopatia diabética, morte de células miocárdicas, doenças das artérias coronárias, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, isquemia das extremidades, reestenose vascular, ulcerações nos pés, disfunção endotelial e/ou aterosclerose.

Outros benefícios são o facto de poderem ser utilizadas doses mais baixas dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com a presente invenção para reduzir a dose, por exemplo, que as doses não só necessitam de ser frequentemente menores como também são aplicadas com menor frequência, ou podem ser utilizadas a fim de diminuir a incidência de efeitos secundários. Tal encontra-se em conformidade com os desejos e os requisitos dos doentes a serem tratados.

Pode demonstrar-se mediante modelos de testes estabelecidos, e em especial com os modelos de teste aqui descritos, que a combinação de um inibidor da DPP-IV, especialmente a (S)-1-{2-[5-cianopiridina-2-il)amino]etil-aminoacetil}-2-ciano-pirrolidina (DPP728) ou (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), e de pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional resulta na prevenção ou, de modo preferido, no tratamento mais eficaz de patologias mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes, especialmente a diabetes mellitus de tipo 2, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum e doenças de TDG.

Um especialista na técnica pertinente está totalmente habilitado a seleccionar um modelo de teste animal relevante para provar as indicações terapêuticas e os efeitos benéficos aqui anteriormente e posteriormente

mencionados. A actividade farmacológica pode, por exemplo, ser demonstrada seguindo essencialmente um procedimento de teste *in vivo* em ratinhos ou num estudo clínico conforme descrito em seguida.

Teste *in vivo* em ratos para o controlo da glucose sanguínea

Ratos Zucker fa/fa masculinos (Charles River, PA), alimentados com comida normal para roedores, foram alojados individualmente num quarto com um ciclo de luz reversa (20:00 - 8:00 horas). Aos ratos, com 9-11 semanas de idade, foi colocada uma cânula na veia jugular direita 5 a 7 dias antes do início da dosagem. Os animais foram doseados oralmente uma vez ao dia durante 21 dias com solução veículo (0,5% de metilcelulose; n=6), os compostos de teste isoladamente [NVP-LAF237 (10 umol/kg; n=7) ou fenofibrato micronizado (100 mg/kg; n=8)] ou a combinação (NVP-LAF237 e fenofibrato micronizado). No 21.º dia foi realizado um teste oral de tolerância à glucose. Os ratos jejuaram durante 18 horas antes do teste. Os compostos do teste foram administrados imediatamente após ter sido colhida a amostra de início de estudo 15 minutos antes da carga de glucose. A glucose a 1 mg/kg foi doseada por via oral aos animais e foram colhidas amostras sanguíneas 0,5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos após a dose. As amostras de sangue foram imediatamente transferidas para tubos gelados (que continham solução de EDTA e trasilol) e

centrifugadas. As amostras de plasma foram isoladas e conservadas a -20°C para a futura determinação das concentrações de glucose, insulina, DPP-IV, ácidos gordos e triglicéridos. Os dados foram expressados na forma de $\text{média} \pm \text{DMP}$ para cada grupo. Foi realizada uma análise ANOVA de duas vias. Os nossos resultados demonstram claramente:

- a melhoria da excursão da glucose do TOTG (teste oral de tolerância à glucose) em animais que foram doseados oralmente uma vez ao dia durante 21 dias com solução veículo (0,5% de metilcelulose; $n=6$), os compostos de teste isoladamente [NVP-LAF237 (10 $\mu\text{mol/kg}$; $n=7$) ou fenofibrato micronizado (100 mg/kg ; $n=8$)] ou a combinação (NVP-LAF237 e fenofibrato micronizado). A AUC (área sob a curva) da glucose plasmática é reduzida em 18% após a administração de LAF237 isoladamente, 7% após a administração de fenofibrato micronizado isoladamente e 33% após a administração da combinação de LAF237 e fenofibrato micronizado.

- a melhoria da sensibilidade à insulina do TOTG (teste oral de tolerância à glucose) em animais que foram doseados oralmente uma vez ao dia durante 21 dias com solução veículo (0,5% de metilcelulose; $n=6$), os compostos de teste isoladamente [NVP-LAF237 (10 $\mu\text{mol/kg}$; $n=7$) ou fenofibrato micronizado (100 mg/kg ; $n=8$)] ou a combinação (NVP-LAF237 e fenofibrato micronizado).

