



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

**(21) PI 0717874-3 A2**



(22) Data de Depósito: 30/10/2007  
(43) Data da Publicação: 29/10/2013  
(RPI 2234)

**(51) Int.Cl.:**  
A61K 31/4422  
A61K 31/4439  
A61K 45/00  
A61K 31/40  
A61K 31/425  
A61K 31/44  
A61K 31/47  
A61P 43/00

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

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 01/11/2006 US 60/863,816

**(73) Titular(es):** Novartis AG

**(72) Inventor(es):** Börk Balkan, David Grenville Holmes, Edwin Bernard Villhauer, Thomas Edward Hughes

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007022902 de 30/10/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/057337 de 15/05/2008

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

Uso de Compostos Orgânicos

A presente invenção refere-se a um método de tratamento, em  
5 que um inibidor de dipeptidil peptidase IV (inibidor de DPP-IV) ou um sal  
farmaceuticamente aceitável dos mesmos é administrado a um paciente,  
para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema, por  
exemplo, edema periférico ou edema induzido por fármaco.

Os pacientes tratados estão de preferência sofrendo de hiper-  
10 tensão, hiperglicemia tal como diabetes melito, de preferência diabetes meli-  
to não dependente de insulina ou Metabolismo de Glicose Prejudicada  
(IGM) de preferência Tolerância de Glicose Prejudicada (IGT).

Diabetes melito é um distúrbio relativamente comum (estimado  
em cerca de 1% de prevalência na população geral) que é caracterizado por  
15 hiperglicemia. Há três tipos básicos de diabetes melito, diabetes melito do  
tipo I ou dependente de insulina (IDDM), diabetes melito do tipo II ou não  
dependente de insulina (NIDDM), e resistência a insulina do tipo A. Pacien-  
tes com diabetes ou do tipo I ou do tipo II podem tornar-se insensíveis aos  
efeitos de insulina exógena ("resistente a insulina") através de uma varieda-  
20 de de mecanismos. Resistência a insulina do tipo A resulta em ou mutações  
no gene receptor de insulina ou insurgem em sítios pós-receptores de ação  
crítica para metabolismo de glicose.

Metabolismo de Glicose Prejudicada (IGM) é definido por níveis  
de glicose sanguíneos que estão acima da faixa normal mas não são altos o  
25 bastante para alcançar os critérios de diagnósticos para diabetes melito do  
tipo 2. A incidência de IGM varia de país para país, mas geralmente ocorre 2  
a 3 vezes mais frequentemente do que diabetes visíveis. Entre sujeitos com  
IGM, cerca de 58% possuem Tolerância de Glicose Prejudicada (IGT), ou-  
tros 29% possuem Glicose de Jejum Prejudicado (IFG), e 13% possuem  
30 ambas as anormalidades (IFG/IGT). IGT é caracterizada por hiperglicemia  
pós-prandial (pós-refeição) elevada enquanto IFG foi definida com base em  
valores glicêmicos de jejum.

Diabetes do tipo 2 é uma doença progressiva, e ainda que monoterapia possa inicialmente controlar glicose sanguínea em alguns pacientes, ela está associada com uma alta taxa de insuficiência secundária. Esta alta incidência de insuficiência terapêutica é um contribuinte principal para a alta taxa de complicações associadas a hiperglicemia de longa duração em pacientes com diabetes do tipo 2.

Tiazolidinadonas são fármacos eficazes e comumente administrados para controle de concentrações de glicose de plasma em pacientes com diabetes melito do tipo 2. Tiazolidinadiona são agentes antidiabéticos orais comumente usados. No entanto tiazolidinadonas possuem significantes resultados de segurança/tolerabilidade que limitam seu uso ou uso seguro.

De fato, é bem sabido que resultado de segurança principal de tiazolidinadonas é aumentar a ocorrência de edema nos pacientes tratados. Retenção de fluido ocorre em 5% a 15% de pacientes tomando tiazolidinadonas. Em alguns destes pacientes, uso de tiazolidinadonas parece ser uma causa de edema macular, e cessação de fármaco parece resultar em rápida resolução de tanto edema periférico quanto macular. Retenção de fluido associada com uso de tiazolidinadonas deve ser considerada quando avaliando opções de tratamento para pacientes com edema macular diabético (DME), especialmente aquelas com edema periférico concomitante. Em grandes testes clínicos com rosiglitazona e pioglitazona, a frequência de edema em pacientes tratados por tiazolidinadiona foi cerca de 3 a 4 vezes mais elevada do que em pacientes tratados por placebo. Além de edema periférico, relatos possuem edema pulmonar descrito associado com terapia de tiazolidinadiona. Opções para controle de edema associado a tiazolidinadiona incluem redução de dose, descontinuação de fármaco, e terapia sintomática com diuréticos. No entanto, esta não é uma solução apropriada para pacientes diabéticos dependendo de tratamento de tiazolidinadonas.

O requerente surpreendentemente descobriu que inibidores de DPP-IV especialmente vildagliptina, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, podem reduzir a ocorrência de edema em pacientes.

Em particular, o requerente surpreendentemente descobriu que

inibidores de DPP-IV especialmente vildagliptina, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, podem ser usados em combinação com tiazolidinadionas, por exemplo, uma ou duas tiazolidinadionas, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para reduzir a ocorrência de edema associado a tiazolidinadona. Desta forma o tratamento de longa duração com uma tal combinação possui efeitos colaterais de edema significativamente menos inconveniente do que outras combinações.

A tiazolidinadona antidiabética (isto é, glitazona) é, por exemplo, (S)-((3,4-di-hidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{{4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil}-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{4-(1-metil-ciclo-hexil)metóxi)-fenil}metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil}metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]}benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-{{4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil}-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{{4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{{3-(4-cloro-fenil)}-2-propinil}-5-fenilsulfonil}tiazolidina-2,4-diona, 5-{{3-(4-clorofenil)}-2-propinil}-5-(4-fluorofenil-sulfonil}tiazolidina-2,4-diona, 5-{{4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil}metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil}-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{4-((3,4-di-hidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil}-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-{{6-(2-flúor-benzilóxi)naftalen-2-ilmetil}-tiazolidina-2,4-diona(MCC555), 5-{{2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il}-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluorometil-benzil)benzamida (KRP297).

Glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", também pretende compreender qualquer sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereoisômero ou enantiômero dos mesmos.

Para administração de um ANTIDIABÉTICO de tiazolidinadona,

especialmente uma glitazona a um paciente diabético adulto (peso corporal: 50 kg), por exemplo, a dose por dia é geralmente 0,01 a 1000 mg, de preferência 0,1 a 500 mg. Esta dose pode ser administrada uma vez a diversas vezes por dia. Especialmente, quando cloridrato de pioglitazona é empregado como o sensibilizante de insulina, a dose de cloridrato de pioglitazona por dia é geralmente 7,5 a 60 mg, de preferência 15 a 45 mg. Quando troglitazona é empregada como o sensibilizante de insulina, a dose de troglitazona por dia é geralmente 100 a 1000 mg, de preferência 200 a 600 mg. Quando rosiglitazona (ou seu maleato) é empregado como o sensibilizante de insulina, a dose de rosiglitazona por dia é geralmente 1 a 12 mg, de preferência 2 a 12 mg.

A tiazolidinadiona (glitazona) é de preferência pioglitazona, cloridrato de pioglitazona, troglitazona ou rosiglitazona (ou seu sal de maleato), especialmente de preferência cloridrato de pioglitazona ou maleato de rosiglitazona.

A dose de ACTOS® (HCl de pioglitazona) não deve exceder 45 mg uma vez ao dia em monoterapia ou em combinação com sulfoniluréia, metformina, ou insulina. ACTOS em combinação com metformina pode ser iniciado em 15 mg ou 30 mg uma vez ao dia. A dose de metformina atual pode ser continuada em iniciação de terapia de ACTOS. É improvável que a dose de metformina requerirá ajuste devido a hipoglicemia durante terapia de combinação com ACTOS. ACTOS é disponível em comprimidos de 15 mg, 30 mg, e 45 mg.