- a redução no ganho de peso corporal em animais que foram doseados oralmente uma vez ao dia durante 21 dias com solução veículo (0,5% de metilcelulose; $n=6$), os

compostos de teste isoladamente [NVP-LAF237 (10 $\mu\text{mol/kg}$; $n=7$) ou fenofibrato micronizado (100 mg/kg; $n=8$)] ou a combinação (NVP-LAF237 e fenofibrato micronizado).

O tratamento combinado de NVP-LAF237 e fenofibrato micronizado melhorou significativamente a glucose do TOTG, melhorou a sensibilidade à insulina e reduziu o ganho de peso corporal comparativamente ao veículo ou a ambos os compostos do teste isoladamente.

Estudo clínico com grupo paralelo, randomizado e com dupla ocultação em indivíduos com diabetes mellitus de tipo 2 inadequadamente controlados apenas com dieta

Este estudo prova, em particular, os benefícios da preparação combinada ou combinação farmacêutica reivindicada, respectivamente. Os efeitos benéficos nas patologias mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes mellitus de tipo 2, podem ser determinados directamente através dos resultados deste estudos ou pelas alterações na concepção do estudo que são conhecidas como tais por um especialista na técnica.

O estudo é, em particular, adequado para a comparação dos efeitos da monoterapia com um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO com os efeitos de uma combinação do inibidor da DPP-IV mais um destes compostos no controlo glicémico.

São seleccionados para este ensaio indivíduos com um diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 que não tenham alcançado uma aproximação à normoglicemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) apenas com dieta. Os efeitos sobre o controlo glicémico alcançado com monoterapia com DPP-IV, monoterapia com um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO e a terapêutica combinada de DPP-IV mais um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO são determinados neste estudo após 24 semanas com o controlo alcançado com placebo, continuando todos os indivíduos com a dieta igual à do período anterior ao tratamento. As medidas do controlo glicémico são critérios de avaliação substitutos validados para o tratamento da diabetes. A HbA_{1c} é a única medição mais fiável para a avaliação do controlo glicémico (ver Goldstein et al., "Tests of Glycemia in Diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 18, No. 6, pp. 896-909 (1995)) e é a primeira variável de resposta neste estudo. Uma vez que a glicosilação da hemoglobina é determinada pela concentração da glucose na altura em que cada glóbulo vermelho é criado, a HbA_{1c} fornece uma estimativa da glucose sanguínea média dos três meses anteriores.

Os indivíduos são então separados em quatro grupos de tratamento para o estudo com dupla ocultação de 24 semanas (período II) conforme representado nos quadros 1-3 para o caso que LAF237 é seleccionado como inibidor da DPP-IV e um dos fármacos que compreendem o fenofibrato micronizado, o bezafibrato ou o gemfibrozilo, é seleccionado como parceiro da combinação.

Exemplos de combinações a serem administradas**Quadro 1. LAF 237 mais fenofibrato micronizado**

LAF 237 10 mg* + placebo de fenofibrato micronizado**

Fenofibrato micronizado 200 mg** + placebo de LAF237*

LAF237 10 mg* + fenofibrato micronizado 200 mg**

Placebo de LAF237* + placebo de fenofibrato micronizado**

*Administrados antes do pequeno-almoço, almoço e jantar.

**Administrados uma vez ao dia ao pequeno-almoço.

Quadro 2. LAF237 mais bezafibrato

LAF237 10 mg* + placebo de bezafibrato**

Bezafibrato 400 mg** + placebo de LAF237*

LAF237 10 mg* + bezafibrato 400 mg**

Placebo de LAF237 + placebo de bezafibrato**

*Administrados antes do pequeno-almoço, almoço e jantar.

**Administrados uma vez ao dia ao pequeno-almoço.

Quadro 3. LAF237 mais gemfibrozilo

LAF237 10 mg* + placebo de gemfibrozilo**

Gemfibrozilo 600 mg** + placebo de LAF237*

LAF237 10 mg* + gemfibrozilo 600 mg**

Placebo de LAF237* + placebo de gemfibrozilo**

*Administrados antes do pequeno-almoço, almoço e jantar.

**Administrados duas vezes ao dia ao pequeno-almoço e ao jantar.

Os comprimidos de LAF237 contêm cada um 10 mg do composto ou o placebo correspondente. Os comprimidos de fenofibrato micronizado contêm cada um 200 mg ou o placebo correspondente. Os comprimidos de fenofibrato 200 mg, os comprimidos de bezafibrato 400 mg e os comprimidos de gemfibrozilo 600 mg podem ser adquiridos comercialmente e sobre-encapsulados para corresponderem às capsulas de placebo correspondentes. Noutro modo de realização muito preferido, as invenções referem-se a combinações conforme foram descritas nos comprimidos anteriores contendo 50 mg de LAF237.