AVANDIA® (maleato de rosiglitazona) pode ser administrado ou em uma dose de partida de 4 mg como uma dose diária única ou dividida e administrada na manhã e noite. Para pacientes que respondem inadequadamente seguindo 8 a 12 semanas de tratamento, tal como determinado por redução em FPG, a dose pode ser aumentada a 8 mg diariamente como monoterapia ou em combinação com metformina. A dose de AVANDIA não deve exceder 8 mg diariamente, como uma dose única ou dividida duas vezes diariamente. AVANDIA é disponível em comprimidos de 2 mg, 4 mg, e 8 mg.

Combinções comercializadas compreendendo metformina e um derivado de tiazolidinadiona podem também ser usadas de acordo com a presente invenção. Em particular pode ser possível administrar rosiglitazona em combinação com metformina na forma como ela é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada AVANDAMET®. A dosagem de terapia anti-diabética com AVANDAMET deve ser individualizada com base em eficácia e tolerabilidade enquanto não excedendo a dose diária recomendada máxima de 8 mg/2.000 mg. AVANDAMET® fornece tipos diferentes de comprimidos. Cada comprimido contém rosiglitazona como o maleato e cloridrato de metformina como segue: 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1,000 mg, 4 mg/1,000 mg.

No presente contexto, o termo " tiazolidinadiona" também pretende compreender qualquer sal ou forma de cristal dos mesmos, por exemplo, o sal de maleato de rosiglitazona.

Metformina foi amplamente prescrita para diminuição de glicose sanguínea em pacientes com NIDDM e é comercializada em intensidades de 500, 750, 850 e 1000 mg. No entanto, porque ela é um fármaco de ação curta, metformina requer dosagem duas vezes diariamente ou três vezes diariamente (comp. de 500 a 850 mg 2 a 3/dia ou 1000 mg duas vezes ao dia com refeições). O agente anti-hiperglicêmico de biguanida metformina descrito em Patente dos Estados Unidos N<sup>o</sup> 3.174.901 é atualmente comercializado nos Estados Unidos na forma de seu sal de cloridrato (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company). A preparação de metformina (dimetildiguanida) e seu sal de cloridrato é condição da técnica e foi descrita primeiro por Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Metformina, pode ser administrada, por exemplo, na forma tal como comercializada sob a marca registrada GLUCOPHAGE®.

Metformina, aumenta a sensibilidade a insulina em tecidos periféricos dos hospedeiros. Metformina está também envolvida em inibição de absorção de glicose do intestino, supressão de gliconeogênese hepática, e inibição de oxidação de ácido graxo. Regimes de dosagem adequados de Metformina incluem doses unitárias de 500 mg duas a três vezes diariamen-

te e podem ainda ser estabelecer a cinco vezes diariamente ou 850 mg uma vez ou duas vezes diariamente. (Martindale, The Complete Drug referência).

O termo "metformina" tal como empregado aqui refere-se a metformina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo tal como o sal de cloridrato, o sal de fumarato de metformina (2:1), e o sal de succinato de metformina (2:1) tal como descrito em pedido dos Estados Unidos N<sup>o</sup> de Série 09/262.526 depositado em 4 de março de 1999, o sal de bromidrato, o acetato de p-clorofenóxi ou o embonato, e outros sais de metformina conhecidos de ácidos carboxílicos mono e dibásicos incluindo aqueles descritos em Patente dos Estados Unidos N<sup>o</sup> 3.174.901, a totalidade de cujos sais são coletivamente referidos como metformina. É preferido que a metformina empregada aqui seja o sal de cloridrato de metformina, isto é, aquela comercializada como GLUCOPHAGE-D ou GLUCOPHAGE XR (marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company).

O termo "inibidor de DPP-IV" pretende indicar uma molécula que exiba inibição da atividade enzimática de DPP-IV e enzimas funcionalmente relacionadas, tal como de 1 a 100% de inibição, e especialmente preserve a ação de moléculas de substrato, incluindo mas não limitado a peptídeo-1 do tipo glucagon, polipeptídeo inibidor gástrico, metionina de histidina de peptídeo, substância P, neuropeptídeo Y, e outras moléculas tipicamente contendo resíduos de alanina ou prolina na segunda posição de aminoterminal. Tratamento com inibidores de DPP-IV prolonga a duração de ação de substratos de peptídeo e aumenta níveis de suas formas não degradadas intactas, resultando em um espectro de atividades biológicas relevantes à invenção descrita.

DPP-IV pode ser usada no controle de metabolismo de glicose porque seus substratos incluem os hormônios insulíntrópicos peptídeo-1 do tipo Glucagon (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico (GIP). GLP-1 e GIP são ativos apenas em suas formas intactas; remoção de seus dois aminoácidos terminal-N inativam eles. Administração *in vivo* de inibidores sintéticos de DPP-IV previne degradação de terminal-N de GLP-1 e GIP, resultando em concentrações de plasma mais elevadas destes hormônios, secreção de

insulina aumentada e, por esse motivo, tolerância de glicose melhorada. Para este propósito, compostos químicos são testados quanto a sua capacidade para inibir a atividade de enzima de CD26/DPP-IV purificada. Resumidamente, a atividade de CD26/DPP-IV é medida *in vitro* por sua capacidade para clivar o substrato sintético Gly-Pro-p-nitroanilida (Gly-Pro-pNA). Clivagem de Gly-Pro-pNA por DPP-IV libera o produto p-nitroanilida (pNA), cuja taxa de aparecimento é diretamente proporcional à atividade da enzima. Inibição da atividade da enzima por inibidores de enzima específicos diminui a velocidade da geração de pNA. Interação mais forte entre um inibidor e a enzima resulta em uma taxa mais lenta de geração de pNA. Desta forma, o grau de inibição da taxa de acúmulo de pNA é uma medição direta da intensidade de inibição de enzima. O acúmulo de pNA é medida com um espectrofotômetro. A constante de inibição,  $K_i$ , para cada composto é determinada por incubação de quantidades fixas de enzima com diversas concentrações diferentes de inibidor e substrato.

No presente contexto "um inibidor de DPP-IV" também pretende compreender metabólitos ativos e pró-fármacos dos mesmos, tais como metabólitos ativos e pró-fármacos de inibidores de DPP-IV. Um "metabólito" é um derivado ativo de um inibidor de DPP-IV produzido quando o inibidor de DPP-IV é metabolizado. Um "pró-fármaco" é um composto que é ou metabolizado a um inibidor de DPP-IV ou é metabolizado ao(s) mesmo(s) metabólito(s) como um inibidor de DPP-IV. No presente contexto o termo "um inibidor de DPP-IV" também pretende compreender sais farmacêuticos dos mesmos.

Inibidores de DPP-IV são conhecidos na técnica. No seguinte, referência é feita a representativos de inibidores de DPP-IV:

Inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos seguintes pedidos de patente; WO 02053548 especialmente compostos 1001 a 1293 e exemplos 1 a 124, WO 02067918 especialmente compostos 1000 a 1278 e 2001 a 2159, WO 02066627 especialmente os exemplos descritos, WO 02/068420 especialmente todos os compostos especificamente listados nos exemplos I a LXIII e os análogos correspondentes descritos, compostos ain-

da preferidos são 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos na tabela relatando IC50, WO 02083128 tal como nas reivindicações 1 a 5 especialmente compostos descritos nos exemplos 1 a 13 e as reivindicações 6 a 10, US 2003096846 especialmente os compostos especificamente descritos, WO 5 2004/037181 especialmente exemplos 1 a 33, WO 0168603 especialmente compostos de exemplos 1 a 109, EP1258480 especialmente compostos de exemplos 1 a 60, WO 0181337 especialmente exemplos 1 a 118, WO 02083109 especialmente exemplos 1A a 1D, WO 030003250 especialmente compostos de exemplos 1 a 166, mais preferivelmente 1 a 8, WO 03035067 10 especialmente os compostos descritos nos exemplos, WO 03/035057 especialmente os compostos descritos nos exemplos, US2003216450 especialmente exemplos 1 a 450, WO 99/46272 especialmente compostos de reivindicações 12, 14, 15 e 17, WO 0197808 especialmente compostos de reivindicação 2, WO 03002553 especialmente compostos de exemplos 1 a 33, 15 WO 01/34594 especialmente os compostos descritos nos exemplos 1 a 4, WO 02051836 especialmente exemplos 1 a 712, EP1245568 especialmente exemplos 1 a 7, EP1258476 especialmente exemplos 1 a 32, US 2003087950 especialmente os exemplos descritos, WO 02/076450 especialmente exemplos 1 a 128, WO 03000180 especialmente exemplos 1 a 162, 20 WO 03000181 especialmente exemplos 1 a 66, WO 03004498 especialmente exemplos 1 a 33, WO 0302942 especialmente exemplos 1 a 68, US 6482844 especialmente os exemplos descritos, WO 0155105 especialmente os compostos listados nos exemplos 1 e 2, WO 0202560 especialmente exemplos 1 a 166, WO 03004496 especialmente exemplos 1 a 103, WO 25 03/024965 especialmente exemplos 1 a 54, WO 0303727 especialmente exemplos 1 a 209, WO 0368757 especialmente exemplos 1 a 88, WO 03074500 especialmente exemplos 1 a 72, exemplos 4.1 a 4.23, exemplos 5.1 a 5.10, exemplos 6.1 a 6.30, exemplos 7.1 a 7.23, exemplos 8.1 a 8.10, exemplos 9.1 a 9.30, WO 02038541 especialmente exemplos 1 a 53, WO 30 02062764 especialmente exemplos 1 a 293, de preferência o composto de exemplo 95 (cloridrato de 2-{{3-(Aminometil)-4-butóxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolinil}óxi}acetamida), WO 02308090 especialmente exem-

plos 1-1 a 1-109, exemplos 2-1 a 2-9, exemplo 3, exemplos 4-1 a 4-19, exemplos 5-1 a 5-39, exemplos 6-1 a 6-4, exemplos 7-1 a 7-10, exemplos 8-1 a 8-8, exemplos 7-1 a 7-7 de página 90, exemplos 8-1 a 8-59 de páginas 91 a 95, exemplos 9-1 a 9-33, exemplos 10-1 a 10-20, US 2003225102 especialmente compostos 1 a 115, compostos de exemplos 1 a 121, de preferência compostos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz) e da) a dk), WO 0214271 especialmente exemplos 1 a 320, US 2003096857, pedido dos Estados Unidos Nº de Série 09/788.173 depositado em 16 de fevereiro de 2001 (arquivo do procurador LA50) especialmente os exemplos descritos, WO99/38501  
5  
10 especialmente os exemplos descritos, W099/46272 especialmente os exemplos descritos e DE19616 486 A1 especialmente val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, e sais fumegantes ("fumar salts") de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida.

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

20 Em uma modalidade preferida adicional, o inibidor de DPP-IV é uma hidroxilamina de N-peptidil-O-aroila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A porção de peptidila compreende de preferência dois  $\alpha$ -aminoácidos, por exemplo, glicina, alanina, leucina, fenilalanina, lisina ou prolina, dos quais aquele ligado diretamente ao átomo de nitrogênio de hidroxilamina é de preferência prolina.  
25

Em cada caso em particular nas reivindicações de composto e nos produtos finais das preparações exemplos, o tema dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são por meio desta incorporados no pedido presente através de referência a estas publicações.

30 WO 9819998 descreve pirrolidinas N-(N'-substituída glicil)-2-ciano, em particular 1-[2-[5-cianopiridin-2-il]amino]-etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina.

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

5 DE19616 486 A1 descreve val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, e sais fumegantes de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida.

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

WO 9515309 descreve amidas de 2-cianopirrolidina de aminoácido como inibidores de DPP-IV e WO 9529691 descreve derivados de peptídica de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfônicos, particularmente aqueles com prolina ou estruturas relacionadas. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados em Tabela 1 a 8.

Em WO 01/72290 inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados em exemplo 1 e reivindicações 1, 4, e 6.

WO01/52825 especialmente descreve (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2il) amino]etil-aminoacetil)-2-ciano-pirrolidina ou (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237).

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

25 Pedido de patente publicado WO 9925719 descreve sulfostina, um inibidor de DPP-IV preparado por cultivo de um micro-organismo de *Streptomyces*.

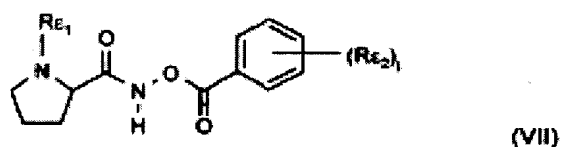
WO 9938501 descreve anéis heterocíclicos de 4 a 8 membros N-substituídos. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados em reivindicações 15 a 20.

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

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

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

De preferência, a hidroxilamina de N-peptidil-O-aroila é um composto de fórmula VII



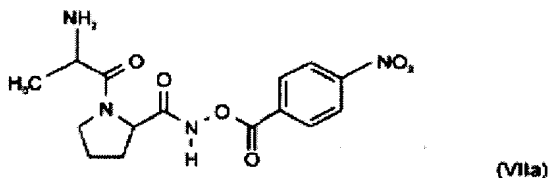
- 10 em que

$j$  é 0, 1 ou 2;

$RE_1$  representa a cadeia lateral de um aminoácido natural; e

$RE_2$  representa alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou nitro; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

- Hidroxilaminas de N-peptidil-O-aroila, por exemplo, de fórmula VII ou VIIa, e sua preparação são descritas por H.U. Demuth e outros em J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, páginas 129-142, especialmente em páginas 130-132.

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

especialmente os inibidores de DPP-IV descritos.

Outro inibidor de DPP-IV preferido é o N<sup>o</sup> 815541 (T 6666) de Tanabe.

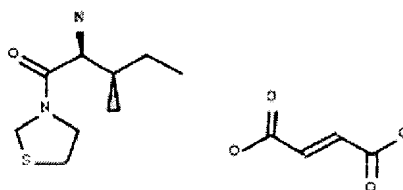
Inibidores de DPP-IV preferidos são também descritos nos pedidos de patente WO 02/083128, especialmente os compostos descritos nos exemplos 1 a 13, US 6.395.767 exemplos 1 a 109 e WO 03/033671 todos os compostos especificamente descritos, por exemplo, compostos 1 a 393, compostos de páginas 67-70.

FE-999011 é descrito em WO 95/15309 página 14, como o composto N<sup>o</sup> 18.

Outro inibidor preferido é o composto BMS-477118 descrito em WO 2001068603 ou Patente dos Estados Unidos N<sup>o</sup> 6.395.767 (composto de exemplo 60) também conhecido como é (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1) tal como descrito em Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 em página 2, e a base livre correspondente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidróxi-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo-[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu mono-hidrato (M'') tal como descrito em Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 em página 3. O composto BMS-477118 é também conhecido como saxagliptina.

Outro inibidor preferido é o composto GSK23A descrito em WO 03/002531 (exemplo 9) também conhecido como Cloridrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila.

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

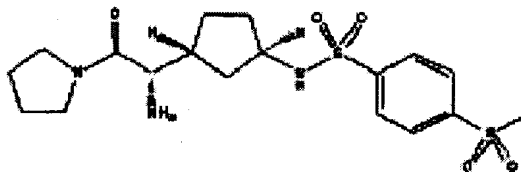


é descrito em WO 99/61431 e também em Diabetes 1998, 47, 1253-1258, no nome de Probiodrug, assim como o composto P93/01 descrito pela mesma companhia.

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

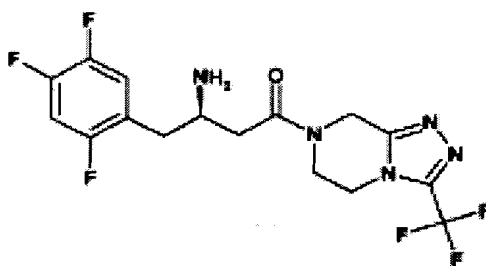
Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos são os compostos descritos por Bristol-Myers Squibb tal como saxagliptina (BMS477118).