Os indivíduos são então separados em quatro grupos de tratamento durante o estudo com dupla ocultação de 24 semanas (período II) conforme representado no quadro 1. Aproximadamente 170 indivíduos são randomizados por grupo de tratamento. A duração total do estudo incluindo o período de admissão de cada indivíduo é de 28 semanas. A análise estatística pode ser efectuada mediante métodos conhecidos na técnica.

O indivíduo é aconselhado a não tomar a dose matinal da medicação do estudo nem tomar o pequeno-almoço no dia da visita do estudo agendada. A dose matinal é administrada pelo pessoal do centro após a colheita de todas as amostras laboratoriais em jejum e a conclusão de todos os procedimentos do estudo. As visitas são agendadas para serem realizadas com intervalos de 2 semanas durante o período I e intervalos de 4-8 semanas durante o período II.

Os indivíduos jejuaram durante, pelo menos, 7 horas na altura de cada visita. Todas as amostras sanguíneas para avaliação laboratorial são colhidas entre as 7:00 e as 10:00 horas. Todos os testes são conduzidos de acordo com os princípios da Boa Prática Clínica, seguindo os procedimentos conhecidos na técnica.

A HbA_{1c} é medida mediante cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) utilizando o método de troca iónica num analisador Diamat da Bio-Rad. Se forem observadas variantes da hemoglobina ou picos de degradação da hemoglobina é utilizado um método de afinidade de apoio.

Outros parâmetros a serem determinados são a glucose plasmática em jejum (GPJ), os lípidos em jejum (totais, lipoproteína de alta densidade (HDL) - e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) - colesterol e triglicéridos) e o peso corporal. A GPJ será medida utilizando o método hexoquinase e o colesterol LDL será calculado utilizando a fórmula de Friedewald se os triglicéridos forem <400 mg/dL (4,5 mmol/L).

Vários parâmetros do estudo anteriormente descritos podem ser modificados, *e.g.*, para otimizar a dosagem para doenças ou indicações especiais aqui mencionadas, para fazer frente a problemas de tolerabilidade durante o estudo ou para obter resultados similares ou idênticos com menor esforço. Por exemplo, uma população de indivíduos diferentes pode ser envolvida nesse tipo de

ensaio clínico, e.g., indivíduos com um diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 que tenham alcançado uma aproximação à normoglicemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) apenas com dieta, indivíduos com doenças diferentes da diabetes mellitus, e.g., outras doenças metabólicas, ou indivíduos seleccionados por outros critérios, tais como a idade ou o sexo; o número de indivíduos pode ser reduzido, e.g., para um número entre 70 e 150, especialmente 100 ou 120, indivíduos por grupo de tratamento; os grupos de tratamento (listados como exemplo no quadro 1) podem ser eliminados, i.e., por exemplo para realizar um estudo para a comparação entre a combinação de um inibidor da DPP-IV e de pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional versus um inibidor da DPP-IV isoladamente; o termo do período de admissão de placebo (período I) pode ser alterado, i.e., pode ser prolongado, e.g., para cada 10, 12 ou 14 semanas; as instruções das visitas podem ser alteradas, e.g., a instrução de que as amostras de sangue para avaliação laboratorial têm de ser colhidas entre as 7:00 e as 10:00 horas; a HbA_{1c} pode ser determinada por outros meios; ou um ou mais dos parâmetros a determinar durante o estudo anteriormente mencionados, e.g., a GPJ ou os lípidos em jejum podem ser eliminados ou pode ser adicionada a determinação dos parâmetros adicionais (ver em baixo).

Os parâmetros adicionais podem ser determinados no decurso do estudo, e.g., mediante testes adicionais. Esses testes adicionais podem compreender a análise dos fluidos corporais a fim de determinar quantidades ou

números para os parâmetros, tais como os anteriormente mencionados, e podem servir, e.g., para o objectivo de determinar a tolerabilidade dos ingredientes activos administrados:

- determinação do hematócrito e da hemoglobina, contagem plaquetária, contagem eritrocitária, contagem leucocitária total e diferencial, e.g., basófilos, eosinófilos, monócitos, neutrófilos segmentados e neutrófilos totais;
- determinação da albumina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, e.g., transaminase pirúvica glutâmica sérica, nitrogénio ureico ou ureia no sangue, bicarbonato, cálcio, cloreto, creatinina fosfoquinase total (CPK), isoenzima da creatinina fosfoquinase da fracção músculo-cérebro (se a CPK estiver elevada), bilirrubina directa, creatinina, γ -glutamyl transferase, desidrogenase láctica, potássio, sódio, bilirrubina total, proteína total e ácido úrico no sangue;
- determinação de bilirrubina, glucose, cetonas, pH, proteína e gravidade específica na urina dos indivíduos; e
- determinação do peso corporal, da pressão sanguínea, e.g., sistólica e diastólica, após 3 minutos sentados, e pulsação radial (após 3 minutos sentados).

Os resultados dos estudos demonstram que a combinação de acordo com a presente invenção pode ser utilizada na prevenção e, de modo preferido, no tratamento de patologias mediadas por DPP-IV ou PPAR α , em particular a

diabetes mellitus de tipo 2 e a dislipidemia. A combinação da presente invenção também pode ser utilizada na prevenção e, de modo preferido, no tratamento de outras doenças mediadas por DPP-IV ou PPAR α .

Além disso, num número de combinações, de acordo com o aqui revelado, os efeitos secundários observados com um dos componentes não acumulam, surpreendentemente, com a aplicação da combinação.

De modo preferido, as quantidades terapêuticamente eficazes em conjunto de um inibidor da DPP-IV em forma livre ou do sal farmacêuticamente aceitável e do composto PPAR α são administrados simultânea ou sequencialmente por qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixa.

A patologia mediada por DPP-IV ou PPAR α é, de modo preferido, seleccionada entre o grupo que consiste em diabetes, glucose plasmática diminuída em jejum, tolerância diminuída à glucose, acidose metabólica, cetose, artrite, obesidade, dislipidemia e osteoporose.

De modo mais preferido, a patologia mediada por DPP-IV é a diabetes mellitus de tipo 2 e a patologia mediada por PPAR α é a dislipidemia.

É um objectivo desta invenção fornecer uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade, que

é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra patologias mediadas por DPP-IV ou PPAR α , em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes mellitus de tipo 2, a dislipidemia, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum e doenças de TDG, de um inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina: (i) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e (ii) pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de um modo conhecido por si mesmo e são as adequadas para a administração entérica, tal como oral ou rectal, e parentérica a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente activo, isoladamente ou em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, especialmente indicados para a aplicação entérica ou parentérica.

As novas preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 100%, e.g., 80% ou 90%, de modo preferido de cerca de 20% a cerca de 60%, do ingrediente activo. As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção para a administração entérica ou parentérica são, e.g., aquelas em forma de dose unitária, tais como comprimidos revestidos por açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios e, além disso, ampolas. Estas são preparadas de um modo conhecido por si, e.g., por meios de processos

convencionais de mistura, granulação, revestimento por açúcar, dissolução ou liofilização. Deste modo, as preparações farmacêuticas para a utilização oral podem ser obtidas através da combinação do ingrediente activo com veículos sólidos, se desejado através da granulação de uma mistura obtida, e do processamento da mistura ou grânulos, se desejado ou necessário, após a adição de excipientes adequados para resultar em comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos por açúcar.

Nesta composição, os componentes (i) e (ii) podem ser administrados em conjunto, um a seguir ao outro ou separadamente numa forma de dose unitária combinada ou em forma de duas doses unitárias separadas. Num modo de realização preferido da invenção, a forma de dose unitária é uma combinação fixa. Numa combinação fixa, os componentes (i) e (ii) são administrados na forma de uma única formulação galénica, e.g., um único comprimido ou uma única perfusão.

Outro aspecto da presente invenção é a utilização de uma composição farmacêutica que compreende o inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidinan e pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional, em cada caso em forma livre ou em forma de um seu sal farmacêuticamente aceitável para a preparação de uma preparação farmacêutica para a prevenção ou para o tratamento de patologias mediadas por DPP-IV ou PPAR α , em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes

mellitus de tipo 2, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum, dislipidemia e doenças de TDG.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos componentes da combinação da presente invenção pode ser administrada simultânea ou sequencialmente e por qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou na forma de uma combinação fixa. Por exemplo, o método de tratamento da invenção pode compreender: (i) a administração de um inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina em forma livre ou na forma do sal farmaceuticamente aceitável; e (ii) a administração de pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional, simultânea ou sequencialmente por qualquer ordem, em quantidades terapêuticamente eficazes em conjunto, de modo preferido em quantidades sinergisticamente eficazes, *e.g.*, em dosagens diárias correspondentes às proporções aqui descritas.