10 Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos da invenção são descritos no Pedido de patente internacional WO 02/076450 (especialmente os exemplos 1 a 128) e por Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863 ) especialmente o composto 1 e os compostos listados nas tabelas 1 e 2. O composto preferido é o composto  
15 21e (tabela 1) de fórmula :



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

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



MK-0431

descrito pelo exemplo 7 e também conhecido como MK-0431 ou Sitagliptina. A administração diariamente preferida de sitagliptina é entre 25 e 100 mg.

Em cada caso em particular nas reivindicações de composto e nos produtos finais dos exemplos de preparação, o tema dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são por meio desta  
5 incorporados no presente pedido através de referência a estas publicações.

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

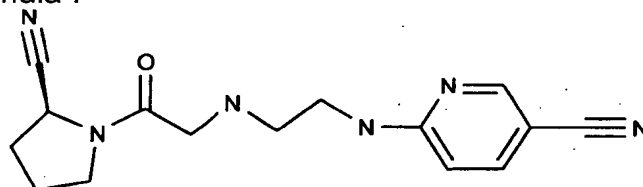
Inibidores de DPP-IV preferidos são pirrolidinas de adamantil-amino-acetil-2-ciano N-substituídas, de N (substituída glicil)-4-ciano pirrolidinas, N-(N'-substituída glicil)-2-ciano pirrolidinas, tiazolidinas de N-aminoacila, pirrolidinas de N-aminoacila, tiazolidina de L-alo-isoleucila, pirrolidina de L-treo-isoleucila, e pirrolidina de L-alo-isoleucila, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il) amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina, Sitagliptina e sais farmacêuticos dos mesmos.  
10  
15

Inibidores de DPP-IV mais preferidos são selecionados de monoclórato de carbonitrila de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino] acetil-2-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina e tiazolidina de L-treo-isoleucila (código do composto de acordo com Probiodrug: P32/98 tal como descrito acima), sitagliptina, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi]acetamida e sais opcionalmente farmacêuticos dos mesmos.  
20

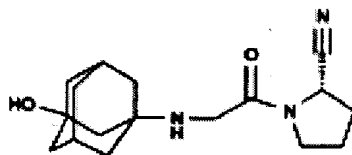
Monoclórato de carbonitrila de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino] ace-  
25

til-2-ciano-pirrolidina são especificamente descritos em Exemplo 3 de WO 98/19998 e Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98 (vide acima) é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258. Monocloridrato de carbonitril [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino] acetil-2-ciano-pirrolidina podem ser formulados tais como descritos na página 20 de WO 98/19998 ou na WO 00/34241.

Especialmente preferidos são 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino} acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina (também chamado monocloridrato de carbonitril [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina carbonitrila), de fórmula :



especialmente a forma de diidrocloreto e monocloridrato do mesmo, pirrolidina, 1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino] acetil-2-ciano-, (S) (também chamado (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, LAF237 ou vil-dagliptina) de fórmula



e tiazolidina de L-treo-isoleucila (código do composto de acordo com Probi-odrug: P32/98 tal como descrito acima), Sitagliptina, GSK23A, saxagliptina, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi] acetamida e opcionalmente em qualquer caso sais farmacêuticos do mesmo.

DPP728 e LAF237 são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98 (vide acima) é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 e LAF237 podem ser formulados tal como descrito na página 20 de WO 98/19998 ou em WO 00/34241, ou no Pedido

de Patente Internacional Nº EP2005/000400 (número do pedido).

Quaisquer das substâncias descritas nos documentos de patente acima mencionados ou publicações científicas, por meio desta incluídas através de referência, são consideradas potencialmente úteis como inibidores de DPP-IV a serem usados em execução da presente invenção.

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

Um veículo no presente contexto é uma ferramenta (natural, sintética, peptídica, não-peptídica), por exemplo, uma proteína que transporta substâncias específicas através da membrana celular em que ela está incrustada e na célula. Diferentes veículos (naturais, sintéticos, peptídicos, não-peptídicos) são requeridos para transportar diferentes substâncias, tal como cada um é designado reconhecer apenas uma substância, ou grupo de substâncias similares.

Quaisquer meios de detecção conhecido pela pessoa versada na técnica pode ser usado para detectar a associação do DPP-IV com um veículo, por exemplo, através de rotulação do veículo.

O inibidor de DPP-IV pode ser um peptídico ou, de preferência, um não-peptídico.

Mais preferidos são inibidores de DPP-IV oralmente ativos e sais farmacêuticos dos mesmos.

A classe de CCBs (Bloqueadores de Canal de Cálcio) essencialmente compreende di-hidropiridinas (DHPs) e não-DHPs tais como CCBs do tipo diltiazem e tipo verapamil. É bem conhecido que o resultado de segurança principal de CCBs é aumentar a ocorrência de edema nos pacientes tratados

O CCB é de preferência uma DHP representativa selecionada do grupo consistindo em anlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e nivaldipina, e é de preferência uma não-DHP representativa selecionada do grupo consistindo em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso,

um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo. Todos estes CCBs são terapêuticamente usados, por exemplo, como fármacos anti-hipertensivos, antiangina pectoris ou antiarrítmicos.

5 CCBs preferidos compreendem anlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e verapamil, ou, por exemplo, dependente do CCB específico, um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo. Especialmente preferido como DHP é anlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o besilato, do mesmo. Um representativo especialmente preferido de não-DHPs é ve-  
10 rapamil ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o cloridrato, do mesmo. O CCB é de preferência anlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o besilato, do mesmo. CCBs são de preferência administrados de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg diariamente, de preferência entre cerca de 1 a 10 mg diariamente.

15 Em caso de anlodipina, formas unitárias de dosagem preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas compreendendo, por exemplo, de cerca de 1 mg a cerca de 40 mg, de preferência 2,5 a 20 mg diariamente quando administradas oralmente. Particularmente preferidas são doses de 2,5, 5 e 10 mg, em particular 5 mg diariamente.

20 Os ingredientes ativos (por exemplo, tiazolidinonas, bloqueadores de canal de cálcio ou inibidores de DPP-IV) ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos de acordo com a presente invenção podem também ser usados em forma de um solvato, tal como um hidrato ou incluindo outros solventes, usados para cristalização.

25 Foi atualmente surpreendentemente constatado que inibidores de DPP-IV especialmente vildagliptina ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, podem ser usados para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema, especialmente edema associado a fármaco, por exemplo, edema associado a tiazolidinona.

30 Desta forma em uma primeira modalidade, esta invenção fornece um método para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema associado a tiazolidinona, compreendendo administração de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de uma tiazolidinadiona, por exemplo, uma ou duas tiazolidinadionas, ou sal farmaceuticamente aceitável da mesma, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina, ou sal farmaceuticamente aceitável da mesma, a um paciente em necessidade da mesma.

Esta invenção também fornece um método para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema, compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade deste.

A invenção além disso refere-se ao uso de tiazolidinadionas, por exemplo, uma ou duas tiazolidinadionas, em combinação com um inibidor de DPP-IV, ou em qualquer caso ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema associado a tiazolidinadiona.

A invenção além disso refere-se ao uso de um inibidor de DPP-IV ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema.

Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o edema é de preferência edema associado a tiazolidinadiona, isto é, subsequente ao tratamento com tiazolidinadionas, isto é, edema nos pacientes tratados com tiazolidinadionas, por exemplo, uma ou duas tiazolidinadionas.

Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o edema é de preferência edema associado a fármaco, isto é, subsequente ao tratamento com um fármaco (agente ativo farmacológico), isto é, edema em pacientes tratados com um fármaco (agente ativo farmacológico). Edema associado a fármaco pode por exemplo resultar de tratamento com um ou dois fármacos tal como agentes antidiabéticos (por exemplo, tiazolidinadionas, metformina ou insulina), agentes anti-hipertensivos (por exemplo, antagonistas de canal de cálcio, inibidores de renina aliskiren, antagonistas receptores de angiotensina II tais como valsartana, inibidores de enzima convertendo

angiotensina tais como benazepril, bloqueador de receptor alfa<sub>1</sub> adrenérgico tal como doxazosina, bloqueadores de canal de cálcio tais como anlodipina ou diltiazem).

5 Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o edema é de preferência edema induzido por agentes anti-hipertensivos, isto é, subsequente ao tratamento com agentes anti-hipertensivos, isto é, edema em pacientes tratados com agentes anti-hipertensivos, por exemplo, um ou dois agentes anti-hipertensivos tal como valsartana, aliskiren ou anlodipina.

10 Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o edema é de preferência edema periférico, edema macular diabético (DME) ou edema pulmonar, de preferência edema associado a tiazolidinadiona ou edema associado a bloqueadores de canal de cálcio.

15 Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o inibidor de DPP-4 é administrado em combinação com um, dois ou três compostos adicionais selecionados de agentes antidiabéticos e agentes antihipertensivos, de preferência selecionados de sulfoniluréias, tiazolidinadionas, metformina, insulina, e bloqueadores de canal de cálcio.

20 Método ou uso tal como descrito aqui acima, em que o inibidor de DPP-4 é administrado em combinação com uma tiazolidinadiona e metformina.

De preferência o paciente tratado nos métodos ou usos aqui reivindicados, é selecionado de uma tiazolidinadionas, paciente tratado (por exemplo, uma ou duas tiazolidinadionas) sofrendo de efeitos colaterais de edema induzido por tiazolidinadionas.

25 De preferência o paciente tratado nos métodos ou usos aqui reivindicados, é selecionado de um paciente tratado por um ou dois fármacos selecionados de agentes anti-hipertensivos, de preferência sofrendo de efeitos colaterais de edema induzido por agentes anti-hipertensivos ou edema induzido por bloqueadores de canal de cálcio.

30 De preferência o inibidor de DPP-IV é (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino] acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237 ou vildagliptina) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

No presente contexto os termos "(S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-pirrolidina" ou "LAF237" ou "vildagliptina" também pretendem compreender qualquer sal ou forma de cristal do mesmo.

De preferência a tiazolidinadiona é selecionada de pioglitazona ou rosiglitazona, ou em qualquer caso ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

De preferência o paciente tratado está sofrendo de hiperglicemia ou hipertensão. Mais preferivelmente o paciente está sofrendo de uma doença selecionada de hipertensão, diabetes melito, diabetes melito do tipo I ou dependente de insulina (IDDM), diabetes melito do tipo II ou não-dependente de insulina (NIDDM), resistência a insulina do tipo A, IGM, IFG ou IGT. Em uma modalidade preferida o paciente está sofrendo de diabetes do tipo II ou IGT.

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

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

O termo "reduzir a ocorrência de edema" quer dizer reduzir a frequência ou severidade de edema.

*Edema* é definido como um aumento clinicamente aparente no volume do fluido intersticial, que pode expandir por diversos litros antes que a anormalidade seja evidente. *Anasarca* refere-se a edema generalizado volumoso. *Ascites* e *hydrothorax* referem-se ao acúmulo de fluido em excesso nas cavidades peritoneais e pleurais, respectivamente, e são considerados serem formas especiais de edema. Edema localizado devido a obstrução venosa ou linfática pode ser causado por tromboflebites, linfangites crônicas, resecção de linfonodos regionais, filariases, etc. A grande maioria de pacientes com edema generalizado sofre de distúrbios cardíacos, renais, hepáticos, ou nutricionais avançados.

Dependendo de sua causa e mecanismo, edema pode ser localizado ou possuir uma distribuição generalizada; ele é reconhecido em sua forma generalizada por inchaço da face, que é mais facilmente aparente nas áreas periorbitais, e pela persistência de uma endentação da pele em seguida à pressão; isto é conhecido como edema com cacifo. Em sua forma mais sutil, edema pode ser detectado por observação de que depois que o estetoscópio é removido da parede do peito, a campânula deixa uma endentação na pele do peito durante alguns minutos. Quando o anel encaixa no dedo com mais dificuldade que antes ou quando um paciente queixa-se de dificuldade na colocação dos sapatos, particularmente na noite, edema pode estar presente.

O termo "edema" inclui mas não está limitado a edema localizado, edema generalizado, edema periférico, edema macular diabético (DME), edema pulmonar, edema associado a fármaco, edema associado a tiazolidinadiona (tal como edema associado a tiazolidinadiona periférico ou edema associado a tiazolidinadiona macular diabético), edema associado a agente anti-hipertensivo tal como edema induzido por bloqueadores de canal de cálcio.

Além disso tal como usado aqui, "uma dose diária" quer dizer a dose dada dentro de um período de 24 horas.

O termo "prevenção" quer dizer administração profilática da combinação a pacientes sadios para prevenir a erupção das condições mencionadas aqui. Além do mais, o termo "prevenção" quer dizer administração profilática de tal combinação a pacientes estando em um pré-estágio das condições, a serem tratadas.

O termo "atraso de progressão" usado aqui quer dizer administração da combinação, tal como uma preparação combinada ou composição farmacêutica, a pacientes estando em um pré-estágio da condição a ser tratada em cujos pacientes uma pré-forma da correspondente condição é diagnosticada.

Pelo termo "tratamento" é entendido o controle e cuidado de um paciente para o propósito de combate da doença, condição, ou distúrbio.

Tal como usado aqui, o termo "paciente" refere-se a um animal que está sofrendo de uma doença ou distúrbio, de preferência hipertensão, hiperglicemia ou diabetes ou IGM. O animal preferido é um mamífero, tal como cães, gatos, cavalos, vacas e humanos. Prefere-se que o paciente  
5 seja um humano.

O termo "cuja doença não foi adequadamente controlada por tiazolidinadiona sozinha" usado aqui quer dizer de preferência uma doença relacionada a hiperglicemia tal como diabetes, diabetes do tipo 2, IGT ou IGM.

10 Neste campo a idade da população de paciente preferida é de 45 anos para a frente, mais preferido de 65 anos para a frente.

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

15 A invenção também refere-se a um regime de tratamento, em que,

i) 50 mg, 100 mg ou 150 mg de vildagliptina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, devem ser administrados em combinação a uma tiazolidinadiona ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, de preferência 15 a 45 mg de pioglitazona ou 2 a 8 mg de rosiglitazona, ou em qualquer caso um sal farmacologicamente aceitável da mesma, diariamente, a um paciente em necessidade da mesma,

20 ii) o paciente tratado é selecionado de um paciente sofrendo de edema associado a tiazolidinadiona.

25 A invenção também refere-se a um regime de tratamento, em que,

i) 50 mg, 100 mg ou 150 mg de vildagliptina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, devem ser administrados em combinação a uma tiazolidinadiona ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, de preferência 15 a 45 mg de pioglitazona ou 2 a 8 mg de rosiglitazona, ou em qualquer caso um sal farmacologicamente aceitável da mesma, diariamente, a um paciente em necessidade da mesma,

30

ii) o paciente tratado é um paciente cuja doença não foi adequadamente controlada por uma tiazolidinadiona sozinha, e

iii) o paciente tratado é selecionado de um paciente sofrendo de edema associado a tiazolidinadiona.

5 Regime de tratamento tal como aqui descrito em que tiazolidinadiona é substituído por outro fármaco tal como um bloqueador de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina ou um sal da mesma.

Regime de tratamento tal como aqui descrito em que o paciente está também sob tratamento com um ou dois agentes ativos adicionais tais como CBBs, insulina, sulfoniluréia ou metformina.

10 Um regime de tratamento, um método de tratamento ou um uso tal como aqui descrito, em que entre 250 mg e 3000 mg de metformina ou um sal da mesma é administrado diariamente ao paciente tratado.

Quando 100 mg de vildagliptina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrado diariamente, eles podem estar na forma de uma administração de uma vez ao dia de 100 mg de vildagliptina (OD - uma vez ao dia), ou uma administração de duas vezes diariamente de 50 mg (isto é, duas vezes ao dia) de vildagliptina.

15 No regime de tratamento acima descrito, o termo "diariamente", aplica-se a (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma (vildagliptina) e ao fármaco adicional tal como a tiazolidinadiona ou o bloqueador de canal de cálcio.