O ingrediente activo correspondente ou um seu sal farmaceuticamente aceitável também pode ser utilizado na forma de um hidrato ou incluir outros solventes utilizados para a cristalização.

A invenção refere-se em particular a uma embalagem comercial que compreende quantidades eficazes em conjunto do inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um PARCEIRO DA

COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional juntamente com instruções para a sua utilização no tratamento de patologias mediadas por DPP-IV ou PPAR α , em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes mellitus de tipo 2, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum, dislipidemia e doenças de TDG.

A presente invenção refere-se ainda a;

1) Uma combinação de acordo com a presente invenção para a utilização como medicamento.

2) A utilização de um inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma patologia mediada por DPP-IV ou PPAR α , em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes mellitus de tipo 2, doenças de TDG, doenças da glucose plasmática diminuída em jejum, obesidade e dislipidemia.

3) A utilização de um inibidor da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina, ou a forma do sal farmaceuticamente aceitável em combinação com pelo menos um composto PPAR α adicional seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfi-

brozil e ciprofibrato, ou a forma do sal farmacêuticamente aceitável desse composto para o fabrico de um medicamento para o tratamento da patologia mediada por DPP-IV ou PPAR α , em particular diabetes mellitus de tipo 2, tolerância diminuída à glucose, obesidade e dislipidemia.

4) A utilização de uma (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina ou da forma do sal farmacêuticamente aceitável em combinação com pelo menos um composto PPAR α adicional seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato, ou a forma do sal farmacêuticamente aceitável desse composto da INVENÇÃO para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma patologia mediada por DPP-IV ou PPAR α , em particular diabetes mellitus de tipo 2, tolerância diminuída à glucose, obesidade e dislipidemia.

5) Utilização de uma combinação de acordo com a presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma patologia mediada por DPP-IV ou PPAR α , que é seleccionada entre diabetes mellitus de tipo 2, doenças da TDG, doenças de glucose plasmática diminuída em jejum, obesidade e dislipidemia.

O intervalo posológico da combinação de um inibidor da DPP-IV e de pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional a ser empregue depende de factores que são do conhecimento do especialista na

técnica, incluindo espécies de animais de sangue quente, peso corporal e idade, a naturexa e a gravidade da doença a tratar, o modo de administração e a substância específica a ser empregue. A menos que seja de outro modo aqui especificado, o inibidor da DPP-IV e pelo menos um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional são, de modo preferido, divididos e administrados de uma a quatro vezes ao dia.

A relação de peso das doses diárias de LAF237 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável a, pelo menos, um PARCEIRO DA COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO adicional pode variar dentro de limites amplos dependendo, em particular, das necessidades do animal de sangue quente tratado.

Lisboa, 9 de Novembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um inibidor da DPP-IV que é (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com pelo menos um composto PPAR α adicional ou o sal farmaceuticamente aceitável desse composto, para o fabrico de um medicamento para a prevenção, o retardamento da progressão ou tratamento de uma doença seleccionada entre diabetes de tipo 2, tolerância diminuída à glucose, obesidade e dislipidemia.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a prevenção, o retardamento da progressão ou tratamento da diabetes de tipo 2.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a prevenção, o retardamento da progressão ou tratamento da dislipidemia.

4. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que o composto PPAR α adicional é seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato, ou o sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

5. Uma combinação que compreende o inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmaceuticamente

aceitável, e pelo menos um composto PPAR α adicional ou o sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

6. Uma combinação farmacêutica que compreende o inibidor da DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou do sal farmaceuticamente aceitável; e pelo menos um composto PPAR α adicional ou o sal farmaceuticamente aceitável desse composto, e opcionalmente, pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável; para a utilização simultânea, separada ou sequencial.

7. Uma combinação de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, que é uma preparação combinada.

8. Uma combinação de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, que é uma combinação fixa.

9. Uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8 em que o composto PPAR α adicional é seleccionado entre o grupo que consiste em fenofibrato, fenofibrato micronizado, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato, ou o sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

10. Uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9 para a utilização como medicamento.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0152825 A
- WO 02083128 A
- WO 0034241 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 329, 977-986
- The Merck Index, 2001
- GOLDSTEIN et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 1995, vol. 18 (8), 886-908