De preferência o paciente tratado nos métodos ou usos ou regimes de tratamento acima descritos, está sofrendo de hiperglicemia ou hipertensão. Mais preferivelmente o paciente sofrendo de hiperglicemia, está sofrendo de uma doença selecionada de diabetes melito, diabetes melito do tipo I ou dependente de insulina (IDDM), diabetes melito do tipo II ou não-dependente de insulina (NIDDM), resistência a insulina do tipo A, IGM, IFG ou IGT. Em uma modalidade preferida o paciente está sofrendo de diabetes do tipo II ou IGT. Em outra modalidade preferida o paciente tratado é um paciente cuja doença não foi adequadamente controlada por tiazolidinadiona ou metformina sozinha.

A estrutura dos agentes ativos identificada por n<sup>os</sup> de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser retirada da edição atual do compêndio padrão "The Index Merck" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, Publicações Mundiais de IMS). O conteúdo correspondente do mesmo é por meio desta incorporado através de referência. Qualquer pessoa versada na técnica é completamente capacitada para identificar os agentes ativos e, com base nestas referências, da mesma maneira capacitada para manufaturar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de teste padrão, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

As preparações farmacêuticas aqui descritas são para administração entérica, tal como oral, e também retal ou parenteral, a homeotermas, com as preparações compreendendo o composto ativo farmacológico ou sozinho ou junto com substâncias auxiliares farmacêuticas habituais. Por exemplo, as preparações farmacêuticas consistem em de cerca de 0,1 % a 90 %, de preferência de cerca de 1 % a cerca de 80 %, do composto ativo. Preparações farmacêuticas para administração entérica ou parenteral, e também para ocular, são, por exemplo, em formas unitárias de dose, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e também ampolas. Estas são preparadas de uma maneira que é conhecida de por si, por exemplo, usando processos de mistura, granulação, revestimento, solubilização ou liofilização convencionais. Desta forma, preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por combinação do composto ativo com excipientes sólidos, se desejado granulação de uma mistura que foi obtida, e, se requerido ou necessário, processamento da mistura ou granulado em comprimidos ou núcleos de comprimido revestido depois de possuir substâncias auxiliares adequadas adicionadas.

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

Dosagens preferidas, para aqueles ingredientes ativos da combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção que estão comer-

cialmente disponíveis, são dosagens comercialmente disponíveis terapêuticamente eficazes especialmente.

5 A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tal como modo de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

O ingrediente ativo correspondente ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo pode também ser usado em forma de um hidrato ou incluem outros solventes usados para cristalização.

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

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

20 De preferência para o inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptina, uma dosagem diariamente total indicada é na faixa de entre 1 e 500 mg, de preferência entre 10 e 200 mg de ingrediente ativo.

25 Outro inibidor preferido de DPP-IV especialmente vildagliptina dosagem oral diariamente é entre 1 e 100 mg de preferência entre 10 e 100 mg, por exemplo, 10 mg, mais preferivelmente entre 25 e 100 mg, por exemplo, 25 mg ou 30 ou 40 ou 50, 61, 70, 90, 100 mg. A dosagem oral diariamente muito preferida de vildagliptina é entre 50 e 150 mg.

30 Doses unitárias apropriadas para administração oral contêm por exemplo cerca de 25 a cerca de 150 mg de inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptina, tal como de preferência 25, 50, 100 ou 150 mg. Doses apropriadas para administração parenteral contêm, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 150 mg do composto, por exemplo, de 10 a 50 mg.

O inibidor de DPP-IV pode também ser administrado todo dia (por exemplo, duas vezes ao dia ou uma vez ao dia), ou apenas a cada dois

dias, ou duas vezes por semana.

Os compostos podem ser administrados de maneira similar a padrões conhecidos para usos nestas utilidades. A dosagem diariamente adequada para um composto particular dependerá de um número de fatores tal como sua potência relativa de atividade. Uma pessoa versada na pertinente técnica é completamente capacitada para determinar a dosagem terapêuticamente eficaz.

Por exemplo, as doses de aliskiren a serem administradas a animais de sangue quente, incluindo homem, de aproximadamente 75 kg de peso corporal, especialmente as doses eficazes para a inibição de atividade de renina, por exemplo, em diminuição de pressão sanguínea, são de cerca de 3 mg a cerca de 3 g, de preferência de cerca de 10 mg a cerca de 1 g, por exemplo, de 20 a 200 mg/pessoa/dia, dividida de preferência em 1 a 4 doses únicas que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Geralmente, crianças recebem cerca de metade da dose adulta. A dose necessária para cada indivíduo pode ser monitorada, por exemplo, por medição da concentração de soro do ingrediente ativo, e ajustada a um nível ideal. Doses únicas compreendem, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg por paciente adulto.

Bloqueadores de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartana, são fornecidos na forma de uma forma unitária de dosagem adequada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 320 mg de valsartana, que pode ser aplicada a pacientes. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes ao dia, começando, por exemplo, com uma dose diariamente de 20 mg ou 40 mg de um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartana, aumentando por meio de 80 mg diariamente e também a 160 mg diariamente, e finalmente até 320 mg diariamente. De preferência, um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartana é aplicada uma vez ao dia ou duas vezes ao dia com uma dose de 80 mg ou 160 mg, respectivamente, cada. Doses correspondentes po-

dem ser tomadas, por exemplo, na manhã, ao meio dia ou na noite.

O composto da invenção pode ser administrado em base livre para ou como um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável ou amônio quaternário. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e exibem a mesma ordem de atividade como as formas livres. Se estes compostos possuem, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição de ácido. Sais de adição de ácido correspondentes podem também ser formados possuindo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos possuindo um grupo de ácido (por exemplo COOH) podem também formar sais com bases. Por exemplo, os compostos a serem combinados podem estar presentes como um sal de sódio, como um maleato ou como um dicloridrato. O ingrediente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode também ser usado em forma de um hidrato ou inclui outros solventes usados para cristalização.

A presente invenção refere-se a uma combinação que compreende um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, e um fármaco adicional, por exemplo, uma tiazolidinadiona ou um bloqueador de canal de cálcio, ou o sal farmacologicamente aceitável do mesmo e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável; em que os ingredientes ativos podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, separadamente ou em uma combinação fixa (mesmo formulação galênica).

Uma preparação combinada que compreende um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e um fármaco adicional, por exemplo, uma tiazolidinadiona ou um bloqueador de canal de cálcio, e opcionalmente pelo menos um, isto é, um ou mais, por exemplo, dois, veículo farmacologicamente aceitável para uso simultâneo, separado ou sequencial é especialmente um "kit de partes" no sentido de que os componentes, um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e um fármaco adicional, por exemplo, uma tiazolidinadiona ou um bloqueador de canal de cálcio, podem ser dosados independentemente ou por uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos

componentes, isto é, em diferentes momentos ou simultaneamente. As partes do *kit* de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultaneamente ou cronologicamente, isto é, em diferentes momentos e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do *kit* de partes. De preferência, os intervalos de tempo são escolhidos de modo que o efeito na doença ou condição tratada no uso combinado das partes seja maior do que o efeito que seria obtido por uso de apenas qualquer um dos componentes.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos componentes da combinação da presente invenção pode ser administrada simultaneamente ou sequencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa. Por exemplo, o método de tratamento da invenção pode compreender (i) administração de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e (ii) administração de um fármaco adicional, por exemplo, uma tiazolidinadiona ou um bloqueador de canal de cálcio, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, em quantidades terapeuticamente eficazes conjuntamente, de preferência em quantidades sinergisticamente eficazes, por exemplo, em dosagens diariamente correspondentes às relações descritas aqui.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de uma maneira conhecida por si e são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, e parenteral a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação entérica ou parenteral.

Para também ilustrar a invenção, mas não a título de limitação, o seguinte estudo clínico é fornecido. Protocolos experimentais adicionais são descritos no pedido de patente WO 01/52825 descrevendo combinações compreendendo um inibidor de DPP-IV e um agente antidiabético, por exemplo, tiazolidinadiona.

A invenção foi descrita acima através de referência a modalidades preferidas mas, quando aqueles versados na técnica apreciarem, muitas adições, omissões e modificações são possíveis todos dentro do escopo das reivindicações abaixo.

- 5                    Todas as patentes e referências de literatura citadas nesta especificação são por meio desta incorporadas através de referência em sua totalidade. Em caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo as definições e interpretações, prevalecerá.

EXEMPLO:

10 ESTUDO CLÍNICO

Materiais e métodos:

- O estudo é um estudo de ativo controlado, com grupo paralelo, randomizado, duplo cego, multicentro para comparar os efeitos de tratamento de 24 semanas com 100 mg de vildagliptina combinados com 30 mg de pioglitazona e uma combinação de dose inferior (50 mg de vildagliptina+ 15 mg de pioglitazona) às monoterapias de componente em pacientes com T2DM (diabetes do tipo 2) que nunca haviam utilizado o fármaco. Todos os fármacos foram dados como quantidades de doses. Ele foi conduzido em 145 centros nos Estados Unidos (90), Coréia (15), Reino Unido (10), Itália (8), Taiwan (7), Eslováquia (6), Republica Tcheca (5) e Índia (4).

Terapia investigacional e de referência:

- Pacientes são designados a tratamento duplo cego com tratamento de combinação com quantidade de 100 mg de vildagliptina e quantidade de 30 mg de pioglitazona, monoterapia de quantidade de 100 mg de vildagliptina, monoterapia de quantidade de 30 mg de pioglitazona, ou tratamento de combinação com quantidade de 50 mg de vildagliptina e quantidade de 15 mg de pioglitazona, em uma relação de 1:1:1:1 usando uma técnica "double dummy".

Listagem de abreviações

ADA	Associação Americana de Diabetes
AE	evento adverso
ALT	alanina aminotransferase/transaminase pirúvica glutâmica transaminase/GPT
ANCOVA	Análise de covariância
AST	aspartato aminotransferase/transaminase oxaloacética glutâmica/GOT
AUC	Área sob a curva de tempo de concentração no plasma
bid	<i>bis in diem/duas vezes ao dia</i>
BMI	Índice de Massa Corporal
bpm	Batimentos por minuto
BUN	Nitrogênio de Uréia Sanguínea
CFR	Código de Regulações Federais
CPO	Organização de Pharma do País
CRD	Pesquisa e Desenvolvimento Clínico
DPP-4	Dipeptidil peptidase IV
ECG	Eletrocardiograma
EDC	Captura de Dados Eletrônicos
FDA	Administração de Comida e Fármaco
FPG	Glicose de Plasma de Jejum
GLP-1	Peptídeo 1 do tipo glucagon
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina A1C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
IB	Caderno do Investigador
IEC	Comitê de Éticas Independente
IRB	Painel de Inspeção Institucional
ITT	Propósito de tratar
IUD	Dispositivo contraceptivo intrauterino
LC-MS/MS	Cromatografia líquida/espectrometria de massa em série
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

LOCF	Empregado Adiante pela Última Observação
MI	Infarto do miocárdio
PD	Farmacodinâmicos
PK	Farmacocinéticos
PP	Por protocolo
qd	<i>Qua 'que di 'eltodo dia</i>
RAN	Aleatorizado
SAE	Sério evento adverso
SAF	Segurança
ULN	Limite superior do normal
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
WHO	Organização Mundial de Saúde

Glossário de termos

Avaliação	Um procedimento usado para gerar dados requeridos pelo estudo.
Controle; fármaco de controle	Um fármaco de estudo usado como um comparador para reduzir inclinação de avaliação, preservar cegueira de fármaco investigacional, avaliar validade de estudo interna, e/ou avaliar efeitos comparativos do fármaco investigacional.
Registro	Ponto/tempo de entrada do paciente no estudo; o ponto em que consentimento informado deve ser obtido (isto é, antes de início de qualquer dos procedimentos descritos no protocolo).
Fármaco investigacional	O fármaco de estudo cujas propriedades estão sendo testadas no estudo; esta definição é consistente com Seção 312.3 de US CFR 21 e é sinônimo com "novo fármaco investigacional".

Número de medicação	Um identificador único no rótulo de cada embalagem de medicação em estudos que dispensam medicação usando um sistema de IVR.
Número de paciente	Um identificador único designado a cada paciente que alista-se no estudo.
Fase	Uma subdivisão principal da linha do tempo de estudo; começa e termina com marcos de estudo principais tais como registro, aleatorização, conclusão de tratamento, etc.
Período	Uma subdivisão menor da linha do tempo de estudo; divide fases em segmentos funcionais menores.
Retirada de paciente prematuro	Ponto/tempo quando o paciente sai do estudo antes da conclusão planejada de todas as administrações e avaliações de fármaco de estudo; neste tempo, toda a administração de fármaco de estudo é descontinuada e nenhuma avaliação adicional é planejada.
Número de Aleatorização	Um único identificador designado a cada paciente aleatorizado, correspondente a uma escolha de grupo de tratamento específico.
Fármaco de estudo	Qualquer fármaco administrado ao paciente como parte dos procedimentos de estudo requeridos; inclui fármaco investigacional e quaisquer fármacos de controle.

Descontinuação de fármaco de estudo	Ponto/tempo quando paciente permanentemente para de tomar fármaco de estudo para qualquer razão; pode ou não pode, também, ser o ponto/tempo de retirada de paciente prematuro.
Variável	Informação usada na análise de dados; derivada diretamente ou indiretamente de dados coletados usando avaliações especificadas em momentos especificados.

Plano de estudo:

Este é um estudo de ativo controlado duplo cego, randomizado, multicentro. Pacientes que nunca haviam utilizado o fármaco com diabetes do tipo 2 (7,5 a 11% de HbA1c) são aleatorizados igualmente a monoterapia de quantidade de 100 mg de vildagliptina, monoterapia de quantidade de 30 mg de pioglitazona, tratamento de combinação com quantidade de 50 mg de vildagliptina e quantidade de 15 mg de pioglitazona, ou tratamento de combinação com quantidade de 100 mg vildagliptina e quantidade de 30 mg de pioglitazona. Cada paciente atende uma visita de análise (Semana -2) onde os critérios de inclusão/exclusão são avaliados. Pacientes elegíveis são então aleatorizados em visita 2 (Referência, Dia 1) e 4 visitas adicionais completas durante um período de 24 semanas de tratamento.

Critérios de Inclusão/Exclusão

Inclusão

- 15 – Machos e fêmeas não-férteis (fêmeas de gravidez potencial usando um método de controle de parto sob o ponto de vista médico aprovado não-hormonal) com T2DM que foram tratados sem Fármaco Antidiabético Oral (OAD) durante pelo menos 12 semanas antes da Visita 1 e que nunca tinham recebido um OAD durante >3 meses consecutivos em qualquer tempo no passado
- 20 – 18 a 80 anos de idade, 22 a 45 kg/m<sup>2</sup> de BMI, 7,5 a 11% de HbA1c, <15 mmol/L de FPG

Exclusão

- História de complicações metabólicas agudas de T1DM dentro dos últimos 6 meses,
- História de CVD sério, doença do fígado, insuficiência cardíaca congestiva
- ALT, AST >2,5 x ULN, bilirrubina direta > 1,3 x ULN, creatinina de soro >2,5 mg/dL, TG de jejum >700 mg / dL

Avaliações de estudo

- Avaliação de eficácia primária - HbA<sub>1c</sub> medida com metodologia de HPLC
- Avaliações de eficácia secundária - FPG, lipídios de jejum (TG, colesterol total, HDL, LDL calculado, VLDL calculado e colesterol de não-HDL) e peso corporal
- Eventos adversos avaliados de acordo com severidade e possível relação a medicação de estudo
- Hipoglicemia definida como sintomas confirmados por SMBG <3,1 mmol/L de glicose de plasma equivalente. Hipoglicemia severa definida como qualquer episódio requerendo assistência de outra pessoa

Análise Estatística

- Mudança de referência para semana 24 ou ponto final na de população ITT com LOCF
- Modelos de ANCOVA com tratamento e centro unido predefinido como medição de variáveis de classificação e referência como covariado.
- Comparação primária em estudos é a monoterapia de pioglitazona
- A avaliação de segurança é com base principalmente na frequência de eventos adversos emergentes de tratamento, no número de valores de laboratório pós-referência que caem fora de faixas predeterminadas e na frequência e severidade de eventos hipoglicêmicos durante o período de tratamento aleatorizado duplo cego. Os grupos de tratamento são especificamente comparados usando teste exato de Fisher com respeito à taxa de

evento de edema periférico.

Resultados:

- Dentro do estudo o grupo é bem balanceado em referência.
- Participantes em Estudo 1 são predominantemente Asiático ou Caucasiano, com uma idade média de 51,5 anos, BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, duração de doença de 2,1 anos e HbA<sub>1c</sub> de 8,7% enquanto não recebendo nenhum OAD.
- Aproximadamente 1/3 de participantes estão no alto grupo de HbA<sub>1c</sub> de referência (>9,0%).
- Cada tratamento produziu melhoramentos significativos em controle glicêmico, mas as diminuições em HbA<sub>1c</sub> com cada regime de combinação inicial são significativamente maiores do que com monoterapia de pioglitazona (30 mg diariamente).
- A diferença entre tratamento na mudança média ajustada (AMA) em HbA<sub>1c</sub> com 100 mg de vildagliptina combinados com 30 mg de pioglitazona é -0,6% (95% de CI: [-0,8, -0,3%], P<0,001).
- De nota, combinação inicial com a combinação de vildagliptina (50 mg) e pioglitazona (15 mg) dose inferior diminui HbA<sub>1c</sub> em 1,7 ± 0,1% que é redução significativamente maior comparada a monoterapia de 30 mg de pioglitazona.
- Vildagliptina combinada com pioglitazona produz aumento relacionado a dose na porcentagem de pacientes obtendo a meta terapêutica recomendada pela ADA de HbA<sub>1c</sub> <7,0%.
- É constatado que tratamento de combinação inicial com 100 mg de vildagliptina + 30 mg de pioglitazona permitiu 65% de pacientes obterem níveis de HbA<sub>1c</sub> alvo.

Segurança e Tolerabilidade

Número (%) de pacientes relatando Eventos Adversos (AEs) comuns ( $\geq 5\%$  em qualquer grupo)

<b>Combinação Inicial</b>				
	<b>100mg de Vil- da+ 30 mg de Pio quantidade diariamente</b>	<b>50 mg de Vilda + 15 mg de Pio quantidade diariamente</b>	<b>100 mg de vildagliptina diariamente</b>	<b>30 mg de Pioglitazona diariamente</b>
	<b>N = 148</b>	<b>N = 144</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 161</b>
Any AE	75 (50,7)	66 (45,8)	78(51,0)	83(51,6)
Peso aumentado	11 (7,4)	3(2,1)	1 (0,7)	8 (5,0)
Cefaléia	9(6,1)	5(3,5)	5 (3,3)	5(3,1)
Edema periférico	9(6,1)	5 (3,5)	8 (5,2)	15(9,3)
Vertigem	7 (4,7)	3(2,1)	9 (5,9)	8 (5,0)

O requerente surpreendentemente descobriu que vildagliptina  
5 reduz a ocorrência de edema especialmente o edema associado a tiazolidi-  
nadiona.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema, compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de DPP-IV, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

2. Método, para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema associado a tiazolidinadiona, compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma tiazolidinadiona, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de DPP-IV, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

3. Uso de um inibidor de DPP-IV ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema.

4. Uso de uma tiazolidinadiona ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com um inibidor de DPP-IV ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema associado a tiazolidinadiona.

5. Método de acordo com a reivindicação 1 ou um uso de acordo com a reivindicação 3, em que o edema é um edema associado a fármaco.

6. Método de acordo com a reivindicação 5 ou um uso de acordo com a reivindicação 5, em que o edema associado a fármaco é edema associado a agentes anti-hipertensivos ou edema associado a agentes anti-diabéticos.

7. Método de acordo com a reivindicação 5 ou um uso de acordo com a reivindicação 5, em que o edema é edema associado a tiazolidinadiona ou edema associado a antagonista de canal de cálcio.

8. Método de acordo com a reivindicação 5 ou um uso de acordo com a reivindicação 5, em que o fármaco é selecionado de pioglitazona, rosiglitazona e anlodipina, ou em qualquer caso um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

9. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o edema é edema periférico, edema macular diabético ou edema pulmonar.

5 10. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o inibidor de DPP-4 é administrado em combinação com um, dois ou três compostos adicionais selecionados de agentes antidiabéticos e agentes anti-hipertensivos ou em qualquer caso um sal farmacêutico do mesmo.

10 11. Método ou uso de acordo com a reivindicação 10, em que o composto adicional é selecionado de sulfoniluréias, tiazolidinadionas, metformina, insulina, e bloqueadores de canal de cálcio.

15 12. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o paciente tratado é selecionado de um paciente sofrendo de edema induzido por agentes anti-hipertensivos ou edema induzido por bloqueadores de canal de cálcio.

20 13. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o inibidor de DPP-IV é selecionado de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino] etilamino} acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina (também chamado monoclóridrato de carbonitrila [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino) etilamino] acetil-2-pirrolidina), Vildagliptina, tiazolidina de L-treo-isoleucila P32/98, Sitagliptina, GSK23A, saxagliptina, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi]acetamida e opcionalmente em qualquer caso sais farmacêuticos dos mesmos.

25 14. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o inibidor de DPP-IV é vildagliptina ou um sal farmacêutico do mesmo.

30 15. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que entre 50 e 150 mg de vildagliptina ou sais farmacêuticos do mesmo é administrado diariamente.

16. Método ou uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que a tiazolidinadiona é selecionado de pioglitazona ou rosi-

glitazona ou opcionalmente sais farmacêuticos do mesmo.

17. Regime de tratamento, em que,

5 i) 50 mg, 100 mg ou 150 mg de vildagliptina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, devem ser administrados em combinação a uma tiazolidinadiona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, diariamente, a um paciente em necessidade do mesmo,

ii) o paciente tratado é selecionado de um paciente sofrendo de edema associado a tiazolidinadiona.

18. Regime de tratamento, em que,

10 i) 50 mg, 100 mg ou 150 mg de vildagliptina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, devem ser administrados em combinação a uma tiazolidinadiona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, diariamente, a um paciente em necessidade do mesmo,

15 ii) o paciente tratado é um paciente cuja doença não foi adequadamente controlada por uma tiazolidinadiona sozinha, e

iii) o paciente tratado é selecionado de um paciente sofrendo de edema associado a tiazolidinadiona.

19. Regime de tratamento de acordo com qualquer reivindicação 17 ou 18, em que;

20 – 15 a 45 mg de pioglitazona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou

– 2 a 8 mg de rosiglitazona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, são administrados diariamente ao referido paciente.

25 20. Regime de tratamento de acordo com quaisquer das reivindicações 17 a 19, em que o paciente está também sob tratamento com um agente ativo adicional tal como insulina, sulfoniluréia ou metformina.

21. Regime de tratamento de acordo com quaisquer das reivindicações 17 a 20, em que a tiazolidinadiona é selecionada de pioglitazona ou rosiglitazona ou opcionalmente um sal farmacêutico do mesmo.

30 22. Uso, método ou regime de tratamento de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o paciente tratado está sofrendo de hipertensão, diabetes melito, diabetes melito do tipo I ou dependente de

insulina (IDDM), diabetes melito do tipo II ou não-dependente de insulina (NIDDM), resistência a insulina do tipo A, IGM, IFG ou IGT.

23. Uso, método ou regime de tratamento de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que entre 250 mg e 3000 mg de metformina ou um sal do mesmo é administrado diariamente ao paciente tratado.

24. Uso, método ou regime de tratamento de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que;

- 15 a 45 mg de pioglitazona ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,
- 2 a 8 mg de rosiglitazona ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou
- 1 a 10 mg de um CBB ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é administrado diariamente ao referido paciente.

## RESUMO

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

5 A presente invenção refere-se a um método para prevenir, retardar o progresso ou reduzir a ocorrência de edema, compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de DPP-IV, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